

2018ESC/ESH 动脉高血压管理指南

欧洲心脏病学会（ESC）和欧洲高血压学会（ESH）动脉高血压管理工作组

作者/工作组成员: Bryan Williams* (ESC 主席)(英国), Giuseppe Mancia* (ESH 主席)(意大利), Wilko Spiering (荷兰), Enrico Agabiti Rosei (意大利), Michel Azizi (英国), Michel Burnier (瑞士), Denis L. Clement (比利时), Antonio Coca (西班牙), Giovannide Simone (意大利), Anna Dominiczak (英国), Thomas Kahan (瑞典), Felix Mahfoud (德国), Josep Redon (西班牙), Luis Ruilope (西班牙), Alberto Zanchetti † (意大利), Mary Kerins (爱尔兰), Sverre E. Kjeldsen (挪威), Reinhold Kreutz (德国), Stephane Laurent (法国), Gregory Y. H. Lip (英国), Richard McManus (英国), Krzysztof Narkiewicz (波兰), Frank Ruschitzka (瑞士), Roland E. Schmieder (德国), Evgeny Shlyakhto (俄罗斯), Costas Tsioufis (希腊), Victor Aboyans (法国), Ileana Desormais (法国)

关键词 指南·高血压·血压·血压测量·血压治疗域值和目标·高血压介导的器官损害·生活方式干预·药物治疗·联合治疗·器械治疗·继发性高血压

目录

目录	1
缩略语:	3
1. 前言	4
2 简介	6
2.1 2018ESC/ESH 动脉高血压管理指南中, 哪些是新内容? 有哪些变化?	6
3 高血压的定义、分类和流行病学方面	6
3.1 高血压的定义	6
3.2 血压的分类	9
3.3 高血压的患病率	9
3.4 血压与心血管和肾脏事件风险的关系	9
3.5 高血压与总体心血管风险评估	12
3.6 在细化高血压患者的心血管风险评估中, 高血压介导的器官损害的重要性	13
3.7 心血管风险评估的挑战	13
4 血压测量	14
4.1 常规诊室血压测量	14
4.2 无人值守的诊室血压测量	14
4.3 诊室外血压测量	15
4.4 家庭血压监测	15
4.5 动态血压监测	16
4.6 动态血压监测与家庭血压监测的优点和缺点	17
4.7 白大衣高血压和隐蔽性高血压	18
4.8 筛查出高血压	19
4.9 证实高血压的诊断	19

4.10 诊室外血压测量的临床指征	20
4.11 运动过程中的血压和高海拔血压	20
4.12 中心动脉压	21
5 高血压患者的临床评估和高血压介导的器官损害（HMOD）的评估	22
5.1 临床评估	22
5.2 病史	22
5.3 体格检查和临床调查	22
5.4 高血压介导的器官损害的评估	25
5.5 高血压介导的器官损害的特征	26
5.6 经降压治疗高血压介导的器官损害逆转和心血管风险降低	30
5.7 何时将高血压患者转诊到医院诊治	30
6 遗传和高血压	31
7 高血压的治疗	31
7.2 何时启动降压治疗	33
7.3 血压治疗目标值	35
7.4 高血压的治疗	40
7.5 高血压的药物治疗	42
7.6 基于器械的高血压治疗	51
8 特殊情况下的血压	56
8.1 难治性高血压	56
8.2 继发性高血压	59
8.3 高血压亚急症和急症	61
8.4 白大衣高血压	66
8.5 隐蔽性高血压	67
8.6 隐蔽性未控制的高血压（MUCH）	67
8.7 青年成人（<50 岁）的高血压	67
8.8 老年人（≥65 岁）的高血压	68
8.9 女性、妊娠、口服避孕药和激素替代治疗	69
8.10 不同民族的高血压	72
8.11 糖尿病患者中的高血压	73
8.12 高血压与慢性肾病（CKD）	73
8.13 高血压与慢阻肺（COPD）	75
8.14 高血压与心脏病	75
8.15 脑血管病和认知功能	77
8.16 高血压、心房颤动和其他心律失常	79
8.17 高血压与血管疾病	79
8.18 心瓣膜病变和主动脉病变的高血压	81
8.19 高血压与性功能障碍	82
8.20 高血压与癌症治疗	82
8.21 高血压的围术期管理	83
9 同时管理 CVD 风险	83
9.1 他汀类药物和降脂药物	83
9.2 抗血小板治疗与抗凝治疗	83
9.3 降糖药物与血压	84

10 患者随访	85
10.1 高血压患者的随访	85
10.2 正常高值血压和白大衣高血压患者的随访	85
10.3 在控制访视时的血压升高	85
10.4 提高高血压患者的血压控制率：药物依从性.....	86
10.5 不断查寻无症状的高血压介导的器官损害	86
10.6 降压药物能减少或停用吗？	87
12 关键信息	87
11.证据缺口	89
13 指南中“做”和“不做”的信息	91
参考文献	94

缩略语：

ABI	踝-臂指数		病、年龄 65–74 岁、性别（女性）
ABPM	动态血压监测		
ACCOMPLISH	对于收缩期高血压患者，通过联合治疗避免心血管事件	CKD	慢性肾病
	控制糖尿病患者心血管风险行动	CK-MB	肌酸激酶—心肌/脑
ACCORD		CMR	心脏磁共振
ACE	血管紧张素转换酶		奥美沙坦与钙通道阻滞剂或利尿剂联合治疗日本老年高血压患者
ACEi	血管紧张素转换酶抑制剂	COLM	
ACR	白蛋白/肌酐比值		控制心血管终点事件发作维拉帕米研究
	糖尿病与血管病变行动：培哚普利与达美康-缓释片对照评价	CONVINCE	
ADVANCE		COPD	慢性阻塞性肺病
AF	心房颤动	COPE	联合降压治疗预防心血管事件
ALLHAT	降压和降脂治疗预防心脏发作试验	CT	计算机断层扫描
	在 2 型糖尿病患者中，使用心血管和肾病终点的阿利吉仑试验	CV	心血管
ALTITUDE		CVD	心血管病
ARB	血管紧张素受体阻滞剂	DBP	舒张压
ASCOT	盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏预防后试验	DENERHTN	肾脏交感神经去除术治疗高血压
AV	房室	DHP	二氢吡啶类
BMI	体质指数	ECG	心电图
Bp	血压	eGFR	估算的肾小球滤过率
BAS	体表面积	ELSA	针对动脉粥样硬化的欧洲拉西地平研究
CAD	冠心病	ENaC	表皮钠通道
CAPPP	卡托普利预防项目	ESC	欧洲心脏病学会
CCB	钙通道阻滞剂	ESH	欧洲高血压学会
CHA2DS2-VASc	充血性心衰、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、卒中、血管疾	FEVER	非洛地平事件降低研究
		HAS-BLED	高血压、肝/肾功能异常（各 1 分）、卒中、出血史或出血倾

	向、INR 不稳定、老年(>65 岁)、并用药物/酒精 (各 1 分)	NT-proBNP-o.d.	末端脑钠肽前体 每天一次
HbA1c	血红蛋白 A1c	ONTARGET	进行中的单用替米沙坦和联用雷米普利全球终点试验
HBPM	家庭血压监测	PAC	血浆醛固酮浓度
HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	PAD	外周动脉疾病
HELLP	血液透析、肝酶升高和血小板降低	PATHS	高血压的预防研究
HFpEF	射血分数保留的心衰	PRA	血浆肾素活性
HFrEF	射血分数降低的心衰	PRC	血浆肾素浓度
HMOD	高血压介导的器官损害	PROGRESS	培哚普利预防复发性卒中研究
HOPE	心脏结局预防评价	PWV	脉搏波传导速度
HYVET	治疗高龄老年 高血压试验	RAS	肾素-血管紧张素系统
IMT	内-中膜厚度	RCT	随机对照试验
INVEST	国际维拉帕米-群多普利研究	RWT	相对室壁厚度
ISH	单纯收缩期高血压	SBP	收缩压
JUPITER	预防使用他汀的理由：评价瑞舒伐他汀的干预试验	SCOPE	老年人的认知功能和预后研究
LDH	乳酸脱氢酶	SCORE	系统性冠脉风险评估
LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	SHEP	老年收缩期高血压项目
LEAD	下肢动脉病变	SPC	单片固定复方制剂
LIFE	为降低高血压终点事件的氯沙坦干预	SPRINT	收缩期血压干预试验
LV	左心室	STOP-H	针对老年高血压患者的瑞典试验
LVH	左室肥厚	SUCH	持续未控制的高血压
MAP	平均动脉压	Syst-China	中国收缩期高血压研究
MI	心肌梗死	Syst-Eur	欧洲收缩期高血压研究
MR	磁共振	TIA	短暂性脑缺血发作
MRA	盐皮质激素受体拮抗剂	TTE	经胸超声心动图
MRI	磁共振成像	VALUE	长期使用缬沙坦降压的评价
MUCH	隐匿未控制的高血压	VEGF	血管内皮生长因子
NORDIL	北欧地尔硫卓研究	WUCH	白大衣未控制的高血压
NS	无显著性		

1.前言

指南总结和评估了可用的证据，以帮助医护人员为有既定的情况的个体患者，选择最佳的管理策略。指南和推荐应当帮助健康专业人员在其日常实践中作决定。然而，关于一位患者的最终决定必须由负责任的健康专业人员在与患者和照顾者适当协商后作出。

近年来，欧洲心脏病学会（ESC）、欧洲高血压学会（ESH）以及其他协会与组织已出版了大量指南。由于对临床实践的影响，已制定了写作指南的质量标准，以使所有的决定对用户透明。ESC 指南推荐的形成和出版均可在 ESC 网页上查阅（[http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-](http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines)

[Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines](http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines)）。ESC 指南代表针对某一主题的 ESC 官方立

场并定期更新。

工作组成员由 ESC 和 ESH 选择的，以代表参与有此类疾病的患者的医疗护理的医学专业人士。经选择的该领域的专家根据 ESC 实践指南委员会（CPG）的政策，对特定疾病的管理已发表的证据进行了全面的审查。对诊断和治疗程序进行了关键评估，包括对风险-获益比的评估。根据预先定义的标准，对特定管理意见的证据水平和推荐强度进行权重和分级，列于表 1 和表 2。

表 1 推荐类别

推荐类别	定义	推荐所用措词
I 类	特定治疗或操作的证据和/或一般意见是有益、有用、有效的。	给予推荐/是适应证
II 类	特定治疗或操作的有用/有效，其证据存在矛盾和/或意见不一致。	
II a	证据/意见的权衡支持有用/有效。	应当考虑
II b	有用/有效未经证据/意见充分明确。	可以考虑
III 类	特定治疗或操作的证据或一般意见是无用/无效的，在某些情况下可能是有害的。	不推荐

表 2 证据水平

证据水平 A	数据来源于多个随机临床试验或汇总分析。
证据水平 B	数据来源于单个随机临床试验或大型非随机研究。
证据水平 C	专家意见共识和/或小型研究、回顾性和注册研究。

写作和审阅小组的专家为所有可能被视为存在现实或潜在利益冲突来源的关系提供了利益声明表单。这些表单汇编为文件，可在 ESC 网页上查阅（<http://www.escardio.org/guidelines>）。在写作期间利益声明的任何变化都会告知 ESC 和 ESH，并进行更新。工作组的所有财政支持来自于 ESC 和 ESH，与医疗保健企业没有任何牵连。

ESCCPG 监督并协调工作组、专家组或共识小组制定新指南。委员会还负责保证这些指南的进程。ESC 指南广泛接受 CPG 专家和外部专家的审阅，而本指南还接受了由 ESC 指定专家的审查。工作组的所有专家批准了经过适当修订后的指南。最终版本由 CPG 和 ESC 批准，发表在欧洲心脏杂志和高血压及血压杂志上。本指南是在仔细考量了科学和医学知识以及当下可提供的证据后制定的。

ESC 和 ESH 制定指南的任务还包括了创立教育工具和推荐措施的实施。为实施这些指南，制作了简要的袖珍版指南、摘要幻灯片、基本信息的小册子、非专业人员的总结卡片和数字应用（智能手机等）中的电子版。这些版本是删节版，因此如果需要的话，应当参考全文版，这在 ESCANDESH 网站上免费提供。鼓励 ESC 国家各学会认可、翻译并执行所有的 ESC 指南。实施方案是必要的，因为已证明全面应用临床推荐对疾病的转归具有有利的影响。

为验证真实世界中的日常实践与指南推荐是否一致，调查和注册研究是必要的，这样才能完成临床研究、指南写作和传播，并应用于临床实践的循环。

鼓励健康专业人员在作出临床判断，包括临床决策，以及实施预防、诊断或治疗的医疗策略时，充分考虑 ESC 和 ESH 指南。然而，ESC 和 ESH 指南不以任何方式凌驾于卫生专业人员的个人责任之上，他们可在考虑到每个患者的健康状况，并与患者及其照顾者进行适当和/或必要的协商后，做出适当和正确的决定。在处方时，核实适用于药品和设备的法律规章也是健康专业人员的责任。

2 简介

在对高血压的流行病学、病理生理学和高血压相关风险的了解方面已经取得了显著的进步，而且存在大量的证据证明降低血压能显著降低早发疾病率和死亡率。¹⁻¹⁰ 很多已证明的非常有效的和耐受良好的生活方式和药物治疗策略能达到这样的血压降低。尽管这样，全球血压的控制率仍然很差，而在整个欧洲还远非满意。因此，高血压仍然是全球和欧洲大陆 CVD 全因死亡主要可预防的原因¹¹⁻¹⁴。2018ESC/ESH 动脉高血压管理指南是为高血压成人即年龄≥18 岁的人设计的。

这些指南新增和更新的目的是评估并将新证据整合到指南推荐中。这些指南的专有目的产生实用的推荐以改善高血压的检出和治疗，并通过推广简单有效的治疗策略提高不良的血压控制率。2018 联合指南遵循同样的原则，系列高血压指南是在 2003 年、2007 年和 2013 年由两个学会联合发布的。这些基本原则是：(i)推荐是基于适当进行的、从广泛的文献复习中识别的研究；(ii)对于随机对照试验（RCT）的数据给予最高优先；(iii)还考虑到对 RCT 总结良好的汇总分析作为强证据（这与网络汇总分析形成对照，我们并不认为后者有相同的证据水平，因为很多比较是非随机的）；(iv)认识到 RCT 不能解决与高血压诊断、风险分层和治疗相关的重要问题，这些问题可通过观察性研究或适当的有科学水准的注册研究来解决；(v)根据 ESC 推荐（见第 1 节）划分科学证据的水平和推荐强度；(vi)认识到对关键推荐的意见可能不同，这通过投票来解决；和(vii)认识到存在证据不足或没有证据的情况，但问题对临床实践是很重要的，不能被忽视。在这些情况下，我们求助务实的专家意见并努力解释其基本原理。

工作组的每一位成员都被分配了特定的写作任务，这些任务章节协调员审核，然后由 2 名主席单核，一名主席由 ESC 指定，另一名由 ESH 指定。正文约经 24 个月制定出来，在此期间，工作组成员举行了集体会晤并密集通信，在会前互相交流。文件在发表前，由 ESC 和 ESH 选出的欧洲审查员和由 ESC 国家心脏学会和 ESH 国家高血压学会的代表审核。

2.1 2018ESC/ESH 动脉高血压管理指南中，哪些是新内容？有哪些变化？

3 高血压的定义、分类和流行病学方面

3.1 高血压的定义

血压与心血管和肾脏事件之间的关系是连续的，使得基于血压切点值来区分正常血压与高血压有些武断。然而，在实践中，切点值被用作实用的理由以简化诊断和治疗决策。血压与心血管风险之间的关系从极低血压水平（即 SBP>115mmHg）延伸。然而，正如临床试验所证实的，“高血压”被定义为治疗获益明确超越治疗风险的血压水平。这种证据已经得到审查（见 7.2 节高血压诊断域值的详细讨论），并提供了血压分类和高血压定义推荐的基础，与既往 ESC/ESH 指南保持不变（表 3）^{15, 16, 17}

框 1 关键信息

推荐的变化	
2013 年	2018 年
诊断	诊断
推荐诊室血压作为高血压的筛查和诊断	推荐基于如下条件诊断高血压： •重复诊室血压测量；或 •如果逻辑上和经济学上可行用 ABPM 和/或 HBPM 测量诊室外血压
治疗域值 正常高值血压(130–139/85–89mmHg)：除非获得了必要的证据，对正常高值血压不推荐启动降压药物治疗。	治疗域值 正常高值血压(130–139/85–89mmHg)：当由于明确的 CVD 特别是 CAD 引起很高的心血管风险时，可以考虑药物治疗。
治疗域值 低危的 1 级高血压的治疗： 对于低-中危的 1 级高血压患者，当几次重复访视时血压都在这个范围内，或用动态血压标准升高，尽管采取生活方式措施相当长的时间后血压仍在这个范围内，也应当考虑启动降压药物治疗。	治疗域值 低危的 1 级高血压的治疗： 对于低-中危且没有 HMOD 证据的 1 级高血压患者，如果在一段时间的生活方式干预后仍然为高血压，推荐降压药物治疗。
治疗域值 老年患者 对于 SBP 在 140–159mmHg 范围的老年人（至少<80 岁），只要降压治疗能良好耐受，可以考虑降压药物治疗。	治疗域值 老年患者 对于 SBP1 级(140–159mmHg)健康状况良好的老年患者，只要降压治疗能良好耐受，推荐降压药物治疗和生活方式干预。
血压治疗目标值	血压治疗目标值
推荐血压目标值<140mmHg。	对于所有患者，只要治疗能良好耐受，推荐治疗的每一个目标应当低于<140/90mmHg，对大多数患者，治疗的血压目标值应达到 130/80mmHg 或更低。 对于<65 岁的大多数患者，推荐 SBP 应低于 120–129mmHg 的范围。
老年(65–80 岁)患者的血压治疗目标值	老年(65–80 岁)患者的血压治疗目标值
对于老年(65–80 岁)患者，推荐 SBP 目标值在 140–150mmHg。	对于老年(>65 岁)患者，推荐 SBP 目标值达到 130–139mmHg 的范围。
年龄 80 岁以上的患者血压治疗目标值	年龄 80 岁以上的患者血压治疗目标值
对于初始 SBP≥160mmHg、年龄>80 岁的老年人，只要他们身体和精神状态良好，应当考虑 SBP 目标值在 140–150mmHg。	对于年龄>80 岁的老年人，如能耐受，推荐 SBP 目标值在 130–139mmHg 的范围。
DBP 目标值	DBP 目标值
除了对于糖尿病患者推荐目标值<85mmHg 外，一直推荐 DBP 目标值<90mmHg。	对于所有高血压患者，应当考虑 DBP 目标值<80mmHg，独立于风险和共病水平。
药物治疗的启动	药物治疗的启动
对于基线血压显著升高或存在心血管高风险的患者，可以考虑用 2 类药物联合启动降压治疗。	除了体弱的老年患者和低危的 1 级高血压患者(特别是 SBP<150mmHg 时)外，推荐用 2 类药物联合启动降压治疗，首选单片固定复方制剂 (SPC)。
难治性高血压	难治性高血压
如果没有禁忌症，应当考虑盐皮质激素受体拮抗剂、阿米洛利和 α -1 受体阻滞剂多沙唑嗪。	对难治性高血压推荐的治疗方法是加小剂量螺内酯到现行的治疗中，如果对螺内酯不耐受，则用依普利酮、阿米洛利、较大剂量的噻嗪类/噻嗪样利尿剂进一步加强利尿治疗，或加用比索洛尔或多沙唑嗪。
基于器械治疗高血压	基于器械治疗高血压
在药物治疗无效的情况下，可以考虑侵入手术如肾脏交感神经去除术和压力感受器刺激。	在高血压的常规治疗中，不推荐使用基于器械的治疗，除非是用于临床研究和 RCT，直到获得了其安全性和有效性的进一步证据。
推荐分级	
I 级	IIa 级
	IIb 级
	III 级

ABPM=动态血压监测；CAD=冠心病；CVD=心血管病；DBP=舒张压；HBPM=家庭血压监测；HMOD=高血压介导的器官损害；RCT=随机对照试验；SBP=收缩压；SPC=单片固定复方制剂。

框 1 关键信息

新节段/推荐

- 何时怀疑和如何筛查继发性高血压的原因
- 高血压急症的处理
- 急性卒中时血压管理的推荐更新
- 关于女性和妊娠高血压管理的推荐更新
- 不同民族的高血压
- 高血压与慢性阻塞性肺病
- 高血压与心房颤动和其他心律失常
- 高血压患者中口服抗凝药的使用
- 高血压与性功能障碍
- 高血压与癌症治疗
- 高血压的围术期管理
- 降糖药物与血压
- 关于心血管风险评估和管理的推荐更新：(i)对于没有 CVD 的患者采用 SCORE 系统评估风险；(ii)HMOD 对改变心血管风险的重要性；(iii)为预防 CVD 使用他汀和阿司匹林

新概念

血压测量

- 用 ABPM 和/或 HBPM，特别是 HBPM，更宽使用诊室外血压测量，作为证实高血压的诊断、检出白大衣高血压和隐性高血压以及监测血压控制的一种选择。

对于老年和高龄老年 患者，不太保守的血压治疗

- 对于老年患者更低的血压域值和治疗目标值，强调考虑生物学而不是人口学年龄（即虚弱、独立性和治疗耐受性的重要性）
- 只要治疗是可耐受的，推荐永远不要基于年龄而延期治疗或停药。

提高血压控制率的单片固定复方制剂（SPC）策略

- 对于多数高血压患者的初始治疗，首选 2 类药物联合治疗。
- 高血压的单片治疗策略对多数患者首选 SPC 治疗。
- 简化药物治疗方案首选一种 ACEI 或 ARB，与一种 CCB 和/或一种噻嗪类/噻嗪样利尿剂联合，作为大多数患者的核心治疗策略，对特定适应证使用 β 受体阻滞剂。

对于治疗的患者，新的血压目标值范围

- 已治疗的患者血压目标值范围根据患者的年龄和特定的共病，更好地确定推荐的血压目标值和降低已治疗的血压的安全界限。

识别对药物治疗依从性不佳

- 特别强调评估治疗依从性作为血压控制不佳的主要原因的重要性。

在高血压的长期管理过程中，护士和药剂师的关键作用

- 作为提高血压控制率总体策略的一部分，对于治疗的高血压患者的教育、支持和随访，强调了护士和药剂师的重要作用。

ABPM=动态血压监测；ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；ARB=血管紧张素受体阻滞剂；CCB=钙通道阻滞剂；CVD=心血管病；HBPM=家庭血压监测；HMOD=高血压介导的靶器官损害；SCORE=系统性冠脉风险评估；SPC=单片固定复方制剂。

高血压被定义为诊室 SBP 值 ≥ 140 mmHg 和/或 DBP 值 ≥ 90 mmHg。这是基于来自多个 RCT 的证据，治疗有这些血压值的患者是获益的（见第 7 节）。同样的分类被用于青年、中年和老年，而血压百分位数被用于儿童和青少年，对于后两者还没有干预试验的数据可用。关于年龄 ≤ 16 岁的男孩和女孩血压分类的细节，在 2016ESC 儿童和青少年指南¹⁸中可以找到。

3.2 血压的分类

血压的分类

推荐	推荐	证据
推荐根据诊室血压将血压分类为最佳、正常和正常高值血压，或分为 1-3 级高血压。	I	C

VD = 心血管病； DM = 糖尿病； CKD = 慢性肾病； SCORE = 系统性冠脉风险评估。

3.3 高血压的患病率

根据诊室血压，估计 2015 年全球高血压患病人数为 11.3 亿，⁵ 中欧和东欧的患病人数超过 1 亿 5 千万。在 2015 年，成人中高血压的总患病率约为 30-45%，12 全球年龄标化的患病率，男性和女性分别为 24% 和 20%。⁵ 高血压的这种高患病率在全世界无论收入状态即在低收入、中收入和高收入国家中是一致的。¹² 高血压随着老龄化日益变得更常见，在年龄 >60 岁的人中患病率 >60%。¹² 随着人群年龄增大、更多采取静坐的生活方式和其体重增加，世界范围内高血压的患病率将继续升高。至 2025 年，估计高血压患者的数量将增加 15-20%，达到接近 15 亿人。¹⁹

表 3 诊室血压的分类^a和高血压分级的定义^b

分类	收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)
最佳血压	<120	和	<80
正常血压	120–129	和/或	80–84
正常高值血压	130–139	和/或	85–89
1 级高血压	140–159	和/或	90–99
2 级高血压	160–179	和/或	100–109
3 级高血压	≥180	和/或	≥110
单纯收缩期高血压	≥140	和	<90

^a 根据坐位诊室血压和血压的最高水平，无论是收缩压还是舒张压，定义血压分类。

^b 单纯收缩期高血压根据指定范围的收缩压值分为 1 级、2 级或 3 级。同样的分类用于从 16 岁开始的所有年龄。

3.4 血压与心血管和肾脏事件风险的关系

在 2015 年，高血压是全球过早死亡的首位原因，占了几乎 1 千万人死亡和超过 2 亿残疾调整的生命年。³ 重要的是，尽管过去 30 年来诊断和治疗取得了进展，但自 1990 年以来，归因高血压的残疾生命调整年增加了 40%。3SBP≥140mmHg 占了死亡和残疾负担的大部分（约 70%），每年最大量 SBP 相关的死亡是由于缺血性心脏病（4.9 百万）、出血性卒中（2 百万）和缺血性卒中（1.5 百万）。³

诊室血压和诊室外血压与几种心血管事件（出血性卒中、缺血性卒中、心肌梗死、猝死、心力衰竭和外周动脉病变）以及终末期肾病有独立而连续的关系。⁴ 日益增多的证据表明高血压与发生心房颤动的风险增高密切相关，²⁰ 而新的证据表明血压早期升高与认知功能降低和痴呆风险增高相关。^{21, 22}

所有年龄²³ 和所有种族^{24, 25} 都显示出血压与事件风险之间的连续性关系，从高血压水平伸展到相对低的血压值。在 50 岁以后，SBP 看来是比 DBP 更好的事件预测指标。^{23, 26, 27} DBP 高与心血管风险增高相关，在年轻人(<50 岁)比老年人更常见升高。从中年开始由于动脉僵硬，DBP 倾向于降低，因此，从中年起，SBP 作为一项风险因素甚至表现出更大的重要性。²⁶ 在中年和老年人中，脉压增大（SBP 与 DBP 之间的差值）

有额外的不良预后意义。28, 29

表 4 影响高血压患者心血管风险的因素

人口统计学特征和实验室参数
性别 ^a (男>女)
年龄 ^a
吸烟 (当前吸烟或既往吸烟) ^a
总胆固醇 ^a 和高密度脂蛋白胆固醇
尿酸
糖尿病 ^a
超重或肥胖
早发 CVD 的家族史 (男性年龄<55 岁, 女性年龄<65 岁)
早发高血压的家族史或双亲史
早发停经
静坐的生活方式
心理和社会经济因素
心率 (静息心率>80 次/分)
无症状的高血压介导的器官损害 (HMOD)
动脉僵硬: 脉压 (在老年人) ≥60mmHg 颈-股 PWV>10m/s
心电图左室肥厚: (Sokolow-Lyon 指数>35mm、或 aVL 的 R 波≥11mm; 康奈尔电压时程乘积>2440mm.ms、或康奈尔电压: 男性>28mm 或女性>20mm)
超声心动图左室肥大[左室质量指数 (LVMI:男性>50g/m ^{2.7} ; 女性>47g/m ^{2.7} (身高 m ^{2.7}); 体表面积 (BSA) 指数可用于正常体重的病人; LVmass/BSA g/m ² 男>115, 女>95]
微量白蛋白尿(30–300mg/24h)、或白蛋白-肌酐比值增高(30–300mg/g; 3.4–34mg/mmol) (优先用清晨随机尿)
中度慢性肾病 (CKD): eGFR>30–59mL/min/1.73m ² (BSA); 或重度 CKD: eGFR<30mL/min/1.73m ^{2b}
踝-臂指数<0.9
严重的视网膜病变: 出血或渗出、视乳头水肿
明确的心血管和肾脏疾病
脑血管病: 缺血性卒中、脑出血、短暂性脑缺血发作 (TIA)
冠心病 (CAD): 心肌梗死、心绞痛、心肌血运重建
影像检查存在动脉粥样硬化性斑块
包括 HFpEF 在内的心力衰竭
外周动脉疾病 (PAD)
心房颤动 (AF)

BSA=体表面积; CAD=冠心病; CKD=慢性肾病; CVD=心血管病; ECG=心电图; eGFR=估算的肾小球滤过率; HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇; HFpEF=射血分数保留的心力衰竭; HMOD=高血压介导的器官损害; LVH=左室肥大; PWV=脉搏波传导速度; SCORE=系统性冠脉风险评估; TIA=短暂性脑缺血发作。

^a 纳入 SCORE 系统的心血管风险因素。

^b 蛋白尿和 eGFR 降低是独立的风险因素。

见表 6 心血管风险修饰因素。

表 5 10 年心血管风险分类（系统性冠脉风险评估系统）

很高危	有如下任何一项的人： 明确的 CVD，临床或影像明确的 - 临床 CVD 包括急性心肌梗死、急性冠脉综合征、冠脉或其他动脉血运重建、卒中、TIA、主动脉瘤和 PAD - 影像明确证实的 CVD 包括血管造影或超声示明显的斑块（即狭窄$\geq 50\%$）；不包括颈动脉 IMT 增加 - 合并靶器官损害的糖尿病，如蛋白尿或有主要风险因素如 3 级高血压或高胆固醇血症 - 严重的肾病($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) - 计算的 10 年 SCORE$\geq 10\%$
高危	有如下任何一项的人： - 单一风险因素显著升高，特别是胆固醇$> 8 \text{ mmol/L} (> 310 \text{ mg/dL})$，如家族性高胆固醇血症或 3 级高血压($\text{BP} \geq 180/110 \text{ mmHg}$) - 大多数有糖尿病的其他人（除外一些未合并主要风险因素可能处在中危的年轻 1 型糖尿病患者） 高血压性 LVH 中度 CKD ($\text{eGFR} 30\text{-}59 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 计算的 10 年 SCORE$5\text{-}10\%$
中危	有下列情况的人： - 计算的 10 年 SCORE$\geq 1\text{-}5\%$ 2 级高血压 - 很多中年人属于这一分类
低危	有如下情况的人： 计算的 10 年 SCORE$< 1\%$

CKD=慢性肾病；CVD=心血管病；eGFR=估算的肾小球滤过率；LVH=左室肥厚；TIA=短暂性脑缺血发作；PAD=外周动脉疾病；SCORE=系统性冠脉风险评分。

3.5 高血压与总体心血管风险评估

高血压罕见孤立发生，通常与其他心血管风险因素如血脂异常和葡萄糖不耐受聚集。^{30, 31} 这种代谢风险因素聚集对心血管风险有多重影响。³² 因此，对于高血压患者，总体心血管风险（即一个人在特定时期内发生心血管事件的概率）的定量评估，是风险分层过程重要的一部分。

很多心血管风险评估系统是可用的，最突出的是 10 年风险。自 2013 年以来，欧洲心血管病预防指南已经使用系统性冠脉风险评估（SCORE）系统，因为它是基于大规模、有代表性的欧洲队列数据设置的

（在 <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts> 可查阅）。SCORE 系统估计 10 年首次致命性动脉粥样硬化事件的风险，涉及年龄、性别、吸烟习惯、总胆固醇水平和 SBP。SCORE 系统还允许校准跨越很多欧洲国家的不同的心血管风险水平，并已得到外部验证。³³ 过去，SCORE 系统的局限性是它仅用于年龄 40-65 岁的患者；然而，最近 SCORE 系统已经适用于超过 65 岁的患者。³⁴ 关于心血管风险评估的详细信息是可用的。³⁵

表 6 可增高由 SCORE 评估的心血管风险的风险修饰因素

社会剥夺，很多 CVD 原因的根源
肥胖（用 BMI 测量）和中心性肥胖（用腰围测量）
缺乏身体活动
心理社会压力，包括活力衰竭
早发 CVD 的家族史（男性<55 岁，女性<60 岁）
自身免疫和其他炎症性疾病
重性精神疾病
治疗人类免疫缺陷病毒感染
心房颤动
左室肥厚
慢性肾病
阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

BMI=体质指数；CKD=慢性肾病；CVD=心血管病。

影响高血压患者心血管风险因素的因素显示于表 4。有明确 CVD 的高血压患者，包括影像所见无症状的粥样斑块病变、1 型或 2 型糖尿病、极高水平的个体风险因素（包括 3 级高血压）、或 3-5 期 CKD，被自动认为属于极高风险（即 CVD 死亡 $\geq 10\%$ ）或高风险（即 CVD 死亡在 5-10%）¹⁰（表 5）。这样的患者不需要正式的心血管风险评估来确定其是否需要治疗高血压和其他心血管风险因素。对于所有其他高血压患者，推荐使用 SCORE 系统来评估 10 年心血管风险。应当通过评估高血压介导的器官损害（HMOD）来完善评估，即使没有症状，HMOD 也能增加心血管风险到更高水平（见表 4，3.6 节和第 4 节）。

还有新的证据表明，血清尿酸升高到低于通常引起痛风的水平，与普通人群和高血压患者的心血管风险增高独立相关。推荐血清尿酸的测定作为高血压患者筛查的一部分。³⁶

SCORE 系统仅估计致命性心血管事件的风险。总体心血管事件风险在男性大约是致命性心血管事件率的 3 倍，在女性约为 4 倍。在首次事件很可能是致命的老年人中，这一乘数被削弱到小于 3 倍。³⁷

高血压患者中存在重要的一般心血管风险修饰因素（表 6）以及特定的心血管风险修饰因素。心血管风险修饰因素对心血管风险分界是特别重要的，尤其是对于中危的患者，风险修饰因素可使中危转到高危，并影响关于心血管风险因素管理的治疗决策。此外，在第一代欧洲移民中，用 SCORE 系统评估心血管风险可能要修改，在这样的患者中，心血管风险评分可能要通过校正因子来调整（表 7）。心血管风险修饰因素影响的进一步细节可从 ESC2016CVD 预防指南中查阅。³⁵

表 7 SCORE 评估第一代欧洲移民心血管风险的校正因子

起源地区	乘法因子
南非	1.4
撒哈拉以南非洲	1.3
加勒比地区	1.3
西亚	1.2
北部非洲	0.9
东亚	0.7
南美	0.7

3.6 在细化高血压患者的心血管风险评估中，高血压介导的器官损害的重要性

对于高血压患者心血管风险评估，一个独特而重要的方面是需要考虑 HMOD 的影响。过去，这称之为“靶器官损害”，但 HMOD 更准确地描述了高血压引起的重要器官（即心脏、大脑、视网膜、肾脏和血管床）结构和/或功能的改变（表 4）。有 3 个重要的考虑：(1)并非所有 HMOD 的特征被纳入了 SCORE 系统内（纳入了 CKD 和明确的血管疾病），而几种高血压性 HMOD（如心脏、血管和视网膜）有非常明确的不良预后意义（见第 5 节），尤其是如果 HMOD 是显著的话，即使缺乏典型的心血管风险因素，也可引起心血管高风险；(2)HMOD 的存在是很常见的，而通常未被检出；³⁸(3)在同一个患者多重 HMOD 的存在也是常见的，且进一步增高心血管风险。³⁹⁻⁴¹因此，在高血压患者中，纳入 HMOD 的评估是很重要的，有助于识别高危或很高危高血压患者，不然用 SCORE 系统他们可能被误分为只有低水平风险。这对于 LVH、伴有白蛋白尿或蛋白尿的 CKD 或动脉僵硬的存在尤其如此。⁴³（见第 5 节）。对于中年人，根据不同的高血压级别、心血管风险因素、HMOD 或共病存在，高血压相关疾病各个阶段（从没有并发症到无症状的或明确的疾病）的影响，在图 1 中阐明。

3.7 心血管风险评估的挑战

心血管风险受到年龄的强烈影响（即老年人总是存在高的心血管绝对风险）。相反，年轻人特别是年轻女性，即使在有显著异常风险因素的人中，绝对风险通常也是低的。在后者中即使绝对风险是低的，但相对风险升高。已经提出使用“心血管风险年龄”作为一种有用的表达风险和做治疗决策的方式，尤其是对于处在绝对风险低，但相对风险高的年轻人。³⁵这是通过阐明一个有风险因素但绝对风险低的年轻（如 40 岁）患者，如何等同于有最佳风险因素年龄大得多（60 岁）的人来实现的；因此，年轻患者的心血管风险年龄是

60 岁。心血管风险年龄可使用 HeartScore(www.heartscore.org)自动计算。

第二种考虑是，在心血管风险评估系统中，伴随疾病的存在通常以双重的方式记录（如糖尿病，有/无）。这并不反映伴随疾病的严重程度和持续时间对总体心血管风险的影响。例如，长期的糖尿病明确与风险增高相关，而新发的糖尿病，风险则不太肯定。³⁴

对于高血压特有的第 3 个难题是在接受降压治疗的患者中，在心血管风险评估时，使用哪种血压值。如果最近才开始治疗，使用治疗前的血压值似乎是适宜的。如果已经长期治疗，使用当前治疗的血压值就会低估风险，因为它不能反映既往长期暴露于较高的血压水平，而即使血压得到了良好控制，降压治疗也不能完全逆转风险。如果已经长期治疗，那么使用“治疗的血压值”应当注意，计算的心血管风险低于患者的实际风险，会引起误解。第 4 个难题是如何将诊室外血压值输入到已经根据诊室血压校准的风险计算器中。在临床实践中评估心血管风险时，应记得这些局限性。

高血压与风险因素评估

推荐	推荐类别	证据水平
对于还没有由于明确的 CVD、肾病或糖尿病、显著升高的单一风险因素（如胆固醇）或高血压性 LVH 引起、存在高危或很高危的患者，推荐用 SCORE 系统行心血管风险评估。 ^{33, 35}	I	B

CVD=心血管病；LVH=左室肥厚；SCORE=系统性冠脉风险评估。

4 血压测量

4.1 常规诊室血压测量

在医生诊室中，听诊的或振动式半自动或全自动血压计是首选的测量血压的方法。这些器械应当根据标准化的条件和方案进行验证。⁴⁴起初应使用适于臂围的袖带，测量双侧上臂血压。两臂间一致而明显的 SBP 差值（即>15mmHg）与心血管风险增高相关，⁴⁵很可能是由于粥样斑块血管病变所致。对于臂间血压存在差异的患者，理想的是通过同时测量双侧来明确，随后所有测量都应使用血压值较高的手臂。

对于老年人、糖尿病患者或有体位性低血压其他原因的人，还应当测量站立后 1 分钟和 3 分钟的血压。体位性低血压的定义是：站立 3 分钟内，SBP 降低 ≥ 20 mmHg 或 DBP 降低 ≥ 10 mmHg，且与死亡率和心血管事件率风险增高相关。⁴⁶在测量血压的时候，还应当记录心率，因为静息心率是心血管病或致命事件的一项独立预测因素，⁴⁷尽管心率没有被纳入任何心血管风险算法中。表 8 总结了常规血压测量的推荐程序。值得强调的是，通常不适当地测量诊室血压，对推荐的正确测量诊室血压标准化的条件不够注意。不正确的诊室血压测量可引起不准确的血压分类、高估患者的真实血压和不必要的治疗。

4.2 无人值守的诊室血压测量

在医生诊室中自动测得的多次血压读数可提高血压测量的可重复性，而如果患者单独坐在那里且没有人察看，则“白大衣效应”（见 4.7.1 节）可显著降低⁴⁸或消除。⁴⁹而且，血压值低于通过传统诊室血压测量所获得的值，而与由白天动态血压监测（ABPM）或家庭血压。

高血压分期	其他因素、HMOD 或疾病	血压(mmHg)分级			
		正常高值 SBP130–139 DBP85–89	1 级 SBP140–159 DBP90–99	2 级 SBP160–179 DBP100–109	3 级 SBP≥180 orDBP≥110
1 期(无并发症)	无其他 风险因素	低危	低危	中危	高危
	1-2 项风险 因素	低危	中危	中-高危	高危
	≥3 项风险 因素	低-中危	中-高危	高危	高危
2 期(无症状的疾病)	HMOD、3 期 CKD、无器官 损害的 DM	中-高危	高危	高危	高-很高危
3 期(明确的疾病)	明确的 CVD、≥4 级 CKD、有器官 损害的 DM	很高危	很高危	很高危	很高危

图 1 根据血压水平、心血管风险因素的存在、高血压介导的器官损害、或共病高血压各期的分类。

CV 风险是对中年男性的阐明。心血管风险不一定对应不同年龄的实际风险。为了治疗决策，推荐使用 SCORE 系统正式评估心血管风险。BP=血压；CKD=慢性肾病；CV=心血管；DBP=舒张压；HMOD=高血压介导的器官损害；SBP=收缩压；SCORE=系统性冠脉风险评估。

监测（HBPM）提供的值相似，甚至还低。⁵⁰在最近一项临床试验[收缩压干预试验（SPRINT）]⁵¹中采用无人值守的诊室血压测量，产生了关于其与传统诊室血压测量（它一直是既往所有流行病学和临床试验数据的基础）定量关系的争议；其在日常临床实践中的可行性也受到质疑。目前，经传统诊室血压测量与无人值守的诊室血压测量获得的血压读数之间的关系，仍然不清楚，但可用的证据表明，传统诊室 SBP 读数，比用无人值守的诊室血压测量获得的 SBP 水平，可能至少高 5–15mmHg。⁵²也有非常有限的证据证明，无人值守的诊室血压测量的预后价值，即它们至少能保证像传统诊室血压测量同样的预测预后的能力。⁵³

4.3 诊室外血压测量

诊室外血压测量指的是使用 HBPM 和 ABPM，后者通常超过 24 小时。在更能代表日常生活的条件下，它能比传统诊室血压提供大量的血压测量值。最近的立场文件和实践指南提供了 ABPM54 和 HBPM55 的全面细节，简要总结如下。^{54, 56}

4.4 家庭血压监测

家庭血压是用半自动的、经验证的血压监测器测得的所有血压读数的平均值，在每次诊室访视前，至少测 3 天，最好连续测 6-7 天，用清晨和傍晚的读数。病人在一安静的房间内，坐在靠背椅上，手臂要有支

撑，休息 5 分钟后测量。每一组测量要测 2 次，间隔 1-2 分钟。⁵⁷

表 8 诊室血压测量

在开始测量血压前，病人应舒适地坐在安静的环境中 5 分钟。
应记录 3 次血压测量，间隔 1-2 分钟，只有头 2 次读数相差>10mmHg，才另外测一次。血压以最后 2 次血压读数的平均值记录。
对于由于心律失常如心房颤动引起血压值不稳定的患者，可能必须进行另外的测量，对他们应当使用手动听诊的测量方法，因为对于房颤患者的血压测量，大多数自动器械没有得到验证。 ^a
对于大多数患者使用标准的袖带（12–13cm 宽和 35cm 长），但对于较大（臂围>32cm）和较瘦的手臂分别有较大和较小的袖带可用。
袖带应放在心脏的水平，背部和手臂要有依靠以避免肌肉收缩和等张运动依赖的血压增高。
当使用听诊方法时，使用柯氏音 I 相和 V 相（突然减弱/消失）分别识别 SBP 和 DBP。
首次访视时测量双臂血压，以检出可能的臂间血压差异。使用有较高值的手臂作为参考。
对于首次测量的所有病人，要测量从坐位站立后 1 分钟和 3 分钟的血压以排除直立位低血压。对于老年人、糖尿病患者以及伴有可能会经常发生体位性低血压其他情况的人，在后续访视时，还应当考虑测量卧位和站立位血压。
记录心率并摸脉以排除心律失常。

DBP=舒张压；SBP=收缩压。

^a 对于房颤患者的血压测量，大多数自动器械是没有得到验证的，它会记录最高的个别收缩压波形而不是几个心动周期的平均值，这将导致血压的高估。

与诊室血压相比，HBPM 值通常较低，而当考虑 3-6 天家庭血压的均值时，高血压的诊断域值是 $\geq 135/85\text{mmHg}$ （相当于诊室血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ ）。（表 9）与诊室血压相比，HBPM 可提供更多可重复的血压数据，且与 HMOD 尤其是 LVH 的关系更密切。⁵⁸ 最近对为数不多的前瞻性研究的汇总分析进一步表明，HBPM 可比诊室血压更好地预测心血管发病率和死亡率。⁵⁹ 还有证据表明，病人的自我监测对药物依从性和血压控制产生有利的影响，⁶⁰⁻⁶¹ 尤其是结合教育和咨询时。⁶² 应用远程监控和智能手机可提供另外的优势，⁶³⁻⁶⁴ 例如，帮助记忆测量血压，作为一种方便的方式以数字日记存储和传输。我们不推荐使用应用程序作为独立于袖带的测量血压的方法。

4.5 动态血压监测

ABPM 可提供一个特定时间通常为 24 小时的血压读数的平均值。这种器械通常以 15-30 分钟一次程序化地记录血压，通常提供白天、夜间和 24 小时的平均血压值。病人的活动日记和睡眠时间也能被记录下来。作为有效的 ABPM 测量，至少需要 70% 可用的血压记录。ABPM 值平均低于诊室血压值，高血压的诊断域值是：24 小时期间 $\geq 130/80\text{mmHg}$ ；白天平均 $\geq 135/85\text{mmHg}$ ；夜间平均 $\geq 120/70\text{mmHg}$ （全部相当于诊室血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ ），见表 9。

表 9 根据诊室、动态和家庭血压水平的高血压定义

分类	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)
诊室血压 ^a	≥140	和/或	≥90
动态血压			
白天（清醒）平均	≥135	和/或	≥85
夜间（或睡眠）平均	≥120	和/或	≥70
24 小时平均	≥130	和/或	≥80
家庭血压平均	≥135	和/或	≥85

DBP=舒张压；SBP=收缩压。

^a 参考传统的诊室血压而不是无人值守的诊室血压。

ABPM 是比诊室血压更好的 HMOD 的预测指标。⁶⁵ 此外，24 小时动态血压平均值一直显示与病变或致命性事件有更密切的关系，⁶⁶⁻⁶⁸ 而且对心血管预后如冠脉病变或致命性事件和卒中，是比诊室血压更敏感的风险预测指标。⁶⁸⁻⁷²

在睡眠期间正常血压会降低。虽然人群中夜间血压的下降呈正态分布，但如果其夜间血压下降大于白天平均血压值的 10%，则提出了一个任意的切点来定义患者为“勺型”血压；然而，“下降”的幅度通常高度变异，一天不同一天，因此，重复性很差。⁷³ 公认的夜间血压不下降的原因是睡眠障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、肥胖、盐敏感者的高盐摄入、直立位低血压、自主神经功能障碍、CKD、糖尿病神经病变和老年。⁵⁴ 在同样的统计模型中，解释白天血压与夜间血压的研究发现，夜间血压是白天血压更强的预后预测指标。⁵⁴ 夜间与白天的比值也是一项明显的预后预测指标，而夜间血压下降减少的患者（即<白天平均血压的 10%或夜间/白天比值>0.9），有心血管风险增高。⁵⁴ 此外，在那些没有夜间血压下降或夜间血压比白天血压更高的人群中，风险显著增高。⁷⁴ 矛盾的是，也有一些证据表明，夜间血压极度下降的患者风险增高。⁷⁵ 但是这种现象的普遍性和重复性有限，使得对数据的解释很困难。

从 ABPM 记录衍生的许多另外的指标包括 24 小时血压变异性、⁷⁶ 清晨血压升高、⁷⁷ 和动态动脉僵硬指数，⁷⁸ 有一定预后价值。然而，其预测增量价值尚不清楚。因此，应将这些指标看作研究工具，当前没有常规临床应用的指征。

4.6 动态血压监测与家庭血压监测的优点和缺点

ABPM 和 HBPM 的一个主要优点是它们都支持白大衣高血压和隐蔽性高血压的诊断（见 4.7 节）。HBPM 和 ABPM 的相对优点和缺点显示于表 10。HBPM 的一个特别重要的优点是它比 ABPM 便宜得多，因此更容易获得使用。另一优点是它可在几天甚至更长时间内提供多次测量，这与临床是有关联的，因为每日血压变化可能有独立的预后价值。⁷⁹ 与 ABPM 不同，典型的 HBPM 器械在日常活动和睡眠期间不提供血压测量，但最近的技术进步可能允许用 HBPM 测量睡眠期间的血压。进一步的考虑是，认知功能受损对 HBPM 测量可靠性的潜在影响和罕见的强迫行为的实例，如果需要诊室外血压读数时，这些情况可能支持使用 ABPM。一般来说，这两种方法应被视为是互补的而不是绝对替代。

尽管在过去 50 年里诊室外血压测量取得了进步，但一些基本的问题仍然存在，其中最重要的是 HBPM

或 ABPM 指导的治疗是否比传统诊室血压指导的治疗带来更大的发病率和死亡率降低，后者一直是所有临床预后试验的诊断策略。

4.7 白大衣高血压和隐蔽性高血压

白大衣高血压指的是在未治疗的情况下，诊室血压是升高的，但经 ABPM、HBPM 或两者测量时却正常。⁸⁰相反，“隐蔽性高血压”指的是未治疗的患者其诊室血压是正常的，但经 HBPM 或 ABPM 测量时是升高的。⁸¹当诊室和诊室外血压测量均正常时，就使用“真正血压正常”一词，当两者测量均不正常时，就使用“持续性高血压”。在白大衣高血压中，较高的诊室血压与较低的诊室外血压之间的差值被称之为“白大衣效应”，且被认为主要反映了由医生或护士在诊室测量血压引起的报警反应的升压响应，⁸²但可能还涉及到其他因素。⁸³

虽然白大衣高血压和隐蔽性高血压的术语最初是定义高血压没有得到治疗的人，但最近它们也被用于描述血压得到治疗患者的诊室和诊室外血压之间的差异，并有术语隐蔽性未控制的高血压（MUCH）（诊室血压得到控制但家庭或动态血压升高）和白大衣未控制的高血压（WUCH）（诊室血压升高但家庭或动态血压得到控制），与持续未控制的高血压（SUCH）⁸⁴（诊室和家庭或动态血压均未得到控制）形成对比。

白大衣效应被用于描述在未治疗和已治疗的患者中，诊室血压升高（治疗的或未治疗的）和较低的家庭或动态血压。

4.7.1 白大衣高血压

虽然在不同的研究中，白大衣高血压的患病率各不相同，但在诊室血压升高的人中其患病率高达 30-40%（在老龄老年人中>50%）。随着年龄增长，在女性和在不吸烟的人中更为常见。在合并 HMOD 的患者中，当诊室基于重复测量时或医生不参与血压测量时，其患病率降低。各级高血压（包括难治性高血压）均可见到明显的白大衣高血压效应，但在 1 级高血压患者中白大衣高血压的患病率是最高的。

HMOD 在白大衣高血压中的患病率低于持续性高血压，最近的研究显示与白大衣高血压相关的心血管事件风险也低于持续性高血压。^{68, 85, 86}相反，与真正正常血压相比，白大衣高血压患者肾上腺活性增高、⁸⁷代谢风险因素更普遍、无症状的心脏和血管损害更常见、新发糖尿病和进展到持续性高血压和 LVH 的长期风险更大。⁸²此外，尽管根据定义，诊室外血压值在白大衣高血压中是正常的，但它们往往高于真正血压正常的人群，这可能解释最近研究所报道的，在调整了人口统计指标和代谢风险因素后，在白大衣高血压患者中心血管事件的长期风险增高。^{85, 86, 88-90}在单纯收缩期高血压和老年患者中，白大衣高血压也有更大的心血管风险，⁹¹而且临床上似乎没有表现。⁶⁸应当通过重复诊室和诊室外血压测量来证实诊断，并应包括广泛的风险因素和 HMOD 的评估。推荐用 ABPM 和 HBPM 两者来证实白大衣高血压，因为在 ABPM 和 HBPM 两者均正常的人中，心血管风险看来是低的（接近持续正常血压）；⁸²治疗考虑见 8.4 节。

4.7.2 隐蔽性高血压

隐蔽性高血压可见于约 15%的诊室血压正常的人。¹⁷在年轻人、男性、吸烟、体力活动水平较高、饮酒、焦虑和工作压力大的人中，患病率较高。⁵⁴肥胖、糖尿病、CKD、有高血压的家族史以及在诊室正常高值血压的人，也与隐蔽性高血压的患病率增高相关。¹⁷隐蔽性高血压与血脂异常和血糖异常、HMOD、⁹²肾上腺活性相关，并增高发生糖尿病和持续性高血压的风险。^{81, 93}汇总分析和最近的研究⁶⁸显示，与正常血压相比，隐蔽性高血压患者的心血管事件风险显著增高，接近甚或比持续性高血压更高。^{68, 93-96}隐蔽性高血压还增高糖尿病患者心血管和肾脏事件的风险，尤其是夜间发生血压升高时。^{95, 97}

表 10 动态血压监测与家庭血压监测的比较

ABPM	HBPM
优点 - 能检出白大衣高血压和隐蔽性高血压 - 较强的预后证据 - 夜间读数 - 实际生活情况下的测量 - 额外的预后血压表型 - 来自单次测量的丰富信息，包括短期血压变异性	优点 - 能检出白大衣高血压和隐蔽性高血压 - 便宜和广泛可及性 - 在家庭情况下测量，可能比在医生诊室更放松 - 病人参与血压测量 - 容易重复和较长时间使用以评估每天之间的血压变异
缺点 - 昂贵和有时可及性受限 - 可能不适	缺点 - 只有静息血压可用 - 潜在的测量误差 - 无夜间读数^a

ABPM=动态血压监测；HBPM=家庭血压监测。

^a 技术正在研发以使用家庭血压器械能测量夜间血压。

4.8 筛查出高血压

高血压主要是一种无症状的疾病，最好通过结构性人群筛查计划或机会性血压测量来检出。当进行了结构性人群筛查计划时，数量惊人（>50%）的人们并不知晓他们患有高血压。^{12, 98} 在世界已研究的国家中，无论收入多少，这种未被发现的高血压的发生率都很高。

所有成人都应该将血压记录在其医疗文件中，并让其知晓自己的血压，应间隔一定时间进行进一步筛查，筛查频率依血压水平而定。对于诊室血压最佳(<120/80mmHg)的健康人，应当至少每 5 年测量一次血压，有机会时应更频繁测量。对于正常血压(120-129/80-84mmHg)的人，应该至少每 3 年测量一次血压。对于正常高值血压(130-139/85-89mmHg)的患者，应每年记录一次血压，因为正常高值血压进展到高血压的频率增高。对于被检出有隐蔽性高血压的人也是如此。

4.9 证实高血压的诊断

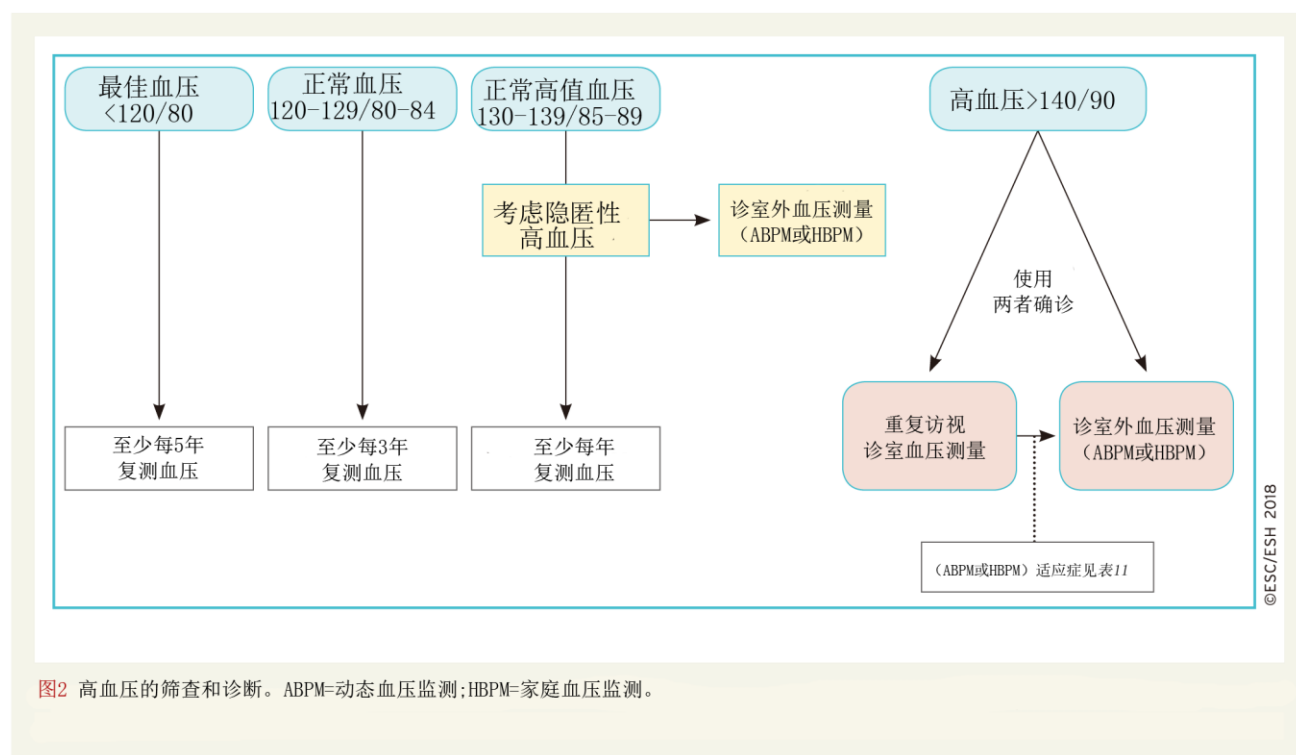
血压可高度变化，因此，高血压的诊断不应根据一次诊室访视的一组血压数据，除非血压显著升高（如 3 级高血压）和存在明确的 HMOD 证据（如伴有渗出和出血的高血压性视网膜病变、LVH、血管或肾脏损

害)。对于所有其他人（即几乎所有患者）以及在临床实践和 RCT 中，对于高血压状态的分类，在重复诊室访视时重复测量血压，一直是证实血压持续升高的长期策略。访视次数和访视的时间间隔依高血压的严重程度而异，且与高血压的严重程度成反比。因此，更明显的血压升高（如 2 级或以上）需要较少的访视和较短的访视间的时间间隔（即几天或几周），取决于血压升高的严重程度和是否有 CVD 或 HMOD 的证据。相反，对于 1 级高血压患者，重复测量的时期可延长至几个月，特别是当患者处于低风险且没有 HMOD 时。在这段血压评估期间，通常进行心血管风险评估和常规的筛查试验（见第 3 节）。

这些指南还支持使用诊室外血压测量（即 HBPM 和/或 ABPM）作为重复诊室血压测量的替代策略，以证实高血压的诊断，只要这些测量在逻辑上和经济上是可行的（图 2）。⁹⁹ 这种方法可提供重要的补充临床信息，如检出白大衣高血压（见 4.7.1 节），特别是对于诊室测量的 1 级高血压，并没有 HMOD 或 CVD 证据的患者，应当怀疑白大衣高血压。¹⁰⁰（表 1）。一种特别的挑战是隐蔽性高血压的检出（见 4.7.2）。隐蔽性高血压更常见于血压处在正常高值范围的人，对他们应考虑诊室外血压测量，以排除隐蔽性高血压（见表 8）。在特定情况下，诊室外血压测量也是指征（见 4.10 节和表 11）。

4.10 诊室外血压测量的临床指征

诊室外血压测量，尤其是 HBPM 还有 ABPM，被越来越多的用于确诊高血压。正如下面所讨论的，诊室外血压测量可提供补充信息。诊室外血压测量的临床指征显示于表 11。¹¹ HBPM 也越来越多地被患者用于监测他们的血压控制，这促进了他们的参与，并可提高他们的治疗依从性和血压控制率。^{61, 101, 102} 随着这些器械的可及性增高和费用降低，这可能会变得更普遍使用。



4.11 运动过程中的血压和高海拔血压

重要的是要认识到动态和静态运动过程中的血压升高，而 SBP 比 DBP 升高更显著，¹⁰³ 但只有 SBP 用非侵入性方法能可靠地测量。目前，关于运动过程中正常血压反应尚未达成共识。运动过程中的 SBP 升高与运动前的静息血压、年龄、动脉僵硬度和腹部肥胖相关，在女性稍高于男性和不健康的个体。有证据表明，在运动过程中血压过度升高可预测高血压的发生，独立于静息血压。¹⁰⁴ 然而，不推荐运动试验作为高血压

常规评估的一部分，因为有各种局限性，包括还缺乏方法学和定义的标准化。重要的是，除了存在非常高的血压值（3级高血压）外，不应阻止已经治疗或未治疗的高血压患者或运动员进行有规律的运动，特别是有氧运动，运动被认为是生活方式改变的一部分，对降低血压是益的（见 7.4.1 节）。

表 11 家庭血压监测和动态血压监测的临床适应证

白大衣高血压更常见的情况，如：
• 诊室测量的 1 级高血压 • 没并发 HMOD 的隐蔽性诊室血压升高
隐蔽性高血压更常见的情况，如：
• 正常高值诊室血压 • 在并发了 HMOD 或存在总体心血管高风险的个体中的正常诊室血压
在未治疗和已治疗的患者中的体位性和餐后低血压
难治性高血压的评估 血压控制，特别是对已治疗的高危患者的评估 血压对运动反应的加重
诊室血压存在相当大的变异时
评估治疗期间符合低血压的症状
对 ABPM 而不是 HBPM 特定的适应证：
• 评估夜间血压值和勺型状态（如疑似夜间高血压例如睡眠呼吸暂停、CKD、糖尿病、内分泌性高血压或自主神经功能障碍）

ABPM=动态血压监测；CKD=慢性肾病；HBPM=家庭血压监测；HMOD=高血压介导的器官损害。

有证据表明，随着高海拔暴露，尤其是 3000 米以上，可能 2000 米以上，血压会升高。¹⁰⁵ 这是由于很多因素所致包括交感神经激活。2 级高血压并有心血管风险增高的患者，在高海拔(>2500m)暴露前和暴露过程中，应检查其血压值。1 级高血压患者经充分的药物治疗可到达极高的海拔(>4000m)；未控制的重度（3 级）高血压患者应避免暴露于极高的海拔。¹⁰⁵

4.12 中心主动脉压

各种技术使用专用算法允许从外周动脉血压测量衍生出主动脉血压（中心血压）。^{106·107} 一些研究和汇总分析表明，在高血压患者中，中心血压可预测心血管事件，与肱动脉血压相比，降压药物对中心血压有不同的作用。¹⁰⁸ 中心血压相对于常规临床诊室血压测量，是否增加预后价值尚不清楚。¹⁰⁹ 一种例外可能是年轻人中的单纯收缩期高血压，相对于正常的中心血压，他们的外周血压可能不成比例地升高。这见于小部分的年轻人，主要是单纯收缩期高血压的患者，这些患者是否处于低于由其肱动脉诊室血压提示的风险尚不清楚。^{110·111}

5 高血压患者的临床评估和高血压介导的器官损害（HMOD）的评估

5.1 临床评估

临床评估的目的是明确高血压的诊断和分级、筛查高血压潜在的继发性原因、检出可能引起高血压发生的因素（生活方式、伴随的药物、或家族史）、检出伴随的心血管风险因素（包括生活方式和家族史）、检出伴随的疾病、明确是否存在 HMOD 或并存的心血管、脑血管或肾病的证据。

5.2 病史

应特别强调采集详细的病史（表 12）

首次诊断高血压的时间，包括任何既往的医疗检查记录、住院治疗，等

记录任何当前和既往的血压值

记录当前和既往用的降压药物

记录其他药物

高血压、CVD、卒中或肾病的家族史

评估，包括运动水平、体重改变、饮食史、吸烟史、饮酒史、违禁药物使用史、睡眠史、任何治疗药物对性功能的影响

任何伴随的心血管风险因素史

既往和当前共病的细节和症状

潜在高血压继发原因的具体病史（见 8.2 节）

使用口服避孕药的既往史

月经史和激素替代治疗史

甘草使用史

有加压作用的药物使用史

5.3 体格检查和临床调查

体检可提供继发性高血压的潜在原因、共病和 HMOD 的重要征象。正如总结在第 4 节的，应当测量诊室血压和心率。通常需要一次以上的诊室血压测量以证实高血压的诊断，要不然使用 HBPM 或 ABPM 来证实诊断（见第 4 节）。

表 13 列出了需要全临床检查的详细信息，这些检查应根据高血压的严重程度和临床情况进行调整。建议的常规临床调查列于表 14。

血压测量

推荐	推荐类别	证据水平
推荐血压筛查方案。所有成人（18岁及以上）都应测量诊室血压并记录在其医疗文件中，并让其知晓自己的血压。 ^{12, 98}	I	B
• 进一步的血压记录是指征，如果血压保持最佳状态，至少每5年记录一次。	I	C
• 进一步的血压记录是指征，如果血压保持正常，至少每3年记录一次。	I	C
• 如果血压保持在正常高值，推荐进一步的血压记录至少每年一次。	I	C
• 对于较老(>50岁)的病人，每一级血压都应考虑更频繁地筛查诊室血压，因为SBP会随着年龄陡峭地升高。	IIa	C
推荐首次访视至少测量双臂的诊室血压，因为臂间SBP差值>15mmHg提示存在动脉粥样斑块病变且与心血管风险增高相关。 ⁴⁵	I	A
如果记录BP的手臂间差异，则建议所有后续血压读数使用具有较高血压读数的手臂。	I	C
推荐应当根据列下情况诊断高血压：	I	C
• 除了严重的高血压（如3级和特别是高危患者）外，在1次以上访视时，重复诊室血压测量。在每次访视时，应记录3次血压测量，间隔1-2分钟，如果前2次读数相差>10mmHg，应另测一次。病人的血压是最后2次血压读数的平均值		
或	I	C
• 用ABPM和/或HBPM行诊室外血压测量，只要这些测量在逻辑上和经济学上是可行的。		
对于很多临床情况如检出白大衣高血压和隐蔽性高血压、定量评估疗效以及检出不良反应的可能原因（如症状性血压）， ^{17, 54, 62, 68, 72} 特别推荐诊室外血压（即ABPM或HBPM）。	I	A
推荐对所有病人触诊静息脉搏以明确心率和探寻心律失常如AF。 ^{20, 27}	I	C
可以考虑其他的血压测量和指标（脉压、血压变异性、运动血压以及中心血压），但目前其在日常临床工作中并不常用。	IIb	C
在某些情况下它们可提供有用的额外信息，并且是有价值的研究工具。		

ABPM=动态血压监测；AF=心房颤动；HBPM=家庭血压监测；SBP=收缩压。

表 12 个人史和家族史要收集的关键信息

危险因素
高血压、CVD、卒中或肾病的家族和个人史
风险因素相关的（如家族性高胆固醇血症）家族史和个人史
吸烟史
饮食史和盐摄入情况
饮酒情况
缺乏身体运动/静坐的生活方式
勃起功能障碍史
睡眠史、打鼾、睡眠呼吸暂停（还要配偶的信息）
既往妊娠高血压/子痫前期
HMOD、CVD、卒中和肾病史和症状
大脑和眼睛：头痛、眩晕、晕厥、视力受损、TIA、感觉或运动障碍、卒中、颈动脉血运重建、认知功能受损、痴呆（老年人）
心脏：胸痛、气短、水肿、心肌梗死、冠脉血运重建、晕厥、心悸史、心律失常（特别是房颤）、心力衰竭
肾脏：口渴、多尿、夜尿、血尿、尿道感染
外周动脉：肢端凉、间歇性跛行、无痛步行距离、静息痛、外周血管血运重建
CKD 患者或有家族史（如多囊肾病）
可能继发性高血压史
青年(<40 岁)发作的 2 级或 3 级高血压，或老年患者突然发生高血压或血压迅速恶化
肾脏/尿道疾病史
违禁药物/物质滥用/同时治疗：肾上腺皮质激素、鼻血管收缩剂、化疗、育亨宾、甘草
反复发作出汗、头痛、焦虑或心悸，提示嗜铬细胞瘤
自发性或利尿剂引起的低钾血症史、肌无力发作、手足抽搐（醛固酮增多症）
提示甲状腺疾病或甲状腺功能亢进的症状
妊娠史或当前妊娠或口服避孕药
睡眠呼吸暂停史
降压药物治疗
当前/既往用降压药物包括对既往药物的效果和不耐受
治疗依从性

CKD=慢性肾病；CVD=心血管病；HMOD=高血压介导的器官损害；TIA=短暂性脑缺血发作。

表 13 体格检查的关键步骤

身体状态
在有标定刻度的仪器上测量体重和身高，并计算 BMI
腰围
HMOD 的体征
神经系统检查和认知功能状况
眼底镜检查高血压视网膜病变
心脏和颈动脉的触诊和听诊
外周动脉的触诊
双侧（至少一侧）手臂血压的比较
继发性高血压
皮肤检查：神经纤维瘤斑块（嗜铬细胞瘤）
肾触诊探查多囊肾的肾肿大征象
心脏和肾动脉听诊提示主动脉缩窄或肾血管性高血压的杂音或声音
比较桡动脉与股动脉搏动：以检出主动脉缩窄的桡-股搏动延迟
库欣病或肢端肥大症的体征
甲状腺疾病的体征

BMI=体质指数；HMOD=高血压介导的器官损害。

5.4 高血压介导的器官损害的评估

HMOD 指的是由高血压引起的动脉或终器官（心脏、血管、大脑、眼睛和肾脏）的结构和功能的改变，并且是临床前或无症状性 CVD 的标志。¹¹² HMOD 常见于严重或长期的高血压，但也可见于不太严重的高血压。随着成像技术的广泛应用，在无症状的患者中，HMOD 正变得日益显著。⁴³ 心血管风险随着 HMOD 的存在而升高，而当损害影响多个器官时更是如此。^{16, 113, 114} 某些类型的 HMOD 通过降压治疗可能逆转，特别是早用降压药时，但长期的高血压，尽管血压控制得到改善，HMOD 也可变得不可逆。^{115, 116} 然而，降压治疗仍然是很重要的，因为降压可延缓 HMOD 的进一步进展，并将降低这些患者的心血管风险增高。¹¹⁶ 虽然在一些国家由于缺乏技术和经费可能限制对 HMOD 的搜寻，但推荐对所有高血压患者进行 HMOD 的基础筛查，当存在 HMOD 时要做更详细的评估，这可能影响治疗决策。确立 HMOD 的各种调查显示于表 15。

5.4.1 使用 HMOD 有助于高血压患者的风险分层

正如在第 3 节中讨论的，有确诊的 CVD、糖尿病、CKD、3 级高血压或显著胆固醇升高（如家族性高胆固醇血症）的高血压患者，已经存在高或极高的心血管风险（致死性事件的风险 $\geq 10\%$ ）。因此，HMOD 的存在不太可能影响治疗，因为这些患者应当已经接受生活方式干预、降压药物、他汀，和在某些患者接受了抗血小板治疗，以降低其风险。³⁵（见第 9 节）。

表 14 评估高血压患者的常规检查

常规实验室检查
血红蛋白和血细胞压积
空腹血糖和 HbA1c
血脂：总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）
血甘油三酯（TG）
血钾和血钠
血尿酸
血肌酐和 eGFR
肝功能检查
尿液分析：显微镜检查；用试纸测试尿蛋白，或理想的测白蛋白:肌酐比值
12 导联心电图（ECG）

eGFR=估算的肾小球滤过率；HbA1c=糖化血红蛋白 A1c

检出 HMOD 的主要优势是可以重新分类患者的 SCORE 风险评估，从低风险到中风险或从中风险到高风险。¹¹⁷ 关于根据 SCORE 系统风险评估重新分类 HMOD 的具体影响尚未明确定义。SCORE 系统已经考虑了高血压的等级，因为 SBP 已被纳入风险计算中。而且，CKD 和影像检查存在血管疾病，已经特指为高危或很高危（表 5）。对于中年高血压患者，由于 HMOD 的存在调节风险评分将是最重要的，其中很多人处在高风险，如果检出了 HMOD，他们将存在更高的风险。此外，对于年轻的高血压患者，根据 SCORE 系统，他们总是被分为低风险，HMOD 的风险调节作用也是很重要的。此外，在 1 级高血压的年轻人中检出 HMOD 可提供高血压介导损害的明确证据，对于那些可能不情愿治疗的患者，表明明确需要降压治疗。同样，对于正常高值血压的患者也将提供一个考虑降压治疗的理由。

另一个重要的考虑是，是否存在 HMOD（如左室肥大或 CKD）的特异表现，可能影响降压药物的选择。在既往的指南中，¹⁷ 认为这是很重要的，但现在认为不太重要了。对于更可能有 HMOD 的患者（即较高 1 级或 2-3 级高血压患者），我们现在推荐初始治疗用 2 种药物联合，通常用一种 ACEI 或 ARB 与一种 CCB 或噻嗪类利尿剂联合，对 HMOD 的所有表现这将是最优的治疗（见第 7 节）。

5.5 高血压介导的器官损害的特征

5.5.1 高血压患者的心脏

在高血压患者中，左室工作负荷长期增加可引起 LVH、左室松弛受损、左房扩大、心律失常特别是房颤风险增高以及 HFpEF 和 HFrEF 的风险增高。

表 15 高血压介导的器官损害的评估

对 HMOD 的基础筛查	适应证和解释
12 导联 ECG	对 LVH 和其他可能异常的筛查，并证实心率和心律
尿白蛋白:肌酐比值	检出表示可能有肾病的白蛋白排泄增高
血肌酐和 eGFR	检出可能的肾病
眼底镜	检出高血压性视网膜病变，特别是在 2 级或 3 级高血压患者
对 HMOD 更详细的筛查	
超声心动图	评估心脏结构和功能，这将影响治疗决策
颈动脉超声	明确颈动脉斑块和狭窄的存在，特别是对有脑血管或别处血管病变的患者
腹部超声和多普勒检查	- 评估肾脏的大小和结构（如疤痕）并排除可能是 CKD 和高血压潜在原因的肾脏梗阻 - 评估腹主动脉寻找动脉瘤扩张和血管病变的证据 - 检查肾上腺寻找腺瘤或嗜铬细胞瘤的证据（详细检查首选 CT 或 MRI）；见 8.2 节关于继发性高血压的筛查 - 肾动脉多普勒检查是否存在肾血管疾病，特别是存在肾脏大小不对称时
PWV	主动脉僵硬和潜在动脉粥样硬化的指标
ABI	筛查 LEAD 的证据
认知功能检查	对于提示认知功能受损症状的患者，评估认知功能
大脑成像	评估是否存在缺血性或出血性脑损伤，特别是对有脑血管病或认知功能降低的患者

ABI=踝-臂指数；CKD=慢性肾病；CT=计算机断层摄影；ECG=心电图；eGFR=估算的肾小球滤过率；HMOD=高血压介导的器官损害；LEAD=下肢动脉疾病；LVH=左室肥厚；MRI=磁共振成像；PWV=脉搏波速度。

5.5.1.1 心电图

对于所有高血压患者，12 导联 ECG 应当是常规评估的一部分。ECG 对检出 LVH 不是特别敏感的方法，且其敏感性因体重而异。ECG 示 LVH 可提供独立的预后信息，即使调整了其他心血管风险因素和超声心动图左室质量后仍然如此。¹¹⁸除了 LVH 外，ECG 上“劳损图形”的存在与风险增高相关。¹¹⁹ECG 上 LVH 的患

病率随高血压的严重程度而增高。¹²⁰ 最常使用的确定 ECGLVH 的标准显示于表 16。

表 16 定义心电图 LVH 最常用的简单标准和识别切点

ECG 电压标准	LVH 的标准
SV1+RV5(Sokolow–Lyon 标准)	>35mm
aVL 导联的 R 波	≥11mm
SV3+RaVL(Cornell 电压) ^a	>28mm(男)
康奈尔时程乘积 ^b	>20mm(女)
	>2440mm.ms

a 肢体导联与胸前导联电压的总和。

b 康奈尔电压 XQRS 波时限(mm.ms)。

ECG 不能排除 LVH，因为其敏感性差。当心脏结构和功能的详细信息将影响治疗决策时，推荐行超声心动图检查。在未治疗和已治疗的患者中，随访过程当 ECG 上出现 LVH 时，可被用于检出 LVH 的变化。

5.5.1.2 对高血压患的经胸超声心动图检查

在高血压患者和一般人群中，超声心动图检出的 LVH 是一项有力的死亡率预测指标，^{123·124} 由高血压的治疗引起的超声 LVH 的逆转可预测预后改善。¹²⁵ 二维经胸超声（TTE）还可提供有关左室几何形状、左房容量、主动脉根部直径、左室收缩和舒张功能、泵功能和输出阻抗的信息。^{123·126·127} 除了左室质量增加和左房扩张外，另外的参数是否有助于心血管风险分层尚不明确。^{123·126·128} 为定义经超声检出的 LVH 推荐的分区值显示于表 17。

三维 TTE 是定量分析，¹²⁹ 特别是对左室质量¹³⁰、容量和射血分数分析更可靠的方法，可重复性优于二维 TTE，但对预后的确定则比二维低得多。¹³¹ 关于使用超声评估高血压心脏更详细的信息是可用的。⁴³ 心脏磁共振（CMR）是心脏解剖和功能定量评估的金标准。¹³²⁻¹³⁴

在高血压患者中，左室形状异常通常伴有舒张功能不全，¹²⁷⁻¹³⁴ 可通过联合跨二尖瓣血流和组织多普勒检查进一步评估。¹³⁶ 高血压患者的左房也常常增大，并与不良心血管事件^{128·137}、AF¹³⁸ 和舒张功能不全^{139·140} 相关。在对继发性高血压行诊断性检查时，还应当查胸骨上切面，以检出主动脉缩窄。¹⁴¹

5.5.2 高血压患者的血管

5.5.2.1 颈动脉

经颈动脉超声测定的颈动脉内-中膜厚度（IMT）和/或存在斑块，可预测心血管风险。^{42·142} 这对于颈动脉分叉处的 IMT 值（主要反映动脉粥样硬化）和颈总动脉水平的 IMT 值（主要反映高血压相关的肥厚）都是如此。颈动脉 IMT>0.9mm 被认为异常，¹⁴³ 但其正常上限因年龄而异。IMT≥1.5mm、或局部增厚 0.5mm、或比周围 IMT 值增厚 50%，可认定为存在斑块。¹⁴⁴ 狭窄的颈动脉斑块对卒中和心梗有很强的预测价值，独立于传统的心血管风险因素，^{42·142} 与 IMT 相比，可提供将来发生心梗优越的预后准确性。¹⁴⁵ 颈动脉斑块的存在可在解剖上将患者从中危重新分类到高危；^{146·147} 然而，如果临床上没有指征（即存在颈动脉杂音、既往 TIA 或脑血管病、或对有血管疾病证据的患者作为评估的一部分），不推荐常规行颈动脉超声。

表 17 左室肥厚、向心性几何结构、左室腔大小和左房扩张的超声心动图定义

参数	测量	异常域值
LVH	LV 质量/身高 ^{2.7} (g/m ^{2.7})	>50(男); >47(女)
LVH ^a	LV 质量/BSA(g/m ²)	>115(男); >95(女)
左室向心性几何结构	RWT	≥0.43
左室腔大小	左室舒张末内径/身高(cm/m)	>3.4(男); >3.3(女)
左房大小 (椭圆形)	左房容积/身高 ² (mL/m ²)	>18.5(男); >16.5(女)

BSA=体表面积; LVH=左室肥厚; RWT=相对室壁厚度

BSA 正常可用于正常体重患者。

5.5.2.2 脉搏波速度 (PWV)

大动脉僵硬是单纯收缩期高血压和年龄依赖的脉压升高重要的病理生理决定因素。¹⁴⁸ 颈-股 PWV 是测定大动脉僵硬度的金标准。¹⁴⁹ 在健康人群和存在心血管风险增高的患者中, PWV 的参考值是可用的。¹⁵⁰ 在中年高血压患者中, PWV>10m/s 被认为是主动脉功能显著改变的保守估计。¹⁴⁹ 有几项研究表明, PWV 的附加值超过传统的风险因素, 包括 SCOR 和 Framingham 风险评分。¹⁵¹ 然而, 常规使用 PWV 测量是不切实际的, 不推荐作为常规实践。

5.5.2.3 踝-臂指数 (ABI)

ABI 可用自动器械、或连续波多普勒单元和血压计来测量。ABI 降低(即<0.9)表明下肢动脉病变(LEAD), ¹⁵² 通常表明严重的动脉粥样硬化, 并且对心血管事件有预测价值, ¹⁵³ 与 Framingham 每一个类别的总比率相比, 与 10 年心血管死亡率和主要冠脉事件率近 2 倍升高相关。¹⁵³ 在男性经 ABI 降低检出的 LEAD 即使无症状, 也与心血管发病率和致死性事件率增高相关, 在 10 年内约增高 20%。^{153,154} 对于高血压患者, 不推荐常规使用 ABI, 但对于有 LEAD 症状和体征的患者, 或对于中危患者当阳性检测可将其重新分类为高危时, 则应当考虑 ABI 检测。

5.5.3 高血压患者的肾脏

高血压是继糖尿病后第二个最重要的 CKD 病因。高血压也可能是无症状的原发性肾病的特征表现。肾功能的改变最常通过血清肌酐的升高被检出。这是一项不敏感的肾损害标志物, 因为肾功能要大幅度降低, 血肌酐才会升高。此外, 经降压治疗血压下降通常导致血清肌酐急性升高达 20-30%, 尤其是用 RAS 阻滞剂时, 这有功能性肌酐增高的基础, 通常并不反映明显的肾损伤, 但长期临床意义尚不清楚。^{155, 156} 高血压引起的肾损害, 是根据肾功能减退和/或白蛋白尿检出所见做诊断的。CKD 根据估算的肾小球滤过率(eGFR, 用 2009CKD-流行病学协作公式计算)来分类。¹⁵⁷

白蛋白/肌酐比值 (ACR) 是通过单点尿样本 (最好是晨尿) 来测定的, 是定量尿白蛋白排泄的首选方法。eGFR 进行性降低和白蛋白尿增高表明肾功能进行性丧失, 是心血管风险增高和肾病进展的独立和附加的预测因素。¹⁵⁸

对于所有高血压患者, 都应查明血清肌酐、eGFR 和 ACR, 而如果 CKD 得到确诊, 至少每年复查一次。¹⁵⁹ 与正常 ACR 相比, 一次尿液阴性试验并不能排除白蛋白尿。¹⁶⁰

5.5.4 高血压视网膜病变

经眼底镜确诊的高血压性视网膜病变，其预后意义已被充分证实。¹⁶¹ 视网膜出血、微血管瘤、硬渗出、棉絮状斑点和视乳头水肿的检出具有很高的可重复性，表明严重的高血压性视网膜病变，有很高的死亡预测价值。^{161·162} 相比之下，小动脉狭窄的证据，无论是局部还是全身，和高血压性视网膜病变早期的动静脉局部缩窄，很少有预测价值，¹⁶³ 在观察者间和观察者内，即使在有经验的观察者，可重复性都有限。¹⁶⁴ 对于 2 级或 3 级高血压或有糖尿病的高血压患者，他们很可能有明显的视网膜病变，应当做眼底镜检查。对于老年高血压患者，可考虑行眼底镜检查。通过智能手机技术实现眼底可视化的新技术越来越多，这将增加更常规眼底检查的可行性。¹⁶⁵

5.5.5 高血压患者的大脑

高血压增加大脑损害的发生率，其中 TIA 和卒中是最引人注目的急性临床表现。在无症状期，经 MRI 可检出大脑损害，如白质高强度、无症状微梗死（多数为小而深的，即腔隙性脑梗死）、微出血和脑萎缩。^{166·167} 白质高强度和无症状性脑梗死，由于退行性和血管性痴呆所致，与卒中风险增高和认知功能降低相关。¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ 磁共振的可及性和费用不允许广泛使用脑 MRI 来评估高血压患者，但对于所有并发神经系统障碍、认知功能降低、特别是记忆力丧失的高血压患者，应当寻找白质高强度和无症状脑梗死。^{168·169} 有中年脑出血和早发痴呆家族史的患者，应当进行 MRI 检查。老年患者中的认知功能受损至少一部分是与高血压相关的，在对有早期认知功能损害史的高血压患者进行临床评估时，应当考虑认知功能评估测试。微形心理状态检查一直是临床试验中最广泛使用的方法，但现在正被更精致的认知测试所取代，后者更适合常规的临床检查。¹⁷⁰

5.6 经降压治疗高血压介导的器官损害逆转和心血管风险降低

如上所述，HMOD 评估可起到高血压患者风险分层的作用。在事后分析中，作为治疗的后果，降压治疗引起的无症状性 HMOD 的一些（但非全部）表现的逆转与心血管风险降低相关，从而提供了对个体患者治疗有效性的额外信息。^{16·104·173} 这一直是经 ECG 或超声测定的、治疗引起的 LVH 逆转最好的阐明。^{125·172·173} 已有报道，在糖尿病和非糖尿病患者中，随着治疗引起的尿蛋白特别是微量白蛋白排泄减少，心血管事件发生率降低和肾病进展减慢，¹⁷⁴ 但结果是不一致的。¹⁷⁵⁻¹⁷⁹ 还有证据表明治疗引起了可预测心血管事件¹⁸⁰ 的 eGFR 和进展到终末期肾病的改变^{181·182} 两项汇总分析研究^{83·184} 未能证实治疗引起的颈动脉 IMT 减轻对心血管事件的任何预测价值。关于治疗引起的 HMOD 其他测量（PWV 和 ABI）值的改变，其预测能力的证据是有限的或缺乏的。即使血压得到了控制，HMOD 的逆转也是不可能的，特别是当 HMOD 严重时，因为一些改变已经变得不可逆转。

在降压治疗过程中，HMOD 改变的敏感性和时间可用的信息总结于表 18。在随访过程中，HMOD 的评估是否要进行？何时进行？多久进行一次？尚未得到验证。在降压治疗的过程中，HMOD 也可能发生，¹⁸⁵ 这可能伴有风险增高。¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

5.7 何时将高血压患者转诊到医院诊治

在大多数保健系统中，高血压是一种很常见的情况，且大多数高血压患者将在初级保健的情况下管理。然而，存在可能需要常规基于医院的评估和治疗而转诊的情况，记得在某些情况下，高血压患者的诊室外或诊室诊疗取决于特定国家的保健组织：

- 疑似继发性高血压的患者（见 8.2 节）
- 排除继发性高血压的 2 级及以上的年轻(<40 岁)高血压患者
- 难治性高血压患者（见 8.1 节）

- 更详细的 HMOD 评估将影响治疗决策的患者
- 认为既往血压正常，突然发作高血压的患者
- 转诊医生认为需要更专业的医生评估的其他临床情况

还有一些较罕见的情况，高血压患者因急诊要转到医院，通常需要住院诊疗（见 8.3 节）。

表 18 由高血压介导的器官损害标志物提供的，检出治疗引起改变的敏感性、可重复性、操作者独立性、改变的时间以及改变的预测价值

HMOD 标志物	改变的敏感性	可重复性 操作者独立性	改变时间	改变的预后价值
ECG 示 LVH	低	高	中 (>6 个月)	是
超声示 LVH	中	中	中 (>6 个月)	是
MRI 示 LVH	高	高	中 (>6 个月)	无数据
eGFR	中	高	极低 (数年)	是
尿蛋白排泄	高	中	快 (数周-数)	中
颈动脉 IMT	极低	低	慢 (>12 个月)	否
PWV	高	低	快 (数周-数)	有限的的数据
ABI	低	中	慢 (>12 个月)	中

CMR=心脏磁共振; ECG=心电图; eGFR=估算的肾小球滤过率; HMOD=高血压介导的器官损害; IMT=内-中膜厚度; LVH=左室肥厚; PWV=脉搏波传导速度。

6 遗传和高血压

阳性家族史高血压患者常见的特征，在大多数研究中，估计的遗传度在 35-50%不等。^{191, 192} 然而，高血压是一种高度异质性的疾病，有多因素病因。几项全基因组关联研究和其汇总分析已经识别出 120 个与血压调节相关的位点，但这些位点总共只能解释约 3.5%的特征差异。¹⁹³ 一些罕见的、单基因型高血压如糖皮质激素可矫正的醛固酮增多症、Liddle's 综合征已经得到描述，而加外一些单基因突变可完全解释高血压的发病机制，并明确了最佳的治疗方式。¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ 还有遗传型的嗜铬细胞瘤和副神经节瘤，它们也是引起高血压的罕见原因。¹⁹⁷⁻²⁰⁰ 在专科诊室外评估这些罕见的继发性高血压患者时，在常规临床诊疗中，高血压的基因检测没有作用。

7 高血压的治疗

有两种非常明确的降压策略：生活方式干预和药物治疗。基于器械的治疗也正在出现，但还未被证明是有效的治疗选择。生活方式干预无疑能降低血压和在某些情况下的心血管风险（见 7.4.1 节），但大多数高血压患者还需要药物治疗。高血压的药物治疗建立在非常坚实的证据基础上，临床医学是以大量的基于结局的 RCT 为基础的。纳入了几十万病人的 RCT 的汇总分析表明，SBP 降低 10mmHg 或 DBP 降低 5mmHg 与所有主要心血管事件降低约 20%、全因死亡率降低 10-15%、卒中降低 35%、冠脉事件降低约 20%和心衰降低约 40%相关。^{2, 8} 在高血压范围内，无论基线血压、心血管风险水平、共病（如 DM 和 CKD）、年龄、性别和种族，这些相对风险降低都是一致的。^{2, 201}

临床评估和 HMOD 评估

推荐	推荐类别	证据水平
心脏		
对于所有高血压患者推荐行 12 导联 ECG 检查 ¹²⁰	I	B
超声心动图：	I	B
• 对于存在 ECG 异常或左室功能异常体征或症状的患者，推荐检查。 ^{42, 134}		
• 当检出 LVH 可能影响治疗决策时，可以考虑检查。 ^{42, 134}	IIb	B
血管		
颈动脉超声检查：	I	B
• 对于别处有明确血管病变的患者，为了检出无症状性动脉粥样硬化斑块和颈动脉狭窄，可以考虑检查。 ⁴²	IIb	B
为了测定动脉僵硬度，可以考虑 PWV 检测。 ^{109, 189}	IIb	B
为了检出严重 LEAD 病变，可以考虑 ABI 检测。 ^{153, 190}	IIb	B
肾脏		
对于所有高血压患者，推荐测定血清肌酐和 eGFR。 ¹⁸⁰	I	B
对于所有高血压患者，推荐测定尿白蛋白/肌酐比值。 ^{43, 180}	I	B
对于有肾功能受损、白蛋白尿或疑似继发性高血压的患者，应当考虑肾脏超声和多普勒检查。	IIa	C
眼底镜		
对于 2 级和 3 级高血压患者和合并糖尿病的患者，推荐眼底镜检查。	I	C
对其他高血压患者可以考虑检查。	IIb	C
大脑		
对于有神经系统症状和/或认知功能降低的高血压患者，为了检出脑梗死、微出血和白质病变，应当考虑行 MRI 或 CT 检查。	IIa	B

ABI=踝-臂指数；CT=计算机断层扫描；ECG=心电图；eGFR=估算的肾小球滤过率；HMOD=高血压介导的器官损害；LEAD=下肢动脉疾病；LVH=左室肥厚；MRI=磁共振成像；PWV=脉搏波速度；TIA=短暂性脑缺血发作。

遗传检查和高血压

推荐	推荐类别	证据水平
在专科中心，对于疑似有继发性高血压单基因遗传的患者或嗜铬细胞瘤患者， ¹⁹⁸ 应当考虑基因检测。	IIa	B
不推荐对高血压患者常规行基因检测。	III	C

由 2 项最近的汇总分析计算的相对预后降低，与由 1994 年进行的降压对预后影响的原始汇总分析结果相似。²⁰² 因此，降压治疗的获益并没有受到当代医学中同时广泛处方降脂和抗血小板治疗的削弱。

降压治疗的另一个目的是降低 CKD 的发生；然而，大多数高血压患者的肾功能下降速率缓慢，使得要证实降压治疗的潜在获益很困难。因此，降压对肾功能的保护作用可能是不太明显的，且限于 DM 或 CKD 患者，他们存在较快的疾病进展速率。²⁰³ 有些而不是全部 RCT 也显示降压治疗可延缓糖尿病和非糖尿病肾病进展到终末期。²

随后的推荐是基于 RCT 的预后证据；然而，必须承认基于临床预后的 RCT 有局限性，最重要的局限性是数据主要限于老年和高风险患者，被优先招募来增强统计效力，且随访时间较短，罕见超过 5 年。这意味着对年轻人和风险较低的患者长期治疗的推荐，必然是基于相当大的外推。现在由国家健康系统注册、医疗保险公司以及 RCT 的长期观察性随访收集的大数据，正在成为有关慢性治疗效果的长期信息的重要来源，²⁰⁴ 这在几十年观察性研究的基础上增加了证据。²⁰⁵⁻²⁰⁷ 这样的证据提示，连续治疗的获益能维持几十年。²⁰⁶

7.2 何时启动降压治疗

7.2.1 既往指南的推荐

所有指南都同意 2 级或 3 级高血压患者应接受降压药物治疗，同时进行生活方式干预。²⁰⁸ 指南也一致推荐 1 级高血压并有心血管高风险或 HMOD 的患者，应当用降压药物治疗。是否给低-中风险的 1 级高血压患者或老年(>60 岁)1 级高血压患者，或正常高值血压的患者，使用降压药物，则意见则不一致。^{17, 209, 210} 这种不确定性与这样的事实有关，即低风险的正常高值血压或 1 级高血压患者很少被纳入 RCT 中，而对于老年患者，RCT 总是招募至少 2 级高血压的患者。在这些重要的领域中，已经有新的分析和 RCT 数据可用，将在下面讨论。

7.2.2 处于心血管低-中风险的 1 级高血压患者的药物治疗

最近的汇总分析表明，对于 1 级高血压患者，治疗可显著降低心血管事件和死亡率。^{8, 201, 211} 然而，这些分析中的第一项纳入相当数量尽管进行了现有治疗仍有 1 级高血压的患者，因此，他们很可能初始血压高于 1 级。此外，很多患者有 DM，因此，存在心血管高风险。²¹¹ 第 2 项分析，仅限于合并低-中风险的 1 级高血压的 RCT（5 项 RTC，8974 例患者），证明通过降压药物治疗，所有主要心血管事件显著降低（SBP 降低 7mmHg，卒中和 CAD 复合终点降低 34%；全因死亡率降低 19%）。⁸ 第 3 项分析证实了对基于血压在 140/90mmHg 或以上，但不是更低的基线血压，降低血压对死亡和 CVD 降低的获益。²⁰¹ 这些发现得到了心脏结局预防评估(HOPE)-3 试验亚组分析的支持，后者显示在有中度心血管风险 SBP1 级[即>143.5mmHg(平均 154mmHg)]的高血压患者中，当 SBP 通过药物治疗平均降低 6mmHg 时，主要心血管预后显著降低 27%。

请

基于这些新数据，本工作组现在推荐对于存在低-中心血管风险的 1 级高血压患者，给予生活方式建议的同时应进行降压药物治疗。

7.2.3 对于 1 级高血压的老年病人降压药物治疗的启动

关于对“老年”或“高龄老年”的人治疗的讨论，由于在 RCT 中使用的老年人年龄的不同定义而变得复杂。例如，在最早的试验中，老年被定义为>60 岁，然后为 65 岁、70 岁，在后来的试验中最终为 75 岁⁵¹或 80 岁。²¹³时序年龄通常不能代替生物学年齡，要考虑体弱和独立性可能会影响对降压药物的耐受性。因此，本指南中“old”被定义为≥65 岁，“veryold”被定义为≥80 岁。以前的指南⁷指出，在老年患者中，关于经降压治疗心血管事件降低所有可用的证据，都是在基线 SBP≥160mmHg 的患者中获得的，有强力证据支持对这些患者应给予降压药物治疗。^{210, 214}

毫无疑问，有 RCT 表明对于基线血压在较低 SBP 范围的老年患者，随着降压治疗预后获益，但这些患者常有降压治疗的背景，因此，他们不能被定义为真正的 1 级高血压。最近 SPRINT 试验发表的数据也是这种情况，该试验纳入了一个大于 75 岁的患者队列，对其更强的降压降低了主要心血管事件和死亡风险。^{51, 215}然而，对于未治疗的基线血压在 1 级高血压范围的高血压患者，显示降压治疗有保护作用的大多数 RCT，老年患者有足够的代表。这进一步得到了最近 HOPE-3 试验的支持，该试验表明，对于很多 1 级高血压 (SBP>143mmHg 和平均血压=154mmHg) 的患者，其平均年龄 66 岁且其中仅 22%有既往高血压治疗的患者，降压对心血管预后产生了有益影响。²¹²

证据支持这样的推荐，即对老年患者 (>65 岁包括超过 80 岁的患者)，如果其 SBP≥160mmHg，应予降压治疗。现在，对于存在较低血压 (即 1 级高血压；SBP=140–159mmHg) 的老年 (>65 岁但<80 岁的老年患者)，也有理由推荐降压治疗。²⁰¹降压药物不应仅根据年龄撤停。已经非常明确停用降压治疗会导致心血管风险显著增高。例如，在高龄老年高血压试验 (HYVET) 一项亚组分析的老年，²¹³报道在≥80 岁的患者中，继续治疗的患者，心血管风险降低是最大的。²¹⁶如上所述，所有以上推荐都与相对健康和独立的老年患者相关，因为在大多数高血压患者的 RCT 中，排除了身体和精神上虚弱和集中居住的患者。²¹⁴对于老年和高龄老年患者更详细的高血压治疗见 8.8 节。

7.2.4 对于正常高值血压患者降压药物治疗的启动

对于有低-中心血管风险的正常高值血压患者，以前 (2013 年) 的指南不推荐启动降压治疗。这一推荐得到了新证据的进一步支持：

在所有 RCT (包括 SPRINT)⁵¹和汇总分析²中，都报道通过降低正常高值范围的“基线”血压都降低了主要终点，“基线”血压通常是在降压治疗的背景下测得的。因此，这些研究并未提供对于没有高血压的患者支持初始治疗的证据。⁸

在 HOPE-3 试验中，有中度心血管风险的患者仅 22%有背景降压治疗，显示对于基线血压值在正常高值范围的患者，降压治疗并不能降低主要心血管事件风险。

对于存在低-中风险和未治疗的基线血压在正常高值和正常范围的患者，一篇对 13 项 RCT 或 RCT 亚组 (纳入了 21128 例个体) 的汇总分析显示，降压治疗对任何心血管终点均无影响。²¹⁷

另一项包括了正常高值血压患者的新近分析得出结论，如果基线血压≥140mmHg，一级预防性降压治疗与死亡和 CVD 风险降低相关，但在较低血压水平 [即正常高值血压 (<140/90mmHg)]，在一级预防中治疗不伴有任何获益。²⁰¹

在合并明确 CVD 的很高危的正常高值血压的患者中，情况可能是不同的。一篇汇总分析纳入了 10 项 RCT 或 RCT 亚组分析，这些 RCT 包括了存在高危或很高危个体，多数有既往 CVD 和未治疗的正常高值血压 (n=26863)，降压治疗达到 SBP 降低 4mmHg，可降低卒中而非其他心血管事件风险。²¹⁷在另一项汇总分析

中，纳入的试验包括了有既往 CAD 和平均基线 SBP138mmHg 的患者，治疗与主要心血管事件风险降低相关（RR0.98；95%，CI0.89–1.07）。²⁰¹ 因此，治疗正常高值血压个体的获益看来是临界的，如存在获益，看来限于存在极高心血管风险和明确 CVD 尤其是 CAD 的患者。

我们推荐应当给并存低-中风险的正常高值血压患者，提供生活方式建议，因为这样会降低其进展到明确的高血压的风险，并可进一步降低其心血管风险。不应给这些患者提供降压药物治疗。然而，基于 HOPE-3 试验的证据，对于这些患者如果其接近高血压诊断域值 140/90mmHg，在经一段时间试图通过生活方式改变控制血压后，对于合并明确 CVD，尤其是 CAD 的正常高值血压患者，可以考虑降压药物治疗。对于这些患者，单药治疗可能是足够的。

7.2.5 应当基于血压值还是总体心血管风险水平启动降压药物治疗？

最近 2 项对 RCT 的汇总分析^{8, 218}显示，当降压数据按心血管风险分层时，跨越各层风险相对风险降低并无差异；毫不奇怪，随着基线心血管风险增高，绝对风险降低更大。这些数据支持这样的假设，即降压治疗应当基于心血管风险，并针对存在最大心血管风险的患者，而无论其血压水平如何。²¹⁸ 然而，最近的研究表明，存在高或极高心血管风险的患者，随着降压治疗表现出心血管终点最大绝对降低，他们还有最大的残余风险，即治疗未能充分发挥保护作用。⁸ 本工作组认为，这些数据支持对于 SBP 或 DBP 值>140/90mmHg 的患者，当其心血管风险仍为低-中危时，即行早期治疗，以预防 HMOD 的积累和晚期治疗失败的高发生率（残余风险），否则，如果完全基于心血管风险的方法耽误了治疗，就会发生这种情况。降低风险最有效的策略是经早期干预预防心血管高风险状态的发生。心血管风险的评估是指南推荐的治疗策略的核心，因为在高血压患者中，多重心血管风险因素通常并存，并告知使用伴随药物（如他汀、抗血小板治疗，等等，见第 9 节）以降低心血管风险。我们的结论是，一般而言，使用降压治疗的决定，不能仅仅基于心血管风险水平，因为当基线血压低于 140/90mmHg 时，即使对于存在最高风险（有确诊的 CAD）患者，降压治疗的获益充其量也是边缘性的，而处于正常高值血压范围上端的 CAD 患者，降压获益是最明显的。²⁰¹

7.2.6 降压药物治疗的启动

对于 2 级或 3 级高血压患者，推荐应当随着生活方式干预启动降压药物治疗。对于存在高风险或 HMOD 的 1 级高血压患者，药物治疗也应当与生活方式干预同时启动。对于低危的 1 级高血压患者，经过 3-6 个月单纯生活方式干预后，如血压未能控制，应当启动降压药物治疗（图 3）。推荐的启动降压药物治疗的血压域值显示于表 19。

7.3 血压治疗目标值

7.3.1 对收缩压和舒张压治疗目标的新证据

2013ESH/ESC 高血压指南¹⁷推荐，无论共病的数量和心血管风险的水平如何，诊室血压治疗目标值<140/90mmHg。指南特别讲到，来自 RCT、汇总分析和大型 RCT 的事后分析，均没有显示血压降至<130/80mmHg 能明显增加获益。自那时以来，对心血管高风险患者的大型终点试验的事后分析、²²²⁻²²⁴ 对 CAD 患者的注册研究、更重要的是，新的 RCT 和对所有可用的 RCT 证据的汇总分析，产生了新的信息。在 RCT 的事后分析和注册数据中，一般而言，与 SBP 目标值在 130-139mmHg 相比，血压降至<130mmHg，除了可能进一步降低卒中风险外，对主要心血管事件不能进一步获益。一致的发现是，SBP 降低到<120mmHg 会增高心血管事件率和死亡率。

最近，一项与目标血压问题相关的 RCT 是 SPRINT，它在>9000 例存在心血管高风险的患者中比较了 2 个不同的 SBP 目标值(<140 或<120mmHg)，但排除了糖尿病和既往卒中的患者。更强的降压治疗（达到 SBP121 与 136mmHg）与主要心血管事件降低 25%和全因死亡（但卒中或心梗无明显降低）降低 27%相关。⁵¹ 毫无疑问，这一结果为高危患者强化与非强化降压治疗策略的获益作用提供了强烈的支持。然而，这项 RCT 没有明确的最佳血压目标值，因为在 SPRINT 使用的诊室血压测量方法（无人值守的自动测量），在任

何既往的 RCT 中均未使用过，这提供了治疗高血压的证据基础。²²⁵ 这是因为相对于传统的诊室血压测量，无人值守的自动诊室血压测量，由于没有白大衣效应，使血压值较低。^{52, 54} 因此，有人提出在 SPRINT 报告的血压值可能分别对应于强化降压组的¹³⁰⁻¹⁴⁰和非强化降压组的 140-150mmHg。

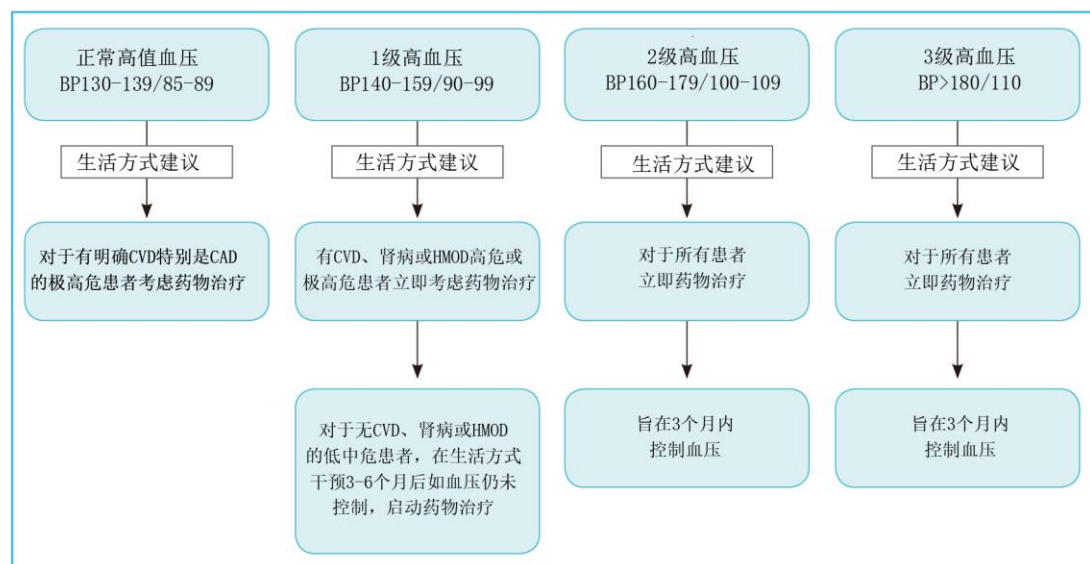


图3在不同的初始诊室血压水平时，降压治疗（生活方式改变和药物）的启动。
CAD=冠心病；CVD=心血管病；HMOD=高血压介导的器官损害。

表 19 诊室血压治疗域值的总结

年龄组（岁）	诊室 SBP 治疗域值(mmHg)					诊室 DBP 治疗域值 (mmHg)
	高血压	+DM	+CKD	+CAD	+卒中/TIA	
18-65	≥140	≥140	≥140	≥140 ^a	≥140 ^a	≥90
65-79	≥140	≥140	≥140	≥140 ^a	≥140 ^a	≥90
≥80	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
诊室 DBP 治疗域值 (mmHg)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

CAD=冠心病；CKD=慢性肾病；DBP=舒张压；DM=糖尿病；SBP=收缩压；TIA=短暂性脑缺血发作。

^a 对于这些正常 SBP 高值（即 SBP130-140mmHg）的很高危患者可以考虑治疗。

根据诊室血压启动高血压的治疗

推荐	推荐类别	证据水平
对于存在任何心血管风险水平的 2 级或 3 级高血压患者，推荐同时启动生活方式改变及降压药物治疗。 ^{2,8}	I	A
对于 1 级高血压患者：	II	B
• 推荐生活方式干预以确定这是否会使血压正常。 ²¹⁹		
• 对于存在低-中度风险而没有 HMOD 证据的 1 级高血压患者，如果经过一段时间生活方式干预后，仍为高血压，推荐降压药物治疗。 ^{211, 212}	I	A
• 对于存在高风险或有 HMOD 证据的 1 级高血压患者，推荐在生活方式干预的同时启动药物治疗。 ^{211, 212}	I	A
对于健康状况良好的老年高血压患者（即使年龄≥80），当 SBP≥160mmHg 时，推荐降压药物治疗和生活方式干预。 ^{210, 220, 221}	I	A
对于健康状况良好的老年患者（>65 岁但<80 岁），当 SBP 为 1 级时，只要治疗能良好耐受，推荐降压药物和生活方式干预。 ²¹²	I	A
对于体弱的老年患者如能耐受，也可考虑降压治疗。 ²¹⁵	IIb	B
即使患者年龄≥80 岁，只要治疗能良好耐受，不推荐根据年龄停用降压药物治疗。 ²¹³	III	A
对于正常高值血压(130–139/85–89mmHg)的患者：	I	A
• 推荐生活方式改变。 ^{17, 35}		
• 当其存在确诊的 CVD，尤其是 CAD 导致心血管风险极高时，可以考虑药物治疗。 ²¹⁷	IIb	A

CAD=冠心病；CVD=心血管病；HMOD=高血压介导的器官损害；SBP=收缩压。

对于低-中危的 1 级高血压患者，可先进行一段时间的生活方式干预，以确定如果这种方法不能使血压正常，才进行药物治疗。单纯生活方式干预的持续时间依 1 级范围内的血压水平即单纯生活方式干预达到血压控制的概率和各个患者显著生活方式改变的机会而定。

2 项最近的、对降压治疗 RCT 的大型汇总分析提供了药物治疗 SBP 和 DBP 目标值的新信息。在第一项汇总分析中，达到的 SBP 根据 3 个 SBP 目标范围(149–140mmHg、139–130mmHg 和<130mmHg)来分层。226SBP 降到<140mmHg，可降低所有主要心血管终点（包括死亡率）的相对风险；当 SBP 降到<130mmHg（平

均 126mmHg)时,可见到相似的获益。重要的是,在对照组中当达到的 SBP 为 130-139mmHg 时,情况也是如此。对于达到的 DBP 的 RCT 分层,分别为 89-80mmHg 或 <80mmHg,与较高的 DBP 值相比,所有类型的心血管终点均降低。²²⁶

也包括了 SPRINT 试验的第 2 项汇总分析发现,SBP 每降低 10mmHg 可降低基线血压值>160mmHg 到基线值在 130-139mmHg 的主要心血管事件率和死亡率,意味着在达到 SBP 值<130mmHg 时的获益。此外,还有报道,对于基线 SBP<130mmHg 的患者,SBP 降低 10mmHg,从而达到<120mmHg,也可获益。然而,在这些亚组中,病人要少得多。最后一组数据受到了 SPRINT 试验中,由于血压测量方法(如上述)所致的异常低的血压值的严重影响。重要的是,这一分析显示,对于存在各种水平风险包括伴或不伴现存 CAD、卒中、糖尿病和 CKD 的患者,一致地可从强化降压获益。

最后,在第一项汇总分析中,随着目标值的降低,降压对事件的获益增量进行性减弱。此外,由同一小组进行的另一项汇总分析发现,在目标血压值更低的患者中,因为治疗相关的不良反应,永久性停药率显著增高。²²⁷ 因此,对所有人都提倡更强的降压目标值必须要考虑由于不良事件导致停药的风险增高的情况,这就可能部分或全部抵销了心血管风险降低的有限增量。

在考虑血压目标时,承认这样的事实是很重要的,即在当前治疗高血压的患者中,达到诊室血压<140mmHg 的人<50%。^{11, 12} 这是世界上数百万人一个错失预防 CVD 的一个重要机会。

本工作组推荐,当使用降压药物时,对所有患者第一个目标应当将血压降低到<140/90mmHg。对于大多数患者,只要治疗能良好耐受,治疗的血压值应当达到 130/80mmHg 或更低,虽然在某些患者组中,证据不是太强的。对于老年(>65 岁)患者,SBP 应当以 130-140mmHg 之间、DBP<80mmHg 为目标。治疗的 SBP 不应以<120mmHg 为目标。

重要的是,我们指定了一个目标范围,因为当血压以更低的水平为目标时,安全性较低的边界假设就变得更加重要了。此外,一般来说,在纳入 RCT 的患者中(即老年人和高危患者,通常有共患的 CVD)当 SBP 低于<120mmHg 时,有害的风险似乎增高且超过了获益。²²²

7.3.2 对于高血压患者特定亚组的血压目标值

7.3.2.1 糖尿病

针对 1 型糖尿病的 RCT 证明降压治疗有肾保护作用,²²⁸ 但因为这些患者往往年轻,既往的 RCT 没有足够的把握度来研究心血管终点,故未能确立最佳的血压目标。

相比之下,有很多降压治疗的 RCT,要么专门针对 2 型糖尿病患者,要么是包括了大量糖尿病患者的高血压试验。请大多数 RCT 显示,对于合并高血压的 2 型糖尿病患者,将血压降至<140/85mmHg 是获益的。然而,关于更低的血压目标值是否与进一步获益相关,研究结果却不那么清楚。证据可总结如下:

在 2 型糖尿病患者中进行的一项大型 RCT 显示,达到 SBP<135mmHg,与约 140mmHg 相比,与心血管死亡和全因死亡率显著降低相关。²²⁹

来自另一项针对 2 型糖尿病患者的大型 RCT 显示,与治疗的 SBP 约 135mmHg 的患者相比,将血压降至 121mmHg 未能降低心血管发病率和死亡率或全因死亡,但是显著降低卒中风险。²³⁰

尽管最近一项汇总分析得出结论,与降压相关的大多数获益是在较高的血压目标值(<150mmHg 而不是<140mmHg)获得的,²³¹ 另一项大型汇总分析证实在 2 型糖尿病患者中,将血压降至<140mmHg 与所有主要心血管事件降低相关。^{1, 232-234}

2 项汇总分析得出结论,对于 2 型糖尿病患者(不像没有 2 型糖尿病的患者),当 SBP 低于<130/80mmHg 时,除了对卒中持续增加获益外,降压的总体获益基本上消失了。^{1, 235}

来自 ONTARGET（进行中的单用替米沙坦和与雷米普利联用全球终点试验）研究的糖尿病患者的事后分析，也报道了达到更低血压对卒中获益的相似证据。此外，对控制糖尿病心血管风险行动(ACCORD)试验²³⁰的再分析，在排除了强化降糖组的相互作用，从而限于分析降压效果后，显示强化降低 SBP 到<130mmHg，总体心血管事件率降低。²³⁶

最近对 ACCORD 试验的进一步分析显示，将 SBP 降至<120mmHg 与主要心血管事件风险增高相关。²³⁶

关于 DBP，较早的证据表明，当 DBP 被降至<85mmHg 时，主要心血管事件是获益的。^{237, 238}最近，在 ADVANCE 试验中，²²⁹在 DBP75mmHg 时观察到心血管终点获益。这与来自上述汇总分析的证据是一致的，对于 2 型糖尿病患者，将 DBP 降至<80mmHg 是安全有效的。

总之，对于正在接受降压药物的糖尿病患者，推荐诊室血压应当以 SBP130mmHg 为目标，²²⁹如能耐受可更低。对于老年(≥65 岁)患者，如能耐受，SBP 目标范围应当在 130–140mmHg。²¹³SBP 不应降至<120mmHg 和 DBP 不应降至<80mmHg。还应注意血压控制的平稳性，因为一次次访视时的血压变异性，与心血管和肾病风险增高相关。此外，当血压控制在访视间变异性较小时，发现心血管保护作用是最强的。²³⁹⁻²⁴¹

7.3.2.2 老年患者

“老年”的定义是复杂的。随着人口的老龄化，在患者的实际年龄与其功能状态之间，也存在广泛的变异，从健康良好、活跃和独立到虚弱和依赖别人不等。对于老年患者降压治疗的预期获益与潜在危害，将受到患者耐受治疗的能力和其健康及功能状态的影响。因此，本指南将“老年”患者定义为年龄≥65 岁的人群。

在 2013 年 ESH/ESC 高血压指南中，对于老年高血压患者的目标 SBP 被设定在 140–150mmHg，因为这是由主要终点试验证实了对这些患者降压治疗有获益作用所达到的 SBP 值范围。HYVET 试验也建议相似的 SBP 目标值，该试验中对于高龄老年人(>80 岁)，治疗的 SBP 目标为<150mmHg（达到平均 SBP144mmHg）证实显著降低了死亡、致命性卒中和心力衰竭，但需要说明的是，在此项研究中“高龄老年”的患者是活跃而独立的。²¹³最近的证据支持对老年(≥65 岁)患者，采用较低的 SBP 目标值：

SPRINT 试验纳入了较大比例(n=2636)的年龄超过 75 岁的患者，证实了与标准治疗（平均达到血压=135/67mmHg）相比，强化降压治疗（平均达到血压=124/62mmHg）可显著降低主要心血管事件、心衰和全因死亡风险(全都>30%)。²¹⁵前面已经提到，在 SPRINT 试验中所用的血压测量技术测得的血压值，要低于传统诊室血压测量获得的值。^{225, 242}因此，该试验在强化治疗的老年患者中达到的 SBP124mmHg，很可能反映了传统诊室血压 130–139mmHg 的范围。

虽然针对老年患者的 HYVT 和大多数其他 RCT 招募了相对健康和独立的患者，但 SPRINT 研究还表明更强治疗的获益可延伸到符合招募标准存在体弱伴步速减慢的老年患者。²¹⁵

基于新的数据，过去指南建议的目标值，对于很多老年和高龄老年患者，特别是对很活跃和独立的患者，现在看来是太保守了。因此，我们推荐对于治疗高血压的老年患者，应将血压降至<140/80mmHg，但 SBP 不应低于 130mmHg。重要的是，降压对患者安康的影响应密切监测，因为在真实世界的老年患者中，随着血压值更低，不良事件（如有害跌倒）风险增高可能比 RCT 密切监测情况下更严重。关于治疗虚弱老年患者的进一步细节在 8.8 节中讨论。

7.3.2.3 诊室与家庭和动态血压目标

ABPM 或 HBPM 还没有可用的基于 RCT 的数据来指导高血压的治疗。因此，ABPM 和 HBPM 目标值是基于观察性数据而不是终点试验。虽然对于治疗的患者我们并不提供正式的 ABPM 或 HBPM 血压目标值，但应注意如下问题：

在人群研究中, 诊室与诊室外血压水平之间的差别, 随着诊室血压降低而减少, 达到约 115-120/70mmHg 的一个点, 在此点时诊室血压与 24 小时 ABPM 平均血压值通常是相似的。⁵⁴

在接受了治疗的患者中, 其诊室血压与动态血压值之间的差别变小, 在 SBP 约 120mmHg 时, 差别变得微不足道, 也证实了这种趋同。

因此。在接受了治疗的患者中, 目标诊室血压 130mmHg 可能对应于稍低的平均 24 小时 SBP, 即大致 125mmHg。

虽然没有可用的数据, 但家庭 SBP 目标相当于诊室 SBP 目标 130mmHg, 也可能低于 130mmHg。

高血压患者的诊室血压治疗目标值

推荐	推荐类别	证据水平
对于所有患者, 推荐治疗的第一个目标应将血压降至<140/90mmHg, 并且只要治疗能良好耐受, 对于大多数患者治疗的血压目标值应达到 130/80mmHg 或更低。 ^{2,8}	I	A
对于年龄<65 岁、正在接受降压药物的患者, 推荐大多数患者的 SBP 应降至 120–129mmHg 的范围。 ^{c,2,215,229}	I	A
对于正在接受降压药物的老年 (年龄≥65 岁) 患者:	I	A
• 推荐 SBP 应降到 130–139mmHg 的范围。 ^{2,235,244}	I	C
• 推荐密切监测不良反应。	I	A
对于存在任何心血管风险水平的患者, 无论有无明确的 CVD, 均推荐这些血压目标值。 ^{2,8}	I	A
对于所有高血压患者, 应当考虑 DBP 目标值<80mmHg, 独立于风险和共病水平。 ^{226,235}	IIa	B

CVD=心血管病; DBP=舒张压; SBP=收缩压。

^c 对于低-中危的患者, 这一目标值可用的证据较少。

7.4 高血压的治疗

7.4.1 生活方式改变

选择健康的生活方式能预防或延缓高血压的发作并能降低心血管风险。^{17, 35} 有效的生活方式改变足以延迟或预防 1 级高血压患者药物治疗的需要。它们还能增强降压治疗的效果, 但生活方式改变不应延迟在 HMOD 患者或高水平心血管风险患者启动药物治疗。生活方式改变的一个主要缺点是难以长期支持。^{245, 246} 推荐的已被证明可降低血压的生活方式措施是: 限盐、节制饮酒、多吃蔬菜和水果、减肥、保持理想的体重和有规律的体育锻炼。¹⁷ 此外, 吸烟具有急骤而延长的升压作用, 可升高白天的动态血压, 但除了血压外, 戒烟和其他生活方式措施也是很重要的 (即预防 CVD 和癌症)。

7.4.2 饮食限钠

有证据表明在钠盐摄入与血压之间存在因果关系, 过多钠摄入 (>5g/d, 如每天一小茶匙盐) 显示有升

压作用，且与高血压患病率升高和 SBP 随年龄升高相关。²⁴⁷相反，在很多试验中，限钠显示有降压作用。最近一篇对这些试验的汇总分析显示，每天钠摄入减至 1.75g(4.4g 盐/d)与血压平均降低 4.2/2.1mmHg 相关，对高血压患者有更显著的影响(-5.4/-2.8mmHg)。²⁴⁸减少钠摄入对血压的有益影响倾向于随时间而减弱，部分原因是低钠饮食难以坚持。在黑人、老年患者、糖尿病、代谢综合征或 CKD 患者中，限钠的降压效果更大。²⁴⁹对于已经治疗的高血压患者，有效的限钠可减少控制血压所需要的降压药物的数量和剂量。^{250·251}

减少饮食钠对心血管事件的影响仍然不清楚。²⁵²⁻²⁵⁵前瞻性队列研究报道，高钠摄入会增加死亡率和心血管事件风险。然而，他们也报道了降低钠摄入低至某一水平（每天约 3g 钠）可进一步降低血压，但矛盾的是，与一般人群和高血压人群中全因和心血管死亡率增高相关，提示为一种 J 型曲线现象。²⁵⁶在低钠摄入时，这种风险显著增高的机制还未完全了解，且可能受到反向因果关系的混淆。没有来自流行病学的证据说明极低钠摄入可引起危害。²⁵⁷虽然少数试验和汇总分析表明，将盐摄入量从高降至中会降低心血管事件风险，^{254·255·258}但至今为止，尚无前瞻性的 RCT 提供关于降低心血管事件和死亡率最佳钠摄入的明确证据。增加钾摄入与降低血压相关，可能有保护作用，从而改变了钠摄入、血压和 CVD 之间的关系。²⁵⁹

在全球范围内，通常钠摄入在 3.5–5.5g/d（对应于食盐 9-12g/d）之间，国家之间甚至同一国家的地区之间有显著的差异。我们推荐对于一般人群钠摄入要限制到约 2.0g/d（相当于每天约 5.0g 盐），对于所有高血压患者，要力图达到这一目标。有效减盐并不容易，而且人们对含盐量高的食物往往评价不高。建议避免添加盐和高盐食物。减少人群的盐摄入量仍然是公共卫生的优先事项，但需要食品工业、政府和公众的共同努力，因为 80%的盐消费涉及到加工食品中的隐性盐。

7.4.3 适量饮酒

早已明确，在饮酒、血压、高血压的患病率和 CVD 风险之间存在一种正相关关系。狂饮有很强的升压作用。¹⁷高血压防治研究（PATHS）调查了减少饮酒对血压的影响；在 6 个月末，干预组的血压比对照组适度降低 1.2/0.7mmHg。²⁶⁰一篇纳入 56 项流行病学研究的孟德尔随机汇总分析表明，即使轻度或中度饮酒者，减少饮酒也对心血管健康有益。²⁶¹应当建议那些饮酒的高血压患者，男性每周限饮 14 单位，女性每周限饮 8 单位（1 单位等于 125mL 葡萄酒或 250mL 啤酒）。还建议一周中要有几天不饮酒，并避免狂饮。³⁵

7.4.4 其他饮食改变

应当建议高血压患者吃健康均衡的饮食，包括蔬菜、豆类、鲜果、低脂乳制品、全谷物、鱼和不饱和脂肪酸（尤其是橄榄油），少吃红肉和饱和脂肪酸。²⁶²⁻²⁶⁴地中海饮食包括了很多这些营养和食品，适量饮酒（主要是随餐饮葡萄酒）。很多研究和汇总分析²⁶²⁻²⁶⁵显示地中海饮食与心血管事件和全因死亡率降低相关。一项针对高危个体采用地中海饮食的 RCT，历经 5 年显示，与低脂对照饮食相比，心血管风险降低 29%，卒中风险降低 39%。²⁶⁵地中海饮食还显著降低了动态血压、血糖和血脂水平。²⁶⁶这种饮食应当伴随其他生活方式改变如体力活动和减肥。³⁵关于饮用咖啡，已经证明咖啡有急性升压作用。²⁶⁷然而，最近一篇纳入了 100 万参与者和 36352 例事件的前瞻性队列研究的系统综述充分说明，²⁶⁷饮用咖啡与心血管获益相关。此外，饮用绿茶或黑茶也有小而明显的降压作用。^{268·269}

经常饮用含糖软饮料与超重、代谢综合征、2 型糖尿病和心血管风险增高相关。应当劝阻饮用这些饮料。³⁵

因此，采用健康而均衡的饮食可能有助于降低血压还可降低心血管风险。

7.4.5 减轻体重

体重过多增加与高血压相关，减到理想体重可降低血压。²⁷⁰在一篇汇总分析中，SBP 和 DBP 分别平均降低 4.4 和 3.6mmHg 与体重平均减轻 5.1kg 相关。²⁷¹超重和肥胖与心血管死亡和全因死亡风险增高相关。推荐超重和肥胖的高血压患者减轻体重，以控制代谢风险因素，但体重稳定可能是很多人的合理目标。²⁷²前

瞻性研究协作组²⁷²的结论是，在体重指数（BMI）约 22.5-25kg/m² 时，死亡率是最低的，而最近的一篇汇总分析的结论是，在超重者中死亡率是最低的。^{273·274} 虽然最佳 BMI 尚不清楚，但推荐保持健康体重（BMI：年龄<60 岁的人约 20-25kg/m²；老年人可更高）和腰围（男性<94cm 和女性<80cm），对于非高血压个体可预防高血压，对于高血压患者以降低血压。³⁵ 减肥还能提高降压药物的效果并降低心血管风险。减肥应当采用多学科的方法包括饮食建议、有规律的运动和动机咨询。^{35·275} 此外，短期结果通常不能长期维持。减肥药也能促进减肥，减肥手术还能更大程度地减肥，似乎可降低重度肥胖患者的心血管风险。在 ESH 和欧洲肥胖研究协会最近的文件中，有详细论述。²⁷⁶

7.4.6 规律地进行体力活动

体力活动可引起血压特别是收缩压急骤上升，接着短期血压下降低于基线值。流行病学研究表明，规律的有氧体力活动对高血压的防治是有益的，并降低心血管风险和死亡率。一篇对依赖自我报告运动和非设盲的 RCT 的汇总分析显示，在一般人群中，有氧耐力训练、动态抗阻训练和等张训练可分别降低静息 SBP 和 DBP 3.5/2.5、1.8/3.2、和 10.9/6.2mmHg。²⁷⁷ 耐力训练但不是其他类型训练可更多地降低高血压参与者的血压（8.3/5.2mmHg）。在队列研究中，规律的强度低和持续时间短的体力活动的降压作用不如中-高强度的训练，但与至少 15% 的死亡率降低相关。^{278·279} 这一证据表明，应当建议高血压患者每周进行 5-7 天至少 30 分钟中强度的动态有氧运动（步行、慢跑、骑自行车或游泳）。还建议每周进行 2-3 天的抗阻运动。为了健康成人的额外获益，推荐逐渐增加有氧体力活动到中等强度每周 300 分钟，或高强度有氧体力活动每周 150 分钟，或两者的等量组合。³⁵ 等张运动对血压和心血管风险的重要性影响尚不清楚。²⁸⁰

7.4.7 戒烟

吸烟是 CVD 和癌症的主要风险因素。虽然在大多数欧洲国家中吸烟率正在下降，特别是男性，但在很多地区和年龄组吸烟仍然很常见，在欧洲总的吸烟率仍然高达 20-35%。²⁸¹ 还有证据表明了被动吸烟危害健康的作用。²⁸² 使用 ABPM 研究表明血压正常的吸烟者和未治疗的高血压吸烟者，日间血压值高于不吸烟者。²⁸³ 还没有吸烟对诊室血压长期影响²⁸⁴ 和戒烟可降低影响的报道。在引起全球疾病负担的风险方面，吸烟仅次于血压，而戒烟可能是预防 CVD 包括卒中、心肌梗死和 PAD 单一最有效的生活方式措施。^{285·286} 因此，应当在患者每次就诊时明确烟草使用史，并应当劝告有高血压的吸烟者戒烟。

医生的简短建议有小而明显的作用，比无协助的 12 个月戒烟率高出 1-3%。²⁸⁷ 通过使用药物的措施，能提高戒烟率，伐尼克兰与尼古丁替代治疗联用优于安非他明或单用尼古丁替代治疗。²⁸⁸ 与安慰剂相比，尼古丁替代治疗或用安非他明治疗可使戒烟率提高 1 倍，而伐尼克兰或与尼古丁替代治疗联用可使戒烟率提高 2 倍。与单纯的简短建议相比，行为支持与药物治疗相结合可提高戒烟成功率 70-100%。²⁸⁹

7.5 高血压的药物治疗

7.5.1 治疗高血压的药物

为了达到最佳的血压控制，除了生活方式措施外，大多数患者将需要药物治疗。在前版指南中，推荐了 5 类主要药物治疗高血压：ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂和利尿剂（噻嗪类/噻嗪样利尿剂如氯噻酮和呋噻帕胺），根据是：(i) 已被证明能降低血压；(ii) 有安慰剂对照研究的证据，它们能降低心血管事件；(iii) 对总体心血管发病率和死亡率广义等价的证据，结论是使用它们的获益主要源自于降压。这些结论已经得到了最近汇总分析的证实。^{1,2,217,292} 这些汇总分析讲到某些药物之间对预后的病因别差异（如用 β 阻滞剂预防卒中较差，而用 CCB 预防心衰较差）；然而，总体来看，以所有 5 类主要药物为基础启动的治疗，主要心血管预后和死亡率是相似的。因此，本指南推荐相同的 5 类主要药物应当形成降压治疗的基础。每类药物都存在绝对禁忌症或相对禁忌症（表 20），而在某些情况下首选某些药物在下面讨论。还有证据表明主要药物类在依从性和停药率方面存在差异。^{293·294}

其他几类药物在基于事件的 RCT 中一直没有得到广泛研究或已知伴有较高风险的不良反应（如 α 阻滞

剂、中枢作用的药物和盐皮质激素受体拮抗剂)。对于通过前述主要药物联用血压仍未能控制的患者,加用这些药物到降压方案中是有效的。

高血压或正常血压高值患者的生活方式干预

推荐	推荐类别	证据水平
推荐限盐<5g/d。 ^{248,250,255,258}	I	A
推荐限制饮酒: • 男性每周<14 单位。 • 女性每周<8 单位。 ³⁵	I	A
推荐避免狂饮。	III	C
推荐多吃蔬菜、新鲜水果、鱼类、坚果以及单不饱和脂肪酸(橄榄油);少吃红肉;和吃低脂乳制品。 ^{262,265}	I	A
控制体重是指征以避免肥胖 (BMI>30kg/m ² 或腰围: 男性>102cm; 女性>88cm), 旨在处于健康的 BMI (约 20–25kg/m ²) 和腰围(男性<94cm; 女性<80cm)以降低血压和心血管风险。 ^{262,271,273,290}	I	A
推荐进行规律的有氧运动(如每天至少 30 分钟中等动态运动,每周进行 5-7 天)。 ^{262,278,279}	I	A
推荐戒烟、支持性照护和转诊给戒烟项目。	I	B

BMI=体质指数。

7.5.1.1 肾素血管紧张素系统阻滞剂(ACEI 和 ARB)

ACEI 和 ARB 都是最广泛使用的降压药物。它们的有效性相似, ^{295, 296} 对主要心血管事件和死亡率预后影响象其他主要类药物一样。 ^{2, 292} ARB 因不良事件的停药率显著低于所有其他降压药, ²⁹⁷ 且与安慰剂相似。 ²⁹⁴ ACEI 与 ARB 不应联合治疗高血压, 因为对预后没有额外获益, 而有过多的肾脏不良事件。 ^{298, 299} RAS 抑制剂二联治疗还由于不良事件导致了另一项试验提前终止, ²⁹¹ 该试验是用肾素抑制剂阿利吉仑与一种 ACEI 或 ARB 联用治疗糖尿病患者。这一结果阻止了临床使用阿利吉仑治疗高血压的进一步研究。

ACEI 和 ARB 降低白蛋白尿要比其他降压药更强, 可有效延迟糖尿病性和非糖尿病性 CKD 的进展。 ²¹⁷ 一篇最近的汇总分析显示, RAS 抑制剂是唯一有降低终末期肾病风险证据可用的降压药。 ²¹⁷

ACEI 和 ARB 随着相当程度的血压降低, 对于预防和逆转 HMOD 如 LVH 和小动脉重构看来也是有效的。 ²⁹² 两类药物都能降低伴发的 AF, 这可能与左室功能改善和更有效的左室结构逆转相关。 ²⁹² ACEI 和 ARB 还适用于心肌梗死后和慢性 HFrEF 患者, 这些通常是高血压的并发症。

ACEI 与血管神经性水肿风险小幅升高相关, 尤其是在非洲黑人, 故对这些患者, 当要用 RAS 抑制剂时, 可首选 ARB。

表 20 使用特定降压药物的绝对禁忌症和相对禁忌症

药物	禁忌症	
	绝对	相对
利尿剂(噻嗪类/噻嗪样 如氯噻酮和呋塞米)	痛风	- 代谢综合征 - 葡萄糖不耐受、妊娠 - 高钙血症 - 低钾血症
β 受体阻滞剂	- 哮喘 - 任何高度的窦房或房室传导阻滞 - 心动过缓(心率<60 次/分)	- 代谢综合征 - 葡萄糖不耐受 - 运动员和体力活动患者
钙拮抗剂(二氢吡啶类)		- 心动过速型心律失常 - 心衰(HFrEF, 心功能 III-IV 级) - 原有重度下肢水肿
钙拮抗剂(维拉帕米、地尔卓)	- 任何高度的窦房或房室传导阻滞 - 严重左室功能不全(EF<40%) - 心动过缓(心率<60 次/分)	便秘
ACEI	- 妊娠 - 既往血管神经性水肿 - 高钾血症(血钾>5.5mmol/L) - 双侧肾动脉狭窄	没有可靠避孕的潜在育龄女性
ARBs	- 妊娠 - 高钾血症(血钾>5.5mmol/L) - 双侧肾动脉狭窄	没有可靠避孕的潜在育龄女性

ACE=血管紧张素转换酶；ARB=血管紧张素受体阻滞剂；HFrEF=射血分数降低的心衰。

7.5.1.2 钙通道阻滞剂(CCB)

CCB 被广泛用于治疗高血压，并象其他主要药物一样对血压、主要心血管事件和死亡率预后相似的。27 292 CCB 除了降压达标外，对降低卒中更有效，但也可能对预防 HFrEF 不太有效。27 292 然而，在降压试验中，急症心衰是要考虑的事件。虽然临床上是一个非常相关的事件，但它是一个难以精确量化的终点，因为症状和体征是相对非特异的，或因为 CCB 引起的水肿可能导致误诊。与利尿剂相比也很困难，因为液体丢失可能掩盖初期心衰的体征和症状而不是预防它。在基于 HMOD 的试验中，CCB 还与其他降压药物进行了比较，据报道在减慢颈动脉粥样硬化和减轻 LVH 和蛋白尿方面，它比 β 受体阻滞剂更有效。17

CCB 是一类异质性的药物。证明 CCB 对预后获益的大多数 RCT 使用的是二氢吡啶类（特别是氨氯地平）。少数 RCT 与其他药物比较了非二氢吡啶类（维拉帕米和地尔硫卓），评价两种亚类（与其他药物）的

汇总分析并没有显示有效性的本质差异。²⁹²

7.5.1.3 噻嗪类/噻嗪样利尿剂(如氯噻酮和呋噻帕胺)

自 20 世纪 60 年代引入以来，利尿剂一直是降压治疗的基石。RCT 和汇总分析证实了它们预防所有类型心血管发病率和死亡率的有效性。³⁰⁰ 在预防心衰方面，利尿剂似乎比其他类药物更有效。²⁹² 关于噻嗪样利尿剂如氯噻酮和呋噻帕胺是否应该优先于经典的噻嗪类利尿剂（如氢氯噻嗪和苧氟噻嗪）还存在争议，但它们在终点上的优势从未在头对头的 RCT 中验证过。氯噻酮和呋噻帕胺被用于很多 RCT 中，显示了心血管获益，这些药物每毫克要比氢氯噻嗪降压更有效，作用的持续时间更长，没有证据表明副作用更大。³⁰¹ 还有很多 RCT 的证据证明，小剂量噻嗪样利尿剂（典型的现代降压治疗方案）与小剂量噻嗪类利尿剂相比，可降低心血管事件和死亡率。³⁰² 也就是说，氢氯噻嗪单用或与保钾利尿剂联用也被用于降压 RCT 中，得到了阳性结果。³⁰³ 最近一篇基于噻嗪类、氯噻酮和呋噻帕胺的安慰剂对照研究的汇总分析，报道 3 种类型的利尿剂对结果的影响相似。³⁰⁰ 因此，在缺乏直接比较试验证据的情况下，认识到很多已批准的单片固定复方制剂（SPC）是以氢氯噻嗪为基础的（见下文），我们推荐噻嗪类、氯噻酮和呋噻帕胺都能考虑为适合的降压药物。噻嗪类和噻嗪样利尿剂都能降低血清钾，并不如 RAS 抑制剂那么有利的副作用，可能解释其与停药率更高的关系。^{293, 300} 它们还表现出不良的代谢影响，可增加胰岛素抵抗和新发糖尿病的风险。钾可减轻这些影响，³⁰⁴ 最近的一项研究表明，噻嗪类对糖代谢的不良影响可通过添加保钾利尿剂而减轻。³⁰⁵ 在 GFR 降低(eGFR<45mL/min)的患者中，噻嗪类和噻嗪样利尿剂的降压效果较差，而当 eGFR<30mL/min 时变得无效。在这种情况下，应当用袢利尿剂如呋塞米（或托拉塞米）替代噻嗪类和噻嗪样利尿剂，以达到降压效果。

7.5.1.4 β 受体阻滞剂

RCT 和汇总分析表明，与安慰剂相比， β 受体阻滞剂显著降低高血压患者的卒中、心衰和主要心血管事件风险。³⁰⁰ 与其他降压药相比， β 受体阻滞剂除了预防卒中不太有效外，在预防主要心血管事件方面通常是相当的，这一直是一致的发现。^{1, 2, 217} 这一差异可能是由于不同药物治疗达到的（包括中心 SBP）微小差别造成的，¹⁰⁸ 而脑血管事件对此特别敏感。基于 HMOD 的 RCT 也表明，在预防或逆转 LVH、颈动脉 IMT、主动脉僵硬和小动脉重构方面， β 受体阻滞剂也不如 RAS 阻滞剂和 CCB 有效。¹⁷ 此外，其在心梗后没有左室功能不全的患者中的死亡率获益是不清楚的。³⁰⁶ β 受体阻滞剂以及利尿剂，尤其是它们的联用，还与易感人群（主要是代谢综合征人群）中的新发糖尿病风险增高相关。与 RAS 阻滞剂相比，它们还表现出不那么有利的副作用，在真实世界情况下评估时，停药率更高。²⁹³ 对于特定情况下如症状性心绞痛、心率控制、心肌梗死后、HFrEF 以及在计划妊娠或有生育能力的年轻高血压女性中，作为 ACEI 或 ARB 的一种替代，已经证明 β 受体阻滞剂降压治疗是特别有用的。

最后， β 受体阻滞剂并不是同质的。最近几年来，扩张血管的 β 受体阻滞剂如拉贝洛尔、奈比洛尔、西洛洛尔及卡维洛尔的使用有增长。对奈比洛尔的研究表明，它对中心血压、主动脉僵硬、内皮功能不全，等等产生更有利的影响。与经典的 β 阻滞剂相比，它对新发糖尿病没有不良影响，副作用更少，^{307, 308} 包括对性功能的不良反应很少。RCT 已经证明比索洛尔、美托洛尔、卡维洛尔和奈比洛尔治疗心衰可改善预后；¹³⁶ 然而，用这些 β 受体阻滞剂治疗高血压患者，还没有报告患者预后的 RCT。

7.5.1.5 其他降压药物

在降压治疗最早的几十年中，那时还没有其他药物可用，中枢活性的药物被广泛使用，但现在不那么常用了，主要是因为相对于新型主要降压药，那些药耐受性差。 α 受体阻滞剂多沙唑嗪在 ASCOT 试验中作为 3 线治疗是有效的（心衰风险无增加），³⁰⁹ 而在 PATHWAY-2 研究中治疗难治性高血压比安慰剂更有效，但降压效果不如螺内酯。³¹⁰ 在特定情况下（如治疗症状性前列腺肥大）可能还需要 α 受体阻滞剂。除了上述讨论的主要几类之外的降压药物，不再推荐常规治疗高血压，在罕见的耐药性高血压，所有其他治疗选择都已失败的情况下，主要保留作添加治疗。

7.5.2 高血压药物治疗策略

指南已产生了各种不同的策略来启动和逐步增加降压药物，以提高血压的控制率。在以前的指南中，强调最初使用不同的单药治疗，增加剂量或替换另一种单药治疗。然而，增加单药剂量几乎不会产生额外的降压，并可能增加不良反应的风险，而从一种单药治疗转换到另一种是令人沮丧的、费时的、而且通常是无效的。因此，较近的指南越来越关注逐步治疗的方法，起初用不同的单药治疗，然后顺序加用其他药物直到血压控制达标。尽管如此，全球范围内的血压控制率仍然很差。最近的观察表明，无论是世界上哪个区域，无论是高收入还是低收入经济体，或是医疗保健提供的复杂程度，只有约 40% 的高血压患者得到治疗，其中只有 35% 被控制到血压 $<140/90\text{mmHg}$ 。¹² 尽管以前的指南多次重复，但血压控制达标的这种失败提示，这些治疗策略不起作用，而需要不同的方法。本工作组认为，在指南中要解决的最重要的问题之一是“怎样做我们才能提高被治疗患者的血压控制率？”这已经成为一个更加紧迫的问题，因为根据新的证据，当前的指南推荐更加严格的血压目标值（一般人群治疗值 $\leq 130/80\text{mmHg}$ ；老年高血压人群 $\leq 140/90\text{mmHg}$ ），这将使血压控制达标更具挑战性。

为了识别为什么当前的治疗策略未能达到更好的血压控制率，需要考虑几个原因：

药物治疗的有效性。无论哪种联合，最好的治疗都不能控制大多数患者的血压吗？来自 RCT 的证据证明，在大多数招募的患者中，血压是可以达标的，而不到 5-10% 的患者表现出对选择的治疗方案耐药，提示无效的药物治疗不是问题的根源。

医生或治疗惰性。（即未充分上调治疗）。证据表明惰性³¹¹ 导致血压控制不佳，尽管血压未达标，很多病人仍然用单药治疗和/或低于最佳剂量。¹²

患者治疗依从性。越来越多的证据表明依从性是一个比以往认识重要得多的因素。使用尿液或血液检测药物存在与否的研究表明，治疗依从性是很低的。这一结论得到了对一般人群研究的支持，基于处方续杯，其中治疗依从性在半数患者中治疗的比例 $<50\%$ 。³¹² 在各项研究中还显示依从性差与心血管风险增高相关。³¹³（见第 10 节）

联合治疗使用不足。血压是一个依赖很多补偿路径的多调节变量。因此，对于多数高血压患者，需要药物联合，通过不同的机制起作用来降低血压。因此，对大多数患者单药治疗可能是不充分的治疗。其实，几乎所有 RCT 中的患者需要药物联合方能控制其血压。³¹⁴

当前治疗策略的复杂性。还有证据表明治疗依从性受到处方治疗方案复杂性的负面影响。在最近的一项研究中，治疗依从性受到为患者降压治疗开处药物片数的强烈影响。³¹⁵ 用单片药的不依从性通常 $<10\%$ ，用 2 片药提高到约 20%，用 3 片药提高到约 40%，在接受 5 片及以上药片的患者中，部分不依从性极高甚至完全不依从。³¹⁵

上述考虑表明提高血压控制率最有效的循证治疗策略是：(i) 在大多数患者中鼓励使用联合治疗，尤其是在更低的血压目标值的背景下；(ii) 使大多数患者能够使用 SPC 治疗以提高治疗依从性；(iii) 遵循一种简单、适用于所有患者和实用的治疗算法，除了正常高值血压患者和体弱的老年患者外（见下述），对大多数患者使用 SPC 作为初始治疗。

7.5.2.1 药物联合治疗高血压

在大量降压治疗的 RCT 中，只有少数直接比较了不同的两药联合，系统使用两药联合于两组中。在其他试验中，根据预先设定的算法，在任一组中使用单药初始治疗，通常以非随机的方式，加用另一种药物（有时加一种以上药物）。在少数试验中，这种设计排除了可能被认为是最佳联合的使用[如降压降脂治疗预防心脏发作试验（ALLHAT），对利尿剂、CCB、ACEI 或 α 阻滞剂的附加治疗是 β 阻滞剂、可乐定和利血平]。³¹⁶

随着这一预警，表 21 显示了各种药物联合都已被用于安慰剂对照试验中至少一个活性药物组，并且与主要心血管事件显著获益相关。在比较不同方案的试验中（表 22），所有联合都已用于或大或小的患者比例，获益方面并无大的差异。唯一的例外是大部分患者接受了 ARB-利尿剂联合³¹⁷或 CCB-ACEI 联合³¹⁸的两项试验，两个方案在降低心血管终点方面均优于 β 阻滞剂-利尿剂联合。然而，在 6 项其他试验中（有 7 种比较）， β 阻滞剂继以利尿剂或利尿剂继以 β 阻滞剂，任何心血管终点风险均无显著性差异。^{233,234,316,319-321}而在 3 项试验中， β 阻滞剂与利尿剂联合明显比安慰剂更有效。³²²⁻³²⁴应当指出的是，与其他联合相比， β 阻滞剂-利尿剂联合可引起易感个体更多的新发糖尿病病例。³²⁵一种很少使用的噻嗪类利尿剂与保钾利尿剂（阿米洛利）联合也证明与基于 CCB 的治疗相当，^{310, 326}而且最近报道与单用噻嗪类相比，联用引起的代谢不良反应更少（低钾血症和葡萄糖不耐受更少）。³⁰⁵

3 项终点试验直接比较了两种不同的联合，每一项都涉及到 RAS 阻滞剂（ACEI 或 ARB）的联合和一种 CCB 与其他药联合。在通过联合治疗收缩期高血压患者避免心血管事件试验（ACCOMPLISH）中，在预防主要心血管终点方面，ACEI-CCB 联合优于相同的 ACEI 与噻嗪类利尿剂联合，尽管两组间血压没有明显的差异。³²⁷这一发现，在日本老年高血压患者进行的奥美沙坦与 CCB 或利尿剂联合（COLM）试验³²⁸和联合治疗高血压预防心血管事件（HOPE）试验³²⁹中，没有得到证实，均报道 RAS-CCB 联合与 RAS 抑制剂-噻嗪类利尿剂联合相比，在心血管事件方面无显著差异，但这两项试验的统计能力不足。

基于终点 RCT 和最近汇总分析的结果以及降压有效性的证据，原则上，5 类主要降压药物都能互相联用，除了 ACEI 与 ARB 外，因这两类联用并不带来额外获益却增加不良反应，因此不鼓励联用。我们推荐高血压的治疗首先应基于 ACEI 或 ARB 与 CCB 和/或噻嗪类/噻嗪样利尿剂联合。现在，这些联合以单片固定复方制剂和一系列剂量被广泛使用，促进了治疗的简化、灵活的处方以及从小剂量到大剂量的上调。包括 ACEI 或 ARB 与 CCB 和/或噻嗪类/噻嗪样利尿剂在内的联合治疗是互补的，因为 CCB 或利尿剂两者都能激活 RAS 系统，这将受到联用的 ACEI 或 ARB 的对抗。这些联合还将限制与利尿剂或 CCB 单药治疗相关的潜在不良反应，降低由利尿剂引起的低钾风险和由 CCB 引起的外周水肿的发生率。这些联合作为治疗策略的一部分还能保证 RAS 受到抑制，这对很多病人组（如有糖尿病、LVH 和蛋白尿）都是一个重要的考虑。

其他联合，如 CCB+利尿剂，也有来自支持其使用的 RCT 的证据。^{233, 329}这些联合作为 SPC 的使用范围要小得多，而且不包括 RAS 的阻滞，可能对很多患者组是可取的。

当存在其使用的特定临床指征时（如有症状性心绞痛的患者、需要心率控制的患者、心肌梗死后、慢性 HFrEF 以及对于计划妊娠或有生育能力的年轻高血压女性，作为 ACEI 或 ARB 的一种替代），在联合中应首选 β 受体阻滞剂。已有 β 受体阻滞剂与 ACEI、CCB 或利尿剂的 SPC 可用。

7.5.2.2 对大多数患者启动两药联用的基本原理

正如上面所讨论的，并且指南中强调了对于大多数患者要达到血压目标值<130/80mmHg，多数患者将需要联合治疗。初始的联合治疗降压总是比单药治疗更有效，其实，即使小剂量联合治疗通常也比大剂量单药治疗更有效。³⁴¹此外，针对多种机制如阻滞 RAS 以及诱导血管扩张和/或利尿的药物联合，可降低血压对初始治疗反应的不均匀性，并产生比用单药治疗逐步加量所见更陡峭的剂量反应。³⁴²最后，已经证明作为初始治疗两药联合是安全的且能良好耐受，没有或仅有低血压发作风险的小幅增高，³⁴¹即使用于 1 级高血压患者，³⁴³导致停药的不良事件也是少见的。²⁹⁴

表 21 在降压治疗试验中以分步方法或随机联合使用的主要药物联合治疗（联用与安慰剂或单药治疗比较）

试验	对比剂	患者类型	SBP 差值 (mmHg)	预后[相对风险变化 (%)]
ACEI 与利尿剂联合				
PROGRESS ²⁷	安慰剂	既往卒中或 TIA	- 9	卒中 - 28%(P<0.001)
ADVANCE ²²⁹	安慰剂	糖尿病	- 5.6	微血管/大血管事件 - 9%(P=0.04)
HYVET ²²⁰	安慰剂	高血压; ≥ 80 岁	- 15	心血管事件 - 34%(P<0.001)
ARB 与利尿剂联合				
SCOPE ³³⁰	利尿剂+安慰剂	高血压; ≥ 70 岁	- 3.2	非致命卒中 - 28%(P=0.04)
CCB 与利尿剂联合				
FEVER ³³¹	利尿剂+安慰剂	高血压	- 4	心血管事件 - 27%(P<0.001)
ACEI 与 CCB 联合				
Syst-Eur ³³²	安慰剂	老年 ISH	- 10	心血管事件 - 31%(P<0.001)
Syst-Eur ³³³	安慰剂	老年 ISH	- 9	心血管事件 - 37%(P<0.004)
β 阻滞剂与利尿剂联合				
Coope 和 Warrender ³²²	安慰剂	老年高血压	- 18	卒中 - 42%(P<0.03)
SHEP ³²³	安慰剂	老年 ISH	- 13	卒中 - 36%(P<0.001)
STOP-H ³²⁴	安慰剂	老年高血压	- 23	心血管事件 - 40%(P=0.003)
STOP-H ³³⁴	ACEI、常规降压	高血压	0	心血管事件无差异
2 种 RAS 抑制剂联合/ACEI+ARB 或 ACEI+肾素抑制剂				
ONTARGET ²⁹⁹	ACEI 或 ARB	高危患者		更多肾脏事件
ALTITUDE ²⁹¹	ACEI 或 ARB	高危糖尿病		更多肾脏事件

ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂; βB=β 受体阻滞剂; CAD=冠心病; CCB=钙通道阻滞剂; NS=无统计学意义; SBP=收缩压

表 22 在降压治疗试验中以分步方法或随机联合使用的主要药物联合治疗（联用与其他联用比较）

试验	对比剂	患者类型	SBP 差值 (mmHg)	预后[相对风险变化(%)]
ACEI 与利尿剂联合				
CAPPP ³³⁵	BB+利尿剂	高血压	+3	CV 事件+5%(NS)
ACCOMPLISH ³²⁷	ACEI+CCB	高血压并危险因素	+1	CV 事件+21(P<0.001)
ARB 与利尿剂联合				
LIFE ³¹⁷	BB+利尿剂	高血压并 LVH	-1	卒中 - 26%
CCB 与利尿剂联合				
ELSA ³³⁶	BB+利尿剂	高血压	0	CV 事件无差异
CONVINCE ²³³	BB+利尿剂	高血压并危险因素	0	CV 事件 - 3%(NS)
VALUE ³³⁷	ARB+利尿剂	高风险高血压	-2.2	CV 事件或卒中 NS
COPE ³³⁸	CCB+BB	高血压	+0.7	CV 事件 NS
ACEI 与 CCB 联合				
NORDIL ³³⁹	BB+利尿剂	高血压	+3	CV 事件 NS
INVEST ³⁴⁰	BB+利尿剂	高血压并 CAD	0	CV 事件 NS
ASCOT ³¹⁸	BB+利尿剂	高血压并危险因素	-3	CV 事件 - 16%(P<0.001)
ACCOMPLISH ³²⁷	ACEI+利尿剂	高血压并危险因素	-1	CV 事件-21%(P<0.001)
β 受体阻滞剂与利尿剂联合				
CAPPP ³³⁵	ACEI+利尿剂	高血压	-3	CV 事件-5%NS
LIFE ³¹⁷	ARB+利尿剂	高血压并 LVH	+1	卒中+26%(P<0.001)
ALLHAT ³¹⁶	ACEI+BB	高血压并危险因素	-2	CV 事件 NS
ALLHAT ³¹⁶	CCB+BB	高血压并危险因素	-1	CV 事件 NS
CONVINCE ²³³	CCB+利尿剂	高血压并危险因素	0	CV 事件 NS
NORDIL ³³⁹	ACEI+CCB	高血压	-3	CV 事件 NS
INVEST ³⁴⁰	ACEI+CCB	高血压并 CAD	0	CV 事件 NS
ASCOT ³¹⁸	ACEI+CCB	高血压并危险因素	+3	CV 事件 +16%(P<0.001)
β 受体阻滞剂与 CCB 联合				
COPE ³²⁹	ARB 与利尿剂	高血压	+0.8	CV 事件或卒中 NS
ARB 与 CCB 联合				
COPE ³²⁹	CCB+利尿剂	高血压	-0.7	CV 事件或卒中 NS
COPE ³²⁹	CCB+BB	高血压	-0.8	CV 事件或卒中 NS
COLM ³²⁸	ARB 与利尿剂	老年高血压	0	CV 事件 NS

ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；BB=β 受体阻滞剂；CAD=冠心病；CCB=钙通道阻滞剂；NS=无统计学意义；SBP=收缩压。

虽然在初始联合治疗与单药治疗之间，还没有比较主要心血管结局的 RCT，但观察性证据表明，达到血压控制所花的时间是临床结局的一项重要决定因素，尤其是对高风险患者，达标时间越短，风险越低。³⁴⁴此外，还有来自普通高血压人群的证据，与初始单药治疗的患者相比，用两药联合初始治疗的患者，表现出 1 年后更高频次的血压控制。^{341, 345}这可能是因为初始联合治疗与患者对处方的治疗方案有更好的长期依从性相关，³⁴⁶和因为初始两药联合可防止治疗惰性（即当血压不达标时，不愿或不能从一种或多种药物上调治疗）。³⁴⁷来自常规治疗极大高血压队列的研究表明，与初始单药治疗继以传统逐步加量的方法相比，初始联合治疗可降低停药率和心血管事件风险。^{312, 346}要研究治疗策略对依从性和治疗惰性的真正影响，这些研究与常规治疗设计可能特别相关，因为在传统的 RCT 中这可能难以复制。在 RCT 中临床工作人员和患者的动机、治疗的监测，与常规治疗都是很不同的。在这方面，初始联合治疗对依从性、血压控制和心血管结局的影响，这些真实世界的研究结果可能是特别相关的。³⁴⁸

当前指南中的一个考虑是坚持当前对血压的阶梯治疗方法，这已被解释为对多数患者初始治疗推荐的单药治疗，反映了当前的实践。事实上，以前的指南确实承认对于 2 级或 3 级高血压，或存在高危或很高危的患者，初始联合治疗的可能性。换句话说，仅对 1 级高血压和低中危患者推荐初始单药治疗。因此，在现实中，新指南中重点的转移是微妙的。然而，对大多数高血压患者用两药联合初始治疗，要使这一概念正常化可能对临床实践和血压控制的速度和质量有重大影响。我们承认某些低中危的 1 级高血压患者用单药治疗可能达到其血压目标值，但这通常是对初始 SBP>150mmHg、需要降低血压 ≥ 20 mmHg 的患者。此外，即使对于低中危的 1 级高血压患者，用两种降压药启动低剂量联合的可能性，也得到了 HOPE-3 试验中上三分位（1 级高血压）联合治疗获得心血管事件降低的支持。²¹²对于合并心血管高危的正常高值血压患者或体弱的老年患者，用单药初始治疗可能是适合的，因为对前者要达到血压目标值仅需较小的血压降低，而对后者因为老年患者压力反射敏感性通常受损和低血压的风险更大。

7.5.2.3 治疗上调到 3 药联合治疗

研究表明两药联合治疗会控制约 2/3 患者的血压。³⁴¹对于经两种药物联合治疗血压不达标的患者，符合逻辑的选择是增加治疗到 3 药联合治疗：通常用一种 RAS、一种 CCB 和一种利尿剂。研究表明 3 药联合应能控制 80% 以上患者的血压。^{349, 350}在治疗的高血压患者中，这一血压控制率要比全欧洲当前的血压控制率高得多。我们不推荐 3 药联合作为初始治疗。

7.5.2.4 单片联合治疗作为高血压常规治疗的基本原理

2013 年 ESH/ESC 指南¹⁷支持使用两种降压药物以单片形式联合，因为减少每日服药的片数可提高依从性和血压控制率。^{346, 351}这一推荐得到了本指南的认可。它得到了来自最近研究数据的支持。这些研究使用了各种评估治疗依从性的方法，包括定量检测尿液和血液中的降压药物、^{352, 353}和诸如药片计数或处方杯这样的估计，这虽然是间接的，但允许长期测量依从性，从而说明其时间变量性质。^{347, 354}这些研究明确表明了药片数与依从性概率之间直接的反向关系。现在，由于有剂量范围的几种 SPC 的可及性，从而消除了经常说的 SPC 治疗的缺点（即不能单独增加其中一种药的剂量），这种方法得到了促进。更方便的是，最广泛使用的 SPC 反映了由指南推荐的主要几类药物的联合。作为高血压常用的治疗方法，SPC 的主要优点是，患者可从 1、2 或 3 种药物治疗进步，同时始终用一片药物保持一种简化的治疗方案，提高了治疗依从性并实现血压控制。这样一种方法有可能使受治病人的血压控制率从当前 40% 的低水平提高一倍。虽然，目前双药 SPC 的可用性主要局限于一种 RAS 抑制剂与一种 CCB 或利尿剂联合，但我们希望看到在不同的药物配方中，开发更大范围的低成本 SPC，以适应不同的临床需求。

多效药片也已作为 SPC 问世（即 1 种或多种降压药与一种他汀和小剂量阿司匹林以固定剂量联合），其基本原理是高血压患者通常存在足够多的心血管风险，可从他汀治疗获益。生物等效性研究表明，当以多效药片联合时，各种药物可保持其预期作用的全部或最大部分。³⁵⁵此外，在二级预防情况下特别对有既往心肌梗死的患者进行的研究表明，与分开的药物相比，使用多效药片有更好的治疗依从性。³⁵⁶ESC 心肌梗死

管理指南已推荐多效药片用于提高处方治疗的长期依从性（IIa 推荐，B 级证据）。³⁵³ 对于高血压患者目前还没有一级预防的数据。然而，治疗简化和依从性的优势表明，对于高血压患者，当需要时且多效药片每种成分的有效性既往已由其用分开的药片确定时，可以考虑使用多效药片作为替代治疗。³⁵⁵

7.5.2.5 降压治疗的进一步上调

当 3 药联合治疗血压仍未能控制时，假如排除了高血压的继发性原因和治疗依从性不良，且血压升高得到了重复诊室血压测量、ABPM 或 HBPM（见 8.1 节）的证实，病人就被归类为有难治性高血压。这样的病人应当考虑进行专家评估。额外的治疗选择包括加用小剂量螺内酯(25-50mg/d)³¹⁰ 或另一种额外的利尿剂治疗[大剂量阿米洛利 10-20mg/d、³⁵⁷ 大剂量噻嗪类或噻嗪样利尿剂、对于显著肾损害(eGFR<45mL/min/m²)的患者用袢利尿剂、β 受体阻滞剂、α 受体阻滞剂、中枢作用的药物（如可乐定）或很少用的米洛地尔]（见 8.1 节）。

7.5.3 高血压的药物治疗方案

对上述证据的反映和认识到在治疗的高血压患者中迫切需要解决引起血压控制不佳的因素（见 7.5.1 节），制定了这个药物治疗方案，以一些关键的推荐为基础，对高血压的治疗提供简单而实用的推荐：

对于大多数患者，用包含两种药物的一种 SPC 初始治疗，以提高速度、效率和可预测的血压控制。

首选的两种药物联合是一种 RAS 阻滞剂与一种 CCB 或一种利尿剂。当存在特定的 β 阻滞剂指征如心绞痛、心肌梗死后、心衰或心率控制时，一种 β 阻滞剂与一种利尿剂或其他主要类药物的联合是一种选择。

对于低危的 SBP<150mmHg 的 1 级高血压患者、很高危的正常高值血压患者、或虚弱的老年患者，使用单药治疗。

如果用两药 SPC 血压未能控制，则用包含一种 RAS 阻滞剂、一种 CCB 和一种利尿剂的 3 药 SPC。

如果没有禁忌，对难治性高血压的治疗加用螺内酯（见 8.1.4 节）。

在罕见的经上述治疗血压仍不能控制的情况下，使用其他类降压药物。

有关各个药物的可及性、推荐剂量以及 SPC 和自由联合的信息，可在国家处方集中找到。

这个治疗方案主要针对如下 5 类主要药物：ACEI、ARB、CCB、噻嗪类或噻嗪样利尿剂和 β 受体阻滞剂。本方案推荐对大多数患者初始治疗用两药联合，最好是 SPC。对无并发症的高血压从核心药物治疗方案的变化显示于图 4，有特定情况的高血压治疗方案显示于图 5 至图 8。推荐的治疗高血压的血压目标范围显示于表 23。

高血压患者药物治疗策略应当基于（图 4 至图 8）所示的方案，除非对这些药物存在禁忌症，或存在需要调整这些药物的伴随情况或疾病，列于如下推荐中。

7.6 基于器械的高血压治疗

各种基于器械的治疗已经问世，主要针对难治性高血压的治疗。这些问题讨论如下，

7.6.1 颈动脉压力感受器刺激（起搏器或支架）

颈动脉压力感受器刺激或压力反射放大治疗——外部通过一个植入的脉冲发生器或内部通过一个植入的旨在对颈动脉球部增加张力的装置——都能降低难治性高血压患者的血压。一项使用第一代植入式脉冲发生器的 RCT 显示出持续的降压效应（和交感神经系统抑制），但关于手术和长期安全性存在一些担心。³⁵⁸ 已开发出第二代单侧装置以提高安全性和持续效果。第一代与第二代系统的倾向评分匹配比较显示，植入后 12 个月的血压是相似的，第二代装置的安全性更佳。³⁵⁹ 然而，当前这种第二代装置还没有 RCT 可用。

其他的考虑是植入费用很高，且需要复杂的手术干预。这导致了一种血管内颈动脉压力反射激活装置的研发，使用一种专用的支架样装置旨在牵张颈动脉球，增加压力反射的敏感性。在人体的初步数据显示出这种新方法降压有效性的证据，³⁶⁰但还需要来自进行中的 RCT 的证据以明确了解其长期有效性和安全性。

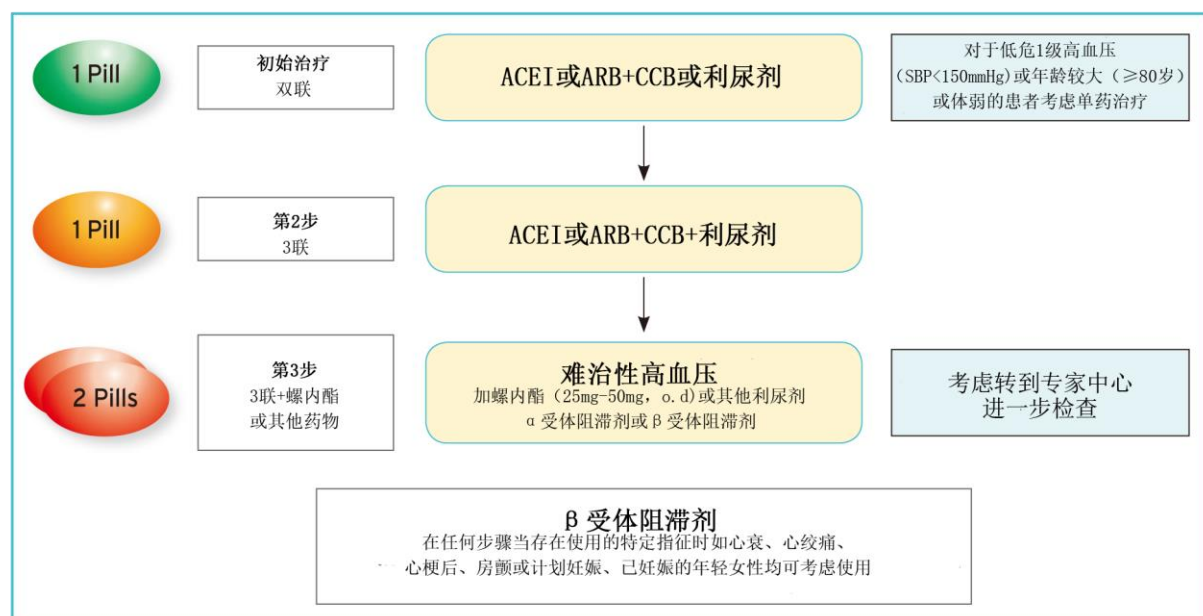


图4对于没有并发症的高血压的核心药物治疗策略。这一核心方案也适用于有HMOD、CVD、DM或PAD的大多数患者。

ACEi=血管紧张素转换酶;ARB=血管紧张素受体阻滞剂;CCB=钙通道阻滞剂;HMOD=高血压介导的器官损害;MI=心肌梗死;o.d.=每天;PAD=外周动脉疾病。

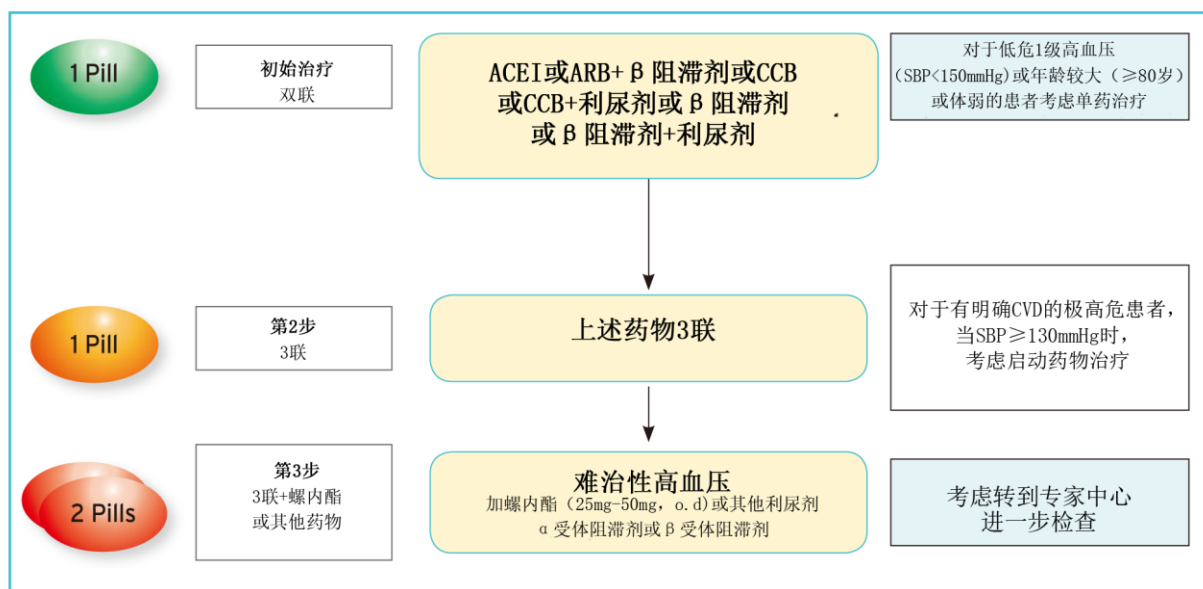


图5对高血压合并CAD的药物治疗策略。ACEI=血管紧张素转换酶;ARB=血管紧张素受体阻滞剂;CCB=钙通道阻滞剂;CVD=心血管病;o.d.=每天。

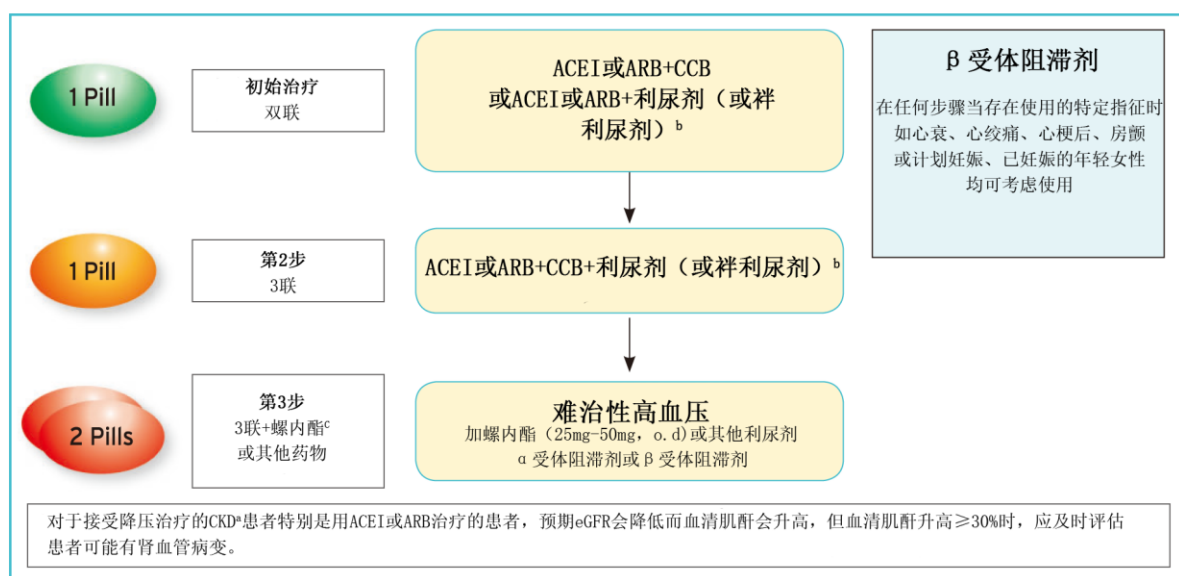


图6对高血压合并CKD的药物治策略。ACEI=血管紧张素转换酶;ARB=血管紧张素受体阻滞剂;CCB=钙通道阻滞剂;CKD=慢性肾病;EGFR=估算的肾小球滤过率;MI=心肌梗死;o. d.=每天。

^aCKD的定义是EGFR $< 60\text{ mL/min/1.72m}^2$ 或伴蛋白尿。

^b当EGFR $< 30\text{ mL/min/1.72m}^2$ 时用袪利尿剂，因为EGFR小于这个水平时，噻嗪类/噻嗪样利尿剂是不太有效的。

^c注意：用螺内酯引起高钾血症的风险，尤其是当EGFR $< 45\text{ mL/min/1.72m}^2$ 或基线K $^{+} \geq 4.5\text{ mmol/L}$ 时。

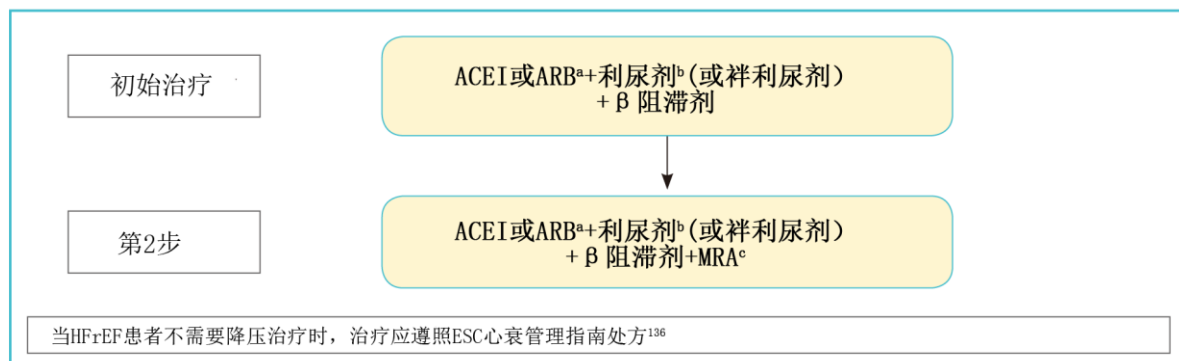


图7对高血压合并HFrEF的药物治策略。不要使用非二氢吡啶类CCB（如维拉帕米或地尔硫卓）。ACEI=血管紧张素转换酶;ARB=血管紧张素受体阻滞剂;CCB=钙通道阻滞剂;HFrEF=射血分数降低的心衰;MRA=盐皮质激素受体拮抗剂。

^a根据ESC心衰指南考虑用血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂取代ACEI或ARB¹³⁶。

^b利尿剂是指噻嗪类/噻嗪样利尿剂。对于水肿患者作为一种替代考虑用袪利尿剂。

^c盐皮质激素受体拮抗剂（螺内酯或依普利酮）。

7.6.2 去肾脏神经术

肾脏交感神经去除术的基本原理在于交感神经系统对肾血管阻力、肾素释放和钠重吸收影响的重要性，361 高血压患者对肾脏和其他器官交感张力增高，和在实验动物证实的肾传入纤维的升压作用。362 基于导管的肾脏交感神经去除术，使用射频技术、超声或血管周围注射神经毒性药物如酒精，已经作为难治性高血压患者的微创治疗选择被引入。363 然而，支持肾脏交感神经去除术作为一种有效降压技术的临床证据是相互矛盾的。几项观察性研究、国家和国际注册研究 364 支持肾脏交感神经去除术降压有效性的报道，最初来自简化的 HTN-1 和 HTN-2。365 已观察到在肾脏去神经后交感活性降低。366 然而，用假手术作对照的 2 项

RCT, 与假手术相比, 没有证实肾脏去神经在降压方面的优越性, 但确实证实了手术的安全性。另一项 RCT 肾去神经治疗高血压试验,³⁶⁹ 与单用药物相比, 显示了肾脏去神经与优化药物治疗联合的优越性。PRAGUE-15 研究³⁷⁰ 表明关于降压效果, 肾脏去神经与优化药物治疗 (主要通过加用螺内酯) 之间效果相似; 然而, 后者与更多的副作用和高停药率相关。除了难治性高血压外, 用肾去神经治疗但没有降压治疗背景的前 80 例患者的中期数据显示, 3 个月后的 24 小时动态血压, 肾去神经与假手术对照效果一般。³⁶⁶ 这项研究正在进行。

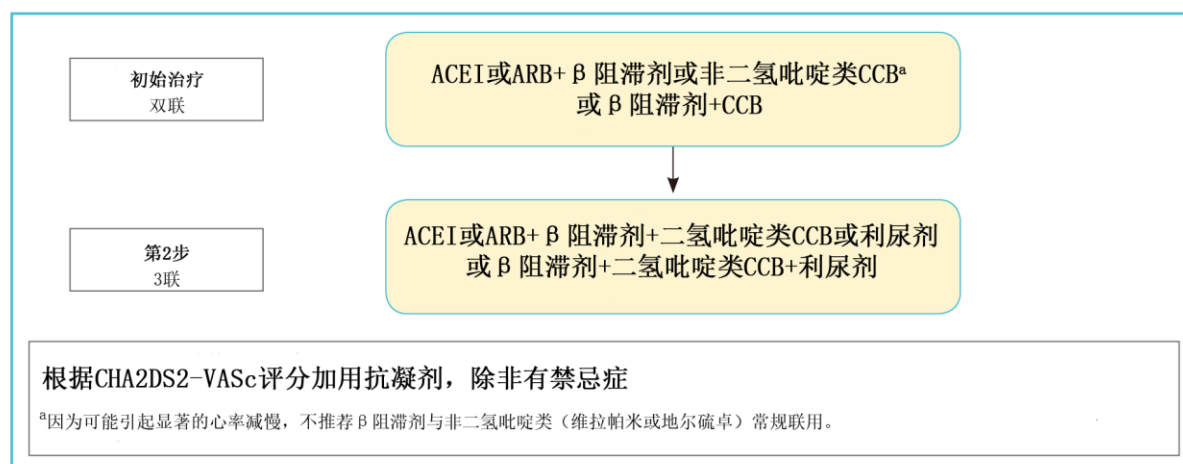


图8对高血压合并AF的药物治疗策略。ACEI=血管紧张素转换酶; AF=心房颤动; ARB=血管紧张素受体阻滞剂; CCB=钙通道阻滞剂; CHA2DS2-VASc=心力衰竭、高血压、年龄≥75岁 (2分)、糖尿病、卒中 (2分) 一血管病变、年龄65-74岁和性别 (女性); DHP=二氢吡啶类。

^a非二氢吡啶类CCB (如维拉帕米或地尔硫卓)。

评价肾去神经支配的有效性一直受到挑战, 因为这种手术需要用于血压反应高概率的人群。这由于如下因素而变得复杂: (i) 高血压复杂的病理生理学; (ii) 临床上交感活性缺乏可用的测量; (iii) 肾脏交感神经去除术后缺乏长期血压反应的预测因子; (iv) 缺乏可靠的手术成功标志物以及明确是否达到去神经。³⁷¹ 有证据表明, 单纯收缩期高血压, 以主动脉僵硬增高为特征, 对肾脏交感神经去除术^{372, 373} 和威力感受器刺激 (见上述) 的反应有限。除了与导管术相关的罕见问题 (入路部位并发症、血管解剖等) 外, 无重大的并发症和肾功能恶化的报道。

除了临床研究外, 去肾神经术的临床作用仍然是主要的不确定性。临床研究应当在专门的高血压中心, 针对精心挑选的患者, 由经验丰富的操作者来进行。

7.6.3 动静脉造瘘

中心髂动静脉吻合使用一种支架样的镍钛诺装置 (ROX 动静脉耦合器) 在髂外动脉与静脉之间造成一个固定口径 (4mm) 的管道。³⁷⁴⁻³⁷⁵ 装置展开可证实并且是可逆的, 导致动脉血液 (0.8-1L/min) 转流入静脉环路, 血压有立即可证实的降低。³⁷⁴⁻³⁷⁵ 在一项慢阻肺患者的研究中, 首先观察到动静脉吻合术的降压作用, 显示患者的 6 分钟步行试验中度改善。³⁷⁶ 在 RCXCONTROLHTN 试验中, 难治性高血压患者被随机分配到接受标准治疗或插入动静脉耦合器联合标准治疗。³⁷⁷ 在 6 个月时, 与对照组相比, 耦合器组的诊室血压和动态血压均显著降低。一些重要的安全性问题需要考虑。29% 的患者发生了同侧静脉狭窄, 需要静脉成形术和/或支架植入。装置植入后短期内没有右心衰竭或高输出量心衰的报告, 但长期随访显然是必要的。³⁷⁷⁻³⁷⁸

7.6.4 其他器械

颈动脉体位于颈总动脉的分叉处。它受迷走神经的神经纤维通过颈神经节和颈动脉窦神经支配。

³⁷⁹ 刺激颈动脉体驱动交感张力，引起血压和每分通气量增高。颈动脉体的手术切除与血压降低³⁸⁰和心衰患者的交感过度激活相关。³⁸¹ 通过超声引导消融的血管内颈动脉体修饰装置已被研发出来，目前正在研究中。

总之，基于器械的高血压治疗是一个快速发展的领域。在临床试验的框架外，在基于器械的治疗能被推荐为高血压的常规治疗之前，还需要进一步的假手术对照的研究。

表 23 诊室血压治疗目标范围

年龄组	诊室 SBP 治疗目标范围(mmHg)					诊室 DBP 治疗目标范围 (mmHg)
	高血压	+DM	+CKD	+CAD	+卒中 ^a /TIA	
18-65 岁	目标达 130 如能耐受或更低 不<120	目标达 130 如能耐受或更低 不<120	如能耐受 目标达<140-130	目标达 130 如能耐受或更低 不<120	目标达 130 如能耐受或更低 不<120	70-79
65-79 岁 ^b	如能耐受 目标达 130-139	如能耐受 目标达 130-139	如能耐受 目标达 130-139	如能耐受 目标达 130-139	如能耐受 目标达 130-139	70-79
≥80 岁 ^b	如能耐受 目标达 130-139	如能耐受 目标达 130-139	如能耐受 目标达 130-139	如能耐受 目标达 130-139	如能耐受 目标达 130-139	70-79
诊室 DBP 治疗目标范围 (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

CAD=冠心病；CKD=慢性肾病(包括 DM 性和非 DM 性 CKD)；DBP=舒张压；SBP=收缩压；TIA=短暂性脑缺血发作。

^a 指的是有既往卒中的患者而不是指急性卒中后即刻的血压目标。

^b 对于体弱和不依赖别人的老年患者可能需要调整治疗策略和血压目标值。

基于器械治疗高血压

推荐	推荐类别	证据水平
对于高血压的常规治疗，不推荐基于器械治疗，除非用于临床研究和 RCT 的目的，直到获得了其安全性和有效性的进一步证据。	III	B

8 特殊情况下的血压

8.1 难治性高血压

8.1.1 难治性高血压的定义

难治性高血压的定义是：对于治疗依从性得到证实的患者，推荐的治疗策略未能将 SBP 和 DBP 降至 <140mmHg 和/或<90mmHg，尤其是经 ABPM 或 HBPM 证实了血压未达标。推荐的治疗策略应当包括适宜的生活方式措施和用最佳或最好耐受的 3 种及以上药物足剂量治疗，这些药物通常包括了一种利尿剂、一种 ACEI 或一种 ARB 和一种 CCB。还应当排除假性难治性高血压（见下述）和继发性高血压的原因（见 8.2 节）。

高血压药物治疗策略

推荐	推荐类别	证据水平
在所有降压药物中，ACEI、ARB、CCB 和利尿剂（噻嗪类/噻嗪样利尿剂如氯噻酮和呋塞米）在 RCT 中已被证明可有效地降低血压和心血管事件，因此，适应于作为降压治疗策略的基础。 ²	I	A
对于大多数高血压患者，推荐联合治疗作为初始治疗。首选的联合应包括一种 RAS 阻滞剂（ACEI 或 ARB）与一种 CCB 或利尿剂。可使用 5 类主要降压药物的其他联合。 ^{233,318,327,329,341-345}	I	A
当存在特定临床情况如心绞痛、心肌梗死后、心力衰竭或需要心率控制时，推荐 β 阻滞剂与任何主要其他类药物联用。 ^{300, 341}	I	A
除了体弱老年人和低危的 1 级高血压患者（尤其是 SBP<150mmHg）外，推荐使用 2 种药物联合启动降压治疗，首选一种 SPC。 ^{342,346,351}	I	B
如果联用了 2 种药物治疗血压仍未达标，推荐增加到 3 种药物治疗，用一种 RAS 阻滞剂与一种 CCB 和一种噻嗪类/噻嗪样利尿剂，SPC 为首选。	I	A
如果联用了 3 种药物治疗血压仍未达标，推荐加用螺内酯，如对螺内酯不耐受，则加其他利尿剂如阿米洛利或大剂量其他利尿剂、一种 β 受体阻滞剂、或一种 α 受体阻滞剂。 ³¹⁰	I	B
不推荐 2 种 RAS 抑制剂联用。 ^{291,298,299}	III	A

ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；ARB=血管紧张素受体阻滞剂；BP=血压；CCB=钙通道阻滞剂；CV=心血管；RAS=肾素血管紧张素系统；RCT=随机对照试验；SBP=收缩期血压；SPC=单片固定复方制剂。

难治性高血压的患病率研究一直受到所用的定义不同的限制，在已治疗的高血压患者中报道的患病率范围从 5-30%不等。采用严格的定义（如上述）并排除了假性难治性高血压（见 8.1.2 节）后，难治性高血压的真实患病率可能不到治疗患者的 10%。难治性高血压患者存在更高的 HMOD、CKD 和早发 CAD 事件的风险。³⁸²

8.1.2 假性难治性高血压

假性难治性高血压的几种原因应得到评估，并在作出难治性高血压患者的结论前予以排除：

对方药物的依从性不良是假性高血压的常见原因，占了经治疗药物监测评估的患者的 50%，并与处方的药片数直接相关³¹⁵（见第 10 节）。

白大衣现象。在这些患者中，诊室血压升高但 ABPM 或 HBPM 血压得到了控制）并非少见，故推荐在确诊难治性高血压前，要用 ABPM 或 HBPM 证实诊室高血压。

诊室血压测量技术不良，包括相对于臂围使用的袖带太小，可能引起假性血压升高。

肱动脉显著钙化。尤其是在动脉严重钙化的老年患者。

临床医生的惰性，导致降压药物治疗的剂量不足或不合理的联合。

难治性高血压的其他原因

生活方式因素，如肥胖或体重大幅增加、过多饮酒和高钠摄入。

摄入了血管加压或储钠物质、除了高血压外的情况处方的药物、某些草药或消遣性药物的使用（可卡因、合成代谢类固醇，等等）（见表 24）。

阻塞性睡眠呼吸暂停（通常但并非总是与肥胖相关）。

未检出的继发性高血压（见 8.2 节）。

严重的 HMOD，特别是 CKD 或大动脉僵硬。

难治性高血压与下列因素相关：老年（尤其是>75 岁）、男性、非洲黑人、在高血压诊断时初始血压较高、达到了患者一生中最高血压、通常在门诊就诊时、肥胖、动脉粥样硬化性疾病和 HMOD、CKD、和 10 年弗雷明汉冠脉风险评估>20%。^{383, 384}

8.1.3 难治性高血压的诊断方法

难治性高血压的诊断需要如下详细信息：

病史，包括生活方式特征、饮酒和饮食钠摄入、干扰降压效果的药物或物质以及睡眠史。

降压治疗的性质和剂量。

体格检查。特别关注确定 HMOD 的存在和继发性高血压的体征。

通过诊室外血压测量（即 ABPM 或 HBPM）证实治疗抵抗。

实验室检查以检出电解质异常（低钾血症）、相关的危险因素（糖尿病）、器官损害（严重的肾功能不全）以及继发性高血压。

证实对降压治疗的依从性。

应对患者筛查难治性高血压的继发性原因，尤其是醛固酮增多症³⁸⁶或动脉粥样硬化性肾动脉狭窄，特别是对老年患者或 CKD 患者。治疗依从性差应当考虑，但其在常规临床实践中的认识可能受到挑战。³⁸⁷某些方法容易使用但价值有限（如标准化的问卷），而另一些方法如尿液或血液中的药物筛查，显示相当大的希望，但目前还未广泛普及。³⁸⁸其他方法包括直接观察服药后的血压测量，³⁸⁹这在临床试验中一直使用，³⁹⁰但在常规临床实践中可能更难执行。

表 24 难治性高血压的特征、继发原因和参与因素

难治性高血压患者的特征	继发性难治性高血压的原因	引起血压升高的药物和物质
人口统计学方面 老年（特别是>75 岁） 肥胖 在黑人中更常见 过多的饮食钠摄入 高基线血压和长期未控制的高血压	较常见的原因 原发性醛固酮增多症 动脉粥样硬化性肾血管疾病 睡眠呼吸暂停 CKD	处方药 口服避孕药 拟交感神经药（如专利感冒药中的鼻充血减轻剂） 非甾体类抗炎药 环孢霉素 促红细胞生成素 类固醇（如强的松龙和氢化可的松） 某些癌症治疗
共病 HMOD: LVH 和/或 CKD 糖尿病 动脉粥样硬化性 CVD 高度动脉僵硬和单纯收缩期高血压	不常见的原因 嗜铬细胞瘤 纤维肌性发育不良 主动脉缩窄 库欣病 甲状旁腺功能亢进	非处方药 消遣性毒品（如可卡因、安非他明和合成代谢类固醇） 过多甘草摄入 草药（如麻黄和马黄）

CKD=慢性肾病；HMOD=高血压介导的器官损害；LVH=左心室肥厚。

8.1.4 难治性高血压的治疗

有效的治疗要结合生活方式改变（特别是减少钠摄入）、停用干扰降压效果物质和顺序加用降压药物到初始的 3 联治疗中。最后，推荐以简化的治疗方案用 SPC 来替代所有当前的药物，以减少药片负担和提高治疗依从性。难治性高血压的优化药物治疗一直未得到很好的研究。最有效的策略似乎是与限制钠摄入一道，加大利尿治疗，以减少容量负荷，尤其是对 CKD 患者。通过增加现有利尿剂的剂量或换用一种更有效的噻嗪样利尿剂（氯噻酮或依普利酮）可提高血压控制率。如果 $eGFR < 30 \text{ mL/min}$ ，可用一种袢利尿剂取代噻嗪类/噻嗪样利尿剂。虽然如果进一步加大现有利尿剂的剂量，难治性高血压可显示血压降低，但多数患者需要使用另外的药物。日益增多的证据表明，正如在 PATHWAY2 研究³⁵⁷中显示的和并受到其他研究和其汇总分析支持的，³⁹²⁻³⁹⁴应当采用 4 线治疗，通过用 MRA（螺内酯达到 50 mg/d ）阻断醛固酮的生物学作用。³⁹¹并非所有患者能够耐受螺内酯，因为其抗雄激素的副作用，可引起乳腺压痛或男性乳房女性化（达 6%）、引起男性性功能障碍和女性月经不调。此外，对于肾功能显著受损的患者，螺内酯治疗难治性高血压的有效性和安全性尚未明确。同样，使用螺内酯治疗难治性高血压通常应限于 $eGFR \geq 45 \text{ mL/min}$ 且血钾浓度 $\leq 4.5 \text{ mmol/L}$ 的患者。此外，启动后不久和此后至少每年要监测电解质和 $eGFR$ 。从理论上讲，替代螺内酯（由于雄激素样副作用不能耐受）可选择的额外利尿剂治疗包括 MRA 依普利酮（ $50-100 \text{ mg/d}$ ）。最近 PATHWAY2 研究³⁵⁷显示阿米洛利（ $10-20 \text{ mg/d}$ ）降压是象螺内酯（ $25-50 \text{ mg/d}$ ）一样有效的。需要强调的是，对于 $eGFR$ 降低和基线血钾水平 $> 4.5 \text{ mmol/L}$ 的患者，使用这些药物同样要小心。PATHWAY-2 研究还评价了比索洛尔（ $5-10 \text{ mg/d}$ ）或多沙唑嗪缓释片（ $4-8 \text{ mg/d}$ ）作为螺内酯的替代品。两者都不如螺内酯那样有效，但当加到难治性高血压的背景治疗时，与安慰剂相比它们确实能显著降低血压。³¹⁰因此，当螺内酯有禁忌或不能耐受时，比索洛尔和多沙唑嗪治疗难治性高血压都有证据基础。直接的血管扩张剂，如肼苯哒嗪或米诺地尔，因其可引起严重的液体潴留和心动过速，是不常用的。

新型降压药物（一氧化氮供体、血管加压素拮抗剂、醛固酮合成酶抑制剂、中性内切酶抑制剂以及内皮素拮抗剂）都正在研究中。³⁸⁸

难治性高血压

推荐	推荐类别	证据水平
推荐当存在下述情况时，定义为难治性高血压： • 包括了一种利尿剂的适宜治疗策略（通常为一种 ACEI 或一种 ARB 与一种 CCB 和噻嗪类/噻嗪样利尿剂），达到最佳剂量（或最好耐受剂量），未能分别将 SBP 或 DBP 降至<140mmHg 和/或<90mmHg；和 • 血压控制不达标得到了 ABPM 或 HBPM 的证实；和 • 排除了各种假性难治性高血压（尤其是药物依从性不良）和继发性高血压。	I	C
治疗难治性高血压的推荐是： • 生活方式的再强化，尤其是限盐。³⁹⁵ • 在现有治疗的基础上，加用小剂量螺内酯^C。^{A310· 392· 394} • 如果不能耐受螺内酯，或用依普利酮、^c 阿米洛利、^c 大剂量噻嗪类/噻嗪样利尿剂或一种袢利尿剂，^d 进一步加强利尿治疗。³⁵⁷ • 或者加用比索洛尔或多沙唑嗪。³¹⁰	I	B

ABPM=动态血压监测；ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；ARB=血管紧张素受体阻滞剂；CCB=钙通道阻滞剂；DBP=舒张压；HBPM=家庭血压监测。

^c 当螺内酯不能耐受时，用阿米洛利或依普利酮替代。这些药物的使用应当限于估算的肾小球滤过率 $\geq 45\text{mL/min}$ 和血钾浓度 $\leq 4.5\text{mmol/L}$ 的患者，因为有高钾血症的风险。

^d 如果估算的肾小球滤过率 $<30\text{mL/min}$ ，应当用一种袢利尿剂替代噻嗪类/噻嗪样利尿剂。

8.2 继发性高血压

继发性高血压是由于可识别的原因引起的高血压，经干预特定的原因是可以治疗的。高度怀疑并早期检出高血压的继发性原因是很重要的，因为干预是可治愈的，尤其是对年轻患者[如对主动脉缩窄的矫治手术、对肾动脉纤维肌性发育不良的年轻患者的肾血管成形术、高血压的内分泌原因（如通过去除肾上腺腺瘤）的逆转、或对影响特定药物敏感的离子通道（如对利德尔综合征选择性使用阿米洛利）的药物治疗]。在生命后期处理高血压的继发性原因的干预是不太可能治愈的（如不需要降压药物），因为长期高血压引起了血管和其他器官的损害从而维持血压升高，但干预仍然是很重要的，因为干预后通常用较少药物就使血压控制好得多。

据报道继发性高血压的患病率为高血压人群的 5-15%。³⁹⁶ 为继发性高血压筛查所有的高血压患者是行不通的或者是没有成本-效益的;然而,如患者存在某些一般的特征,提示其可能有继发性高血压,在用 ABPM (表 25) 证实了高血压后,应当考虑对他们进行筛查。

描述继发性高血压特定原因详细的临床管理超出了本指南的范围。然而,继发性高血压较常见的原因、临床史和筛查试验在表 26 中描述,继发性高血压这些原因的年龄分布显示于表 27。复习这些表格表明大多数筛查能够用血液和尿液检测、腹部超声和超声心动图来进行。为了额外的检查以证实疑诊的继发性高血压和临床治疗,推荐转诊到专门的中心。由于药物和物质引起的继发性高血压的其它原因和罕见的单基因原因在下面论述并总结在表²⁸和表²⁹。

8.2.1 可能引起继发性高血压的药物或其他物质

药物和其他物质可引起足够的血压升高,使人们怀疑继发性高血压³⁹⁷ (表 28) 因此,当考虑继发性高血压的诊断时,仔细询问用药史是很重要的。此外,在已经治疗高血压的患者中,其他常用的药物如非甾体类抗炎药或糖皮质激素也可拮抗降压药物的降压作用,并可导致血压失去控制。

8.2.2 继发性高血压的遗传原因

继发性高血压的遗传原因通常是由于单基因疾病引起的 (见 6 节)。^{194, 195} 它们是继发性高血压罕见而重要的原因,因为识别这种原因能够指向特定的药物治疗 (表 29)。^{194, 195} 这些遗传性疾病的共同特征是,它们通常在儿童、青少年或年轻时表现有高血压。大多数单基因病变通过肾小管重吸收钠增多而引起高血压。因此,它们伴有血浆肾素浓度 (PRC) 或血浆肾素活性 (PRA) 受抑制,这在年轻患者特别是用降压药 (如 RASI、CCB 或利尿剂) 治疗的病人中是不常见的,预期他们还会升高 PRC 或 PRA。因此,发现 PRC 或 PRA 受抑制,尤其是服用过这些药物时,应当引起因储钠状态所致的继发性高血压的怀疑。重要的是,特别是 β 受体阻滞剂,但还有非甾体抗炎药、 α -甲基多巴、或可乐定,也可抑制 PRC 和 PRA。在测定 PRC 或 PRA 之前,如果临床可行应停用这些药物至少 2 周。

表 25 应当怀疑继发性高血压的临床特征

特征
年轻人(<40 岁)的 2 级高血压或儿童任何级别的高血压发作
在既往证明了的长期稳定的正常血压患者中,急性恶化性高血压
难治性高血压 (见 8.1 节)
严重 (3 级) 高血压或高血压急症 (见 8.3 节)
存在广泛的 HMOD
提示高血压或 CKD 内分泌原因的临床或生化特征
提示阻塞性睡眠呼吸暂停的临床特征
提示嗜铬细胞瘤的症状或嗜铬细胞瘤家族史

CKD=慢性肾病; HMOD=高血压介导的器官损害。

白大衣高血压和隐蔽性高血压的管理

白大衣高血压的管理		
推荐	推荐类别	证据水平
对于白大衣高血压患者，推荐执行旨在降低心血管风险的生活方式改变以及定期随访，定期诊室外血压监测。	I	C
对于白大衣高血压患者：	IIb	C
• 对于有 HMOD 证据或心血管风险高危或很高危的个体，可以考虑药物治疗。	III	C
• 常规药物治疗不是指征。		
隐蔽性高血压的管理		
推荐		
对于隐蔽性高血压，推荐生活方式改变以降低心血管风险，定期随访包括定期诊室外血压监测。	I	C
基于诊室外血压升高的预后意义，对于隐蔽性高血压应当考虑降压药物治疗以使诊室外血压正常。	IIa	C
对于已经治疗但诊室外血压未能控制的（即隐蔽性未控制的高血压）患者，应当考虑降压药物治疗，因为这些患者的心血管风险增高。	IIa	C

8.3 高血压亚急症和急症

高血压急症是重度高血压（3 级）伴有急性 HMOD 的情况，常危及生命，需要立即而细致地干预以降低血压，通常用静脉内治疗。³⁹⁸ 对于决定器官损害的幅度，血压升高的速度和幅度至少是与血压水平同样重要的。³⁹⁹ 高血压急症的典型表现是：

• 恶性高血压患者，其特征是重度高血压（通常 3 级）伴有眼底改变（火焰样出血和/或视乳头水肿）、微血管病变、弥漫性血管内凝血、并可能伴有脑病（约 15% 的病例）、急性心衰以及肾功能急性恶化。这种情况的标志是肾脏、视网膜和脑小动脉纤维样坏死。“恶性”一词反映了如果不治疗这种情况预后极差。401-404

- 重度高血压伴有可能需要紧急降压的其他临床情况，如急性主动脉夹层、急性心肌缺血或急性心衰。
- 由于嗜铬细胞瘤所致的突发重度高血压的患者，伴有器官损害。
- 伴重度高血压或子痫前期的妊娠妇女（见 8.9.1 节）。

最常见的急症症状取决于受影响的器官，但可能包括头痛、视力模糊、胸痛、呼吸困难、头昏眼花以及其他神经功能障碍。在有高血压性脑病患者中，存在嗜睡、昏睡、强直性阵挛性发作，皮质性失明可能先于意识丧失；然而，局灶性神经病变是罕见的，如有应引起卒中的怀疑。

急性卒中，尤其是颅内出血，当伴有严重高血压时通常称之为高血压急症，但对于急性卒中情况下的急性降压，现在推荐比较谨慎的方法（见 8.15 节）。“高血压亚急症”一词也一直被用于描述来到急诊室的患者中严重的高血压，但没有急性 HMOD 的临床证据。⁴⁰⁵ 虽然这些患者需要降压，但他们通常不需要住院，根

据图 4 显示的药物治疗方案，最好用口服药物达到降压。然而，这些患者需要紧急的门诊检查，以确保他们的血压得到控制。

表 26 继发性高血压的常见原因

原因	高血压患者中的检出率 (%)	提示的症状和体征	筛查
阻塞性睡眠呼吸暂停	5-10	打鼾；肥胖（可能见于非肥胖）；早晨头痛；白天嗜睡	睡眠量表评分和动态生理记录
肾实质病变	2-10	多数无症状；DM；血尿；蛋白尿；夜尿；贫血；成人多囊肾 CKD 的肾肿块	血浆肌酐、电解质、eGFR；血尿和蛋白尿、尿白蛋白/肌酐比值；肾超声
肾血管病变			
动脉粥样硬化性肾血管病变	1-10	老年；广泛动脉粥样硬化（尤其是 PAD）；DM；吸烟；复发性肺水肿；腹部杂音	肾动脉双功多普勒或 CT 血管造影或 MR 血管造影
纤维肌性发育不良		年轻人；女性更多见；腹部杂音	
内分泌原因			
原发性醛固酮增多症	5-15	多数无症状；肌肉衰弱（罕见）	血浆醛固酮和肾素、醛固酮/肾素比值、低钾血症（少数）：注意低钾血症可能抑制醛固酮水平
嗜铬细胞瘤	<1	发作性症状（5 “P”）：阵发性高血压、剧烈头痛、出汗、心悸和苍白；血压聚升；药物诱发血压飙升（如 β 阻滞剂、灭吐灵、拟交感胺、鸦片类、三环类抗抑郁药）	血浆或 24 小时分离的肾上腺素类物质
库欣综合征	<1	满月脸、中心性肥胖、皮肤萎缩、条纹和瘀伤；糖尿病；长期使用类固醇	24 小时游离皮质醇
甲状腺疾病（甲亢或甲减）	<1	甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退的体征和症状	甲状腺功能检查
甲状旁腺功能亢进	<1	高钙血症、低磷血症	甲状旁腺激素、Ca ²⁺
其它原因			
主动脉缩窄	<1	通常在儿童和青少年中检出；上下肢之间和 / 或左右臂之间血压差 ($\geq 20/10\text{mmHg}$)；桡-股股动脉搏动延迟、ABI 降低、肩胛间喷射性杂音、X 胸片上见肋骨切迹	超声心动图

ABI=踝-臂指数；CKD=慢性肾病；CT=计算机断层扫描；eGFR=估算的肾小球滤过率；MR=磁共振；PAD=外周动脉疾病。

表 27 根据年龄继发性高血压的发病率和典型原因

年龄组	有潜在原因的百分率 (%)	典型原因
幼童(<12 岁)	70-85	• 肾实质性病变 • 主动脉缩窄 • 单基因疾病
青少年 (12-18 岁)	10-15	• 肾实质性病变 • 主动脉缩窄 • 单基因疾病
青壮年 (19-40 岁)	5-10	• 肾实质性病变 • 纤维肌性发育不良 (尤其是女性) • 未诊断的单基因疾病
中年人 (41-65 岁)	5-15	• 原发性醛固酮增多症 • 阻塞性睡眠呼吸暂停 • 库欣综合征 • 嗜铬细胞瘤 • 肾实质性病变 • 动脉粥样硬化性肾血管疾病
老年人 (>65 岁)	5-10	• 动脉粥样硬化性肾血管疾病 • 肾实质性病变 • 甲状腺疾病

表 28 可能升高血压的药物和物质 ³⁹⁷

药物/物质	
口服避孕药	特别是含雌激素的药物：引起 5% 的女性发生高血压，通常为轻度但可能很严重
减肥药	如苯丙醇胺和西布曲明
鼻充血减轻剂	如盐酸苯肾上腺素和盐酸萘甲唑林
刺激药物	氨非他明、可卡因和摇头丸；这些药物通常引起急性而不是慢性高血压
甘草	长期过量使用甘草，通过刺激盐皮质激素受体并抑制皮质醇代谢，可模拟高醛固酮血症
免疫抑制药物	例如环孢霉素 A(他克莫司对血压有较轻影响，而雷帕霉素对血压无影响)和皮质醇（皮质类固醇和氢化可的松）
抗血管新生性癌症治疗	据报道抗血管新生药物如血管内皮生长因子抑制剂(如贝伐单抗),酪氨酸激酶抑制剂(如舒尼替尼)和索拉非尼可升高血压
其他药物和物质	合成代谢类固醇、促红细胞生成素、非甾体类抗炎药和草药（如麻黄和马黄）

表 29 继发性高血压罕见的遗传原因

情况	表型	机制和作用
Liddle 综合征	低钾血症、代谢性碱中毒、血浆肾素活性或血浆肾素浓度降低、血浆醛固酮浓度降低	肾小管上皮钠通道活性增高：对阿米洛利治疗有反应
显著的盐皮质激素增多	低钾血症、代谢性碱中毒、血浆肾素活性或血浆肾素浓度降低、血浆醛固酮浓度降低	11 β -羟化酶同工酶 2 活性降低
Gordon 综合征	低钾血症、代谢性酸中毒、血浆肾素活性或血浆肾素浓度降低、血浆醛固酮浓度降低	氯化钠协同转运蛋白活性过强
Geller 综合征	妊娠加重的高血压，血浆肾素活性或血浆肾素浓度降低、血浆醛固酮浓度降低	孕酮对盐皮质激素受体的兴奋作用
糖皮质激素介导的高血压	低钾血症、代谢性碱中毒、血浆肾素浓度或血浆肾素活性降低、血浆醛固酮浓度增高	嵌合 CYP11 β 1 到 CYP11 β 2 基因：对糖皮质激素治疗有反应

摄入交感神经药物如甲基安非他明或可卡因，有时可突然发生血压急骤而重度升高。当有急性 HMOD 的证据时，这能引起高血压急症。

需要强调的是，在急诊室很多有急性疼痛或痛苦的患者，可经历急性血压升高，当疼痛或痛苦缓解时，血压可恢复到正常，而不需要任何特别的降压干预。对于怀疑高血压急症的患者，诊断检查显示于表 30。

8.3.1 高血压急症的紧急处理

除了卒中的急性降压外，没有 RCT 评估不同的高血压急症治疗策略。在确定治疗策略时关键的考虑如下：

确定受影响的靶器官，它们是否需要降压外的任何特别干预，是否存在血压急骤升高、可能影响治疗计划的诱因（如妊娠）；

安全降压所需要的推荐的降压时间量度和幅度；

降压治疗所需的类型。关于药物治疗，对于高血压急症，用一种半衰期短的药物静脉内治疗是理想的，以允许在一个有连续血流动力学监测设施、强化监护的临床区域仔细滴定血压对治疗的反应。

对于特定的高血压急症³⁹⁸⁻⁴⁰⁶推荐的药物治疗显示于表 31，可能的药物选择的扩展范围³⁹⁸显示于表 32。不推荐快速不受控制地降压，因为这能引起并发症。³⁹⁷

表 30 疑似高血压急症患者的诊断检查

对所有潜在原因的常用检查
眼底镜检查是诊断检查重要的一部分
12 导联心电图
血红蛋白、血小板计数、纤维蛋白原
肌酐、eGFR、电解质、乳酸脱氢酶、结合珠蛋白
尿白蛋白：肌酐比值、尿显微镜检红细胞、白细胞和管型
对孕龄妇女的妊娠检查
有指征的特殊检查
肌钙蛋白、CK-MB（在怀疑心脏受累时如急性胸痛或急性心衰）和 NT-proBNP
X 线胸片（液体超负荷）
超声心动图（主动脉夹层、心衰或缺血）
在怀疑急性主动脉疾病（如主动脉夹层）时，胸和/或腹部 CT 血管造影
CT 或 MRI 脑检查（神经系统受累）
肾脏超声（肾损害或怀疑肾动脉狭窄）
尿药物筛查（怀疑甲基苯丙胺或可卡因使用）

CK-MB=肌酸激酶-肌肉/脑；CT=计算机断层扫描；ECG=心电图；eGFR=估算的肾小球滤过率；MRI=磁共振成像；NT-proBNP=N-末端 B 型利钠肽原。

表 31 需要静脉内用药物治疗立即降低血压的高血压急症

临床表现	血压降低的时间线和目标值	一线治疗	替代
伴或不伴急性肾衰的恶性高血压	数小时；降低 MAP20-25%	拉贝洛尔 尼卡地平	硝普钠 乌拉地尔
高血压脑病	立即降低 MAP20-25%	拉贝洛尔 尼卡地平	硝普钠
急性冠脉事件	立即降低 SBP 到 <140mmHg	硝普钠 尼卡地平	乌拉地尔
急性心源性肺水肿	立即降低 SBP 到 <140mmHg	硝普钠或硝酸甘油 （用袪利尿剂）	乌拉地尔（用袪利尿剂）
急性主动脉夹层	立即降低 SBP 到 <120 mmHg 和减慢心率到 <60bpm	艾司洛尔和硝普钠 或硝酸甘油或尼卡地平	拉贝洛尔或美托洛尔
子痫和严重子痫前期/HELLP	立即降低 SBP 到 <160 mmHg 和 DBP <105mmHg	拉贝洛尔或尼卡地平 和硫酸镁	考虑分娩

DBP=舒张压；HELLP=溶血、肝酶升高和血小板减少；i.v.=静脉内；MAP=平均动脉压。

虽然对于大多数高血压急症推荐静脉内用药,但对于恶性高血压有时用 ACEI、ARB 或 β 受体阻滞剂口服治疗是很有效的,因为肾素系统受到肾脏缺血的激活。然而,应使用较低的起始剂量,因为这些患者对这些药物可能是很敏感的,且治疗应当在医院进行。关于高血压急症的临床管理的进一步综合细节是有文献可用的。³⁹⁸

8.3.2 预后和随访

过去几十年来,高血压急症患者的生存率已显著提高,⁴⁰⁷但这些患者仍然存在高风险^{408·409}并应当筛查继发性高血压(见 8.2 节)。出院后,当口服治疗血压达到安全和稳定水平时,我们推荐在一个专门的机构经常(至少每月一次)访视,直到达到最佳的目标血压,此后由专科医生长期随访。

8.4 白大衣高血压

正如在第 4 节中所讨论的,白大衣高血压被定义为尽管诊室外血压正常,但诊室血压升高。白大衣高血压可能存在于很多诊室血压升高的人当中,在 1 级高血压和高龄老人中最多见(50%)。与正常血压的人相比,白大衣高血压伴有代谢异常风险,和无症状性器官损害发生率增高。它还伴有发生 2 型糖尿病和持续性高血压更大的风险,以及 CV 事件总体风险增高。^{68·410-412}推荐对于白大衣高血压患者,应当进行准确的 CV 风险评估,包括寻找 HMOD。诊室和诊室外血压(家庭和动态血压)应经常测量,如每 2 年不少于 1 次。治疗应考虑生活方式改变以降低升高的 CV 风险。^{85·86·89}

表 32 治疗高血压急症的药物类型、剂量和特性

药物	作用起效时间	作用持续时间	剂量	禁忌症	不良反应
艾司洛尔	1-2min	10-30min	0.5-1mg/kg 推注 50-300mg/kg/min 连续输注	2 度或 3 度房室传导阻滞、收缩性心衰、哮喘、心动过缓	心动过缓
美托洛尔	1-2min	5-8h	15mg i.v., 通常用 5mg i.v., 必要时间隔 5 分重复	2 度或 3 度房室传导阻滞、收缩性心衰、哮喘、心动过缓	心动过缓
拉贝洛尔	5-10min	3-6h	0.25-0.5mg/kg; 2-4mg/min, 直至达标后, 5-20mg/h	2 度或 3 度房室传导阻滞、收缩性心衰、哮喘、心动过缓	支气管收缩、致命性心动过缓
非诺多泮	5-15min	30-60min	0.1mg/kg/min, 每 15 分加量, 直至达标	青光眼慎用	
氯维地平	2-3min	5-15min	2mg/h, 每 2 分加 2mg/h, 直至达标		头痛、反射性心动过速
尼卡地平	5-15min	30-40min	5-15mg/h 连续输注, 起始剂量 5mg/h, 每 15-30 分加 2.5mg, 直至达标后减量至 3mg/h	肝衰竭	头痛、反射性心动过速
硝酸甘油	1-5min	3-5min	5-200mg/min, 每 5 分增加 5mg/min		头痛、反射性心动过速
硝普钠	即刻	1-2min	0.3-10mg/kg/min, 每 5 分增加 0.5mg/kg/min 直至达标	肝/肾衰竭(相对性)	硫氰酸盐中毒
依那普利拉	5-15min	4-6h	0.62-1.25mg i.v.	血管神经性水肿史	
乌拉地尔	3-5min	4-6h	12.5-25mg 推注; 5-40mg/h 连续输注		
可乐定	30min	4-6h	50-300mg i.v. 经 5-10min		镇静, 高血压反弹
酚妥拉明	1-2min	10-30min	0.5-1mg/kg 推注或 50-300mg/kg/min 连续输注		过速性心律失常、胸痛

白大衣高血压患者是否应接受降压药物的问题尚未解决。对于白大衣高血压,显示降压药可有效而持续

降低诊室血压，而不同时降低动态血压值（其实，甚至小幅升高）。^{413, 414} 这些血压改变是否能达到 CV 保护，还没有以充分把握度的终点研究进行验明，故仍然不清楚。然而，应当认为有白大衣高血压的人，在证实降压药物保护作用的试验中，特别是解决这些情况的试验（白大衣高血压更常见如 1 级高血压或老年高血压）中，不可避免地得到了很好的代表。⁴¹⁵ 最近，在针对高龄老年高血压的 HYVET 试验的一项亚组分析中，报道白大衣高血压占了试验人群的 55%。⁴¹⁶ 因此，对于白大衣高血压患者，不能确切地排除降压药物，而且可以考虑，特别是对于有较高 CV 风险的患者，如有 HMOD、诊室外血压类型不确定（即动态而不是家庭血压正常，反之亦然），或重复访视时，诊室血压持续升高者。⁴²⁷⁻⁴²⁹ 据报道在由于治疗依赖性诊室外血压正常导致的白大衣高血压患者中，没有过多的 CV 风险。^{418, 421} 因此，这些情况是否能从现有药物方案上调（还达到诊室血压正常）获益仍有待确定。

8.5 隐蔽性高血压

正如在 4.7.2 节中报告的，隐蔽性高血压的定义是：诊室血压正常，但诊室外血压升高。这样的人通常存在代谢异常风险因素和无症状的器官损害，要比真正血压正常的人更常见。^{93, 410-412, 422} 挑战是如何诊断隐蔽性高血压，因为大多数高血压筛查方案是使用诊室血压测量，在这些人中是正常的。隐蔽性高血压在年轻人比老年人更常见，且常见于诊室血压为临界高血压范围的人（即 30-139/80-89mmHg）。在诊室血压 <130/80mmHg 的人中，它是不常见的。隐蔽性高血压与进展到持续性诊室高血压、发生 2 型糖尿病的频率增高以及 HMOD 存在相关。致命性和非致命 CV 事件的长期风险接近于持续性高血压患者。^{68, 81, 93, 95, 423} 对隐蔽性高血压患者应进行准确的初始 CV 风险评估。然后应定期监测 CV 风险因素（包括器官损害，更理想的是经 HBPM 和 ABPM 两者监测）。引起诊室外血压升高的因素（吸烟）应当劝阻，并执行生活方式干预以改善诊室外血压水平。对于隐蔽性高血压患者，降压药物对 CV 预后的影响还从未进行过研究。然而，应当考虑用降压药物治疗，因为这些患者存在 CV 高风险，通常有 HMOD。诊室外血压升高不良影响的重要性，已经得到充分证明。^{68, 74}

8.6 隐蔽性未控制的高血压（MUCH）

MUCH 见于那些治疗了的患者，他们的诊室血压似乎得到了控制，但根据诊室外血压测量（ABPM 或 HBPM）血压是升高的，因而是没有被控制的。⁸⁴ 基于西班牙的注册研究表明，MUCH 见于多达 30% 已治疗的患者，⁸⁴ 更常伴有共病如糖尿病、CKD 和更多见于存在最高风险的患者。此外，根据 ABPM，MUCH 更常由于夜间而非白天血压控制不佳引起。当前，对于 MUCH 患者，还没有来自预后试验的数据可用。然而，其值得注意的 CV 高风险，应考虑上调治疗，以保证诊室和诊室外血压均得到控制。⁸⁴

8.7 青年成人（<50 岁）的高血压

高血压的患病率随年龄增大而增高。大多数跨越年龄的高血压是由于 SBP 所致；然而，DBP 升高和单纯舒张期高血压，当其发生时，在年轻人而非老年人中更常见。²¹¹ 在年轻患者（<50 岁）中，存在检出继发性高血压的更高概率（高达 10%），故尤其是在较严重的高血压患者中，应当考虑继发性高血压（见第 3 节）。

对于所有 2 级或更严重的高血压年轻患者，以及高危的（即有 HMOD、CVD、DM、CKD、或虽然在短期如 10 年预测的年轻人，CV 风险通常是低估的，但存在 CVD 高风险的患者）1 级高血压年轻人，³⁵ 应当提供生活方式建议和药物治疗。

关于是否应治疗没有并发症的 1 级高血压年轻患者还存在争议，因为在年轻人进行常规临床预后试验有明显的困难，在于结果要在很多年以后才出现。⁴²⁴ 毫无疑问，治疗老年 1 级高血压患者，即使低中危，均可降低发病率和死亡率。⁴²⁵ 此外，长期流行病学研究表明，在血压 >130/80mmHg 的年轻人中，在血压与长期 CV 事件和死亡率之间存在明确的关系。^{424, 426} 此外，早期治疗能预防更严重的高血压⁴²⁷ 和 HMOD 的发生，这些改变如在后期才治疗则不可能完全逆转。因此，尽管治疗没有并发症的 1 级高血压年轻患者，还缺乏证实降压获益的 RCT 证据，但用降压药物治疗可慎重考虑。如果不提供治疗或治疗被拒绝，则应提供

生活方式建议，必须长期随访，因为血压将总是升高的。对于用降压药物治疗的年轻高血压患者，如果治疗能良好耐受，诊室血压应降至 $\leq 130/80\text{mmHg}$ 。对于高风险的患者，其它干预如他汀和抗血小板治疗也应当考虑（见 7.2.5 节）。

8.7.1 青年人的单纯收缩期高血压

有些年轻的健康人特别是男性，可能存在单纯性 1 级收缩期高血压（即肱动脉 SBP140-159mmHg 和正常的 DBP $<90\text{mmHg}$ ）。这可能与外周 SBP 过度放大引起的正常中心主动脉 SBP 相关。⁴²⁸ 在主动脉压正常的情况下，单纯收缩期高血压是否属于良性尚不清楚。最近对芝加哥心脏协会检出项目的前瞻性数据进行的一项检查发现，有单纯收缩期高血压的年轻男性 CV 风险类似于正常高值血压，而年轻人中的单纯收缩期高血压与吸烟密切相关。⁴²⁹ 基于当前的证据，这些年轻人应接受生活方式改变的建议（特别是戒烟）；他们是否应接受药物治疗尚不清楚，但他们确实需要长期随访，因为很多人将发展成持续性高血压。⁴³⁰

8.8 老年人（ ≥ 65 岁）的高血压

高血压的患病率随年龄增长而增高，超过 60 岁患病率 60%，超过 75 岁高达 75%。就本指南而言，老年的定义是 ≥ 65 岁，高龄老年的定义是 ≥ 80 岁。

多年来，高龄一直是高血压治疗的障碍，因为人们担心潜在的耐受性差，甚至担心降压干预的有害影响。在这些人群中，维持血压稳态和重要器官灌注的机制可能更频繁地受损。这种方法是不适宜的。因为来自 RCT 的证据表明，在老年人和高龄老年人中，降压治疗可显著降低 CV 发病率、CV 死亡和全因死亡率。^{220, 431}（见第 7 节）。此外，发现治疗普遍能良好耐受。然而，老年患者更可能有共病如肾损害、动脉粥样硬化性 CVD 以及体位性低血压，均可由于降压药物而加重。老年人还常服其他药物，与用于控制血压的药物可能产生负面相互影响。另一个重要的警告是，RCT 并没有包括很虚弱的病人、生活依赖别人的患者以及体位性低血压患者。因此，在有共病和预期寿命降低的背景下，这些患者能否及在多大程度上从降压治疗获益是不确定的。因此，对于老年高血压患者要比年轻人存在更多的治疗困难，因为治疗高血压的决策必须要考虑患者的临床情况、同时进行治疗和虚弱。也就是说，年龄本身绝不能成为治疗的障碍，因为高血压是一项重要的危险因素，即使在最高年龄也是如此。此外，最近一项针对普通人群的老年患者的队列研究（包括了虚弱的患者）显示，更好的降压治疗依从性与 CV 事件和死亡率风险降低相关，即使年龄 >85 岁（平均 90 岁）也是如此。⁴³²

推荐对老年患者根据第 7 节中所列的治疗方案进行治疗。对于高龄老年，用单药初始治疗可能是适宜的。对于所有老年患者，当使用联合治疗时，推荐用最低可用的起始剂量。对于所有老年患者，特别是高龄或体弱患者，应密切监测可能发生体位性低血压，并用 ABPM 检查体位性低血压的症状，除非因共病需要，应避免用袢利尿剂和 α 受体阻滞剂，因为它们与有害跌倒相关。^{433, 434} 应经常评估肾功能，以检出血压相关的肾灌注减少引起的血肌酐升高和 eGFR 降低。治疗时如能耐受，应将 SBP 降至 130-139mmHg，将 DBP 降至 $<80\text{mmHg}$ 。应避免治疗的 SBP $<130\text{mmHg}$ 。治疗老年尤其是高龄患者时，需要强调的是要仔细监测与降压治疗相关的任何不良反应和耐受性问题。牢记不良反应可能比 RCT 报道的更常见，在 RCT 中，特定的专科医生和密切的监督可减少不良反应和耐受性问题。

要考虑包括体位性低血压在内的体弱、依赖别人的患者。这些患者一直被排除在 RCT 之外。SPRINT 试验降压治疗的获益，延伸到了入选的存在体弱包括步速减慢的患者。²¹⁵ 这表明治疗获益并不局限于健康状况良好和独居的患者；然而，降压治疗到何种程度才能让很虚弱的和集中居住的患者获益，仍有待确定。²¹⁴

在某些患者中，最好达到的血压可能高于推荐的目标值，但应当认识到，任何量的血压降低，可能都是值得的，且与主要 CV（特别是卒中和心衰）和死亡风险降低相关。

8.9 女性、妊娠、口服避孕药和激素替代治疗

8.9.1 高血压与妊娠

妊娠高血压影响全球 5-10% 的孕妇，并且仍然是母亲、胎儿和新生儿发病率和死亡率的主要原因。母体风险包括胎盘破裂、卒中、多器官衰竭和弥漫性血管内凝血。胎儿方面存在宫内发育迟缓（占子痫前期病例的 25%）、早产（占子痫前期病例的 27%）和宫内死亡（占子痫前期病例的 4%）的风险。

8.9.1.1 妊娠高血压的定义和分类

妊娠高血压的定义是：根据诊室血压值，SBP $\geq$ 140 和/或 DBP $\geq$ 90mmHg，⁴³⁶⁻⁴³⁷ 被分为轻度（140-159/90-109mmHg）或重度（ $\geq$ 160/110mmHg），这与常规高血压分类不同。

妊娠高血压并非单一实体，包括：

- 原有的高血压：妊娠前或妊娠 20 周前发生的，通常持续超过产后 6 周，并可能伴有蛋白尿。
- 妊娠高血压：妊娠 20 周后发生，通常在产后 6 周内消失。
- 原有的高血压加重叠的妊娠高血压，伴有蛋白尿。

• 子痫前期：伴有明显的蛋白尿（0.3g/24h 或白蛋白/肌酐比 $\geq$ 30mg/mmol）。多见于头胎妊娠、多胎妊娠、葡萄胎、抗磷脂综合征、或原有的高血压、肾病以及糖尿病。由于胎盘功能不全，它常伴有胎儿发育受限，并且是早产常见的原因。⁴³⁸ 子痫前期的唯一治疗是分娩。因为蛋白尿可能是子痫前期晚发的一种表现，故当重新出现高血压伴有头痛、视力模糊、腹痛、或实验室检查异常特别是血小板减少和/或肝功能异常时，应当怀疑。

• 在产前未分类的高血压：当妊娠 20 周后首次记录血压，尚不清楚高血压是否为原有时，使用这一术语。产后 6 周重新评估将有助于区别是原有的还是妊娠高血压。

8.9.1.2 孕妇的血压测量

应当取坐姿（临产时取左侧卧位）、用适宜大小的袖带在心脏水平测量孕妇的血压，并用柯氏音第 5 时相作为 DBP。手动听诊仍然是孕妇血压测量的金标准，因为自动装置倾向于测值低，在严重子痫时是不可靠的。对孕妇只能使用经过验证的装置。⁴³⁹ 对于预测孕妇预后，ABPM 优于诊室血压。⁴¹⁰ 推荐对孕妇使用 ABPM 比用诊室测量或 HBPM 更准确。ABPM 有助于避免治疗不必要的白大衣高血压。对于伴有高血压和糖尿病或高血压肾病孕妇的管理，ABPM 是有用的。

8.9.1.3 妊娠高血压的检查

对孕妇推荐的基础实验室检查包尿液分析、血细胞计数、血细胞比容、肝酶、血肌酐和血尿酸（在临床明显的子痫前期增高）。高血压孕妇中的高尿酸血症可识别孕妇存在母体和胎儿不良结局的高风险，⁴⁴¹ 应对所有孕妇评估有无蛋白尿，在妊娠早期，以检出原有的肾病；在妊娠后半期，以筛查出子痫前期。尿检蛋白 $\geq$ 1+，应及时评估单点尿标本的白蛋白/肌酐比值，如数值 $<$ 30mg/mmol 可排除妊娠蛋白尿。⁴⁴⁷

除了基础实验室检查，如下检查也可以考虑：

- 对于有提示嗜铬细胞瘤病史的孕妇，应行肾脏和肾上腺的超声检查，血液或尿液分离后测定肾上腺素。
- 子宫动脉多普勒超声（在妊娠 20 周后检查），以检出存在妊娠高血压、子痫前期和宫内发育迟缓的高风险孕妇。⁴⁴³
- 当临床怀疑时，可溶性血管内皮生长因子受体 1/胎盘生长因子比值 $\leq$ 38 能被用于排除下周发生子痫前

期。

8.9.1.4 高血压和子痫前期的预防

建议存在子痫前期中高风险的孕妇，从妊娠 12-36 周开始，每天服阿司匹林 100-150mg。⁴⁴⁵

高危子痫前期包括如下任何一项：

- 既往妊娠有高血压病
- CKD
- 自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮或抗磷脂综合征
- 1 型或 2 型糖尿病
- 慢性高血压

中危子痫前期包括如下一项或多项危险因素：

- 首次妊娠
- 年龄>40 岁
- 妊娠间隔>10 年
- 首次访视时 BMI≥35kg/m²
- 子痫前期家族史
- 多胎妊娠

8.9.1.5 妊娠高血压的临床管理

轻度妊娠高血压（血压 140/159/90/109mmHg）。妊娠高血压药物治疗的目标是降低母体风险；然而，所选择的药物对胎儿必须是安全的。药物治疗妊娠高血压对母体和胎儿的获益还未广泛地研究，来自单项试验使用 α 甲基多巴最好的数据是 40 年以前做的。⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸ 进一步的研究表明严格的与不太严格的控制孕妇血压显示，对不良围产期结局和总体母亲并发症风险没有差异。然而，二次分析显示较严格地控制血压可降低发生更严重的高血压和子痫前期的风险。⁴⁴⁶

大多数原有高血压且肾功能正常的妇女，在妊娠过程中，不会有严重的高血压，发生并发症的风险是低的。其实，这些妇女有些在其妊娠的前半期，因为血压生理性降低可停用药物。尽管证据很少，欧洲指南^{17, 449, 450} 推荐启动药物治疗：

（1）对于所有血压持续升高≥150/95mmHg 的妇女；

（2）对于妊娠高血压（有或没有蛋白尿）、重叠妊娠高血压的原有高血压、或伴亚临床 HMOD 的高血压的妇女，当血压>140/90mmHg 时。

原有高血压的妇女可继续服用当前的降压药物，但 ACEI、ARB 和肾素抑制剂，由于对胎儿和新生儿有不良影响，是禁忌的。甲基多巴、拉贝洛尔和 CCB 是首选的药物。 β 受体阻滞剂可引起胎儿发育迟缓；因此，如果使用，应仔细选择其类型和剂量，最好避免用阿替洛尔。因为在发生了子痫前期的孕妇中，血浆容量是减少的，故一般要避免利尿治疗。

对于孕妇目前还没有明确最佳血压治疗目标值的数据。然而，从实用出发，如果开始治疗，重要的是建

议一个治疗目标，以校准要给予多少治疗。对于接受降压治疗的孕妇，建议血压目标值 $<140/90\text{mmHg}$ 。

严重的妊娠高血压 ($\geq 160/110\text{mmHg}$)。严重的妊娠高血压还没有统一的定义，数值范围在 $160-180\text{mmHg}/>110\text{mmHg}$ 之间。2018 年关于妊娠期间 CVD 工作组⁴³⁵认为 $\text{SBP}\geq 170\text{mmHg}$ 或 $\text{DBP}\geq 110\text{mmHg}$ 是孕妇的一种急症，应当立即收住院治疗。降压药物和其给药途径取决于预期的分娩时间。应启动药物治疗，用拉贝洛尔静注、或用甲基多巴或 CCB 口服。静脉内用肼苯哒嗪不再是首选的药物因为与其他药相比，它伴有更多的围产期不良反应。⁴⁵¹然而，当其他治疗方案未能达到充分的血压控制时，肼苯哒嗪仍可使用。也可考虑静脉内用乌拉地尔。

对于高血压危象即子痫或重度子痫前期（伴或不伴溶血、肝酶升高以及低血小板综合征）的患者，住院和降压治疗是必须的，在母体情况稳定后，要考虑需要分娩。⁴³⁵推荐静脉内用硫酸镁预防子痫和治疗惊厥。共识是将血压降低至 $<160/105\text{mmHg}$ ，以预防母亲的急性高血压并发症。对于重度子痫前期的治疗，如果需要静脉内降压治疗，已证明拉贝洛尔和尼卡地平是安全有效的。⁴⁵²在这两种情况下，需要监测胎儿的心率。为了预防胎儿心动过缓，拉贝洛尔的累计剂量不应超过 $800\text{mg}/24\text{h}$ 。对于孕妇不建议静脉内使用硝普钠，因为它增高胎儿硫氰酸盐中毒的风险。当子痫前期伴有肺水肿时，首选的药物是硝酸甘油， $5\mu\text{g}/\text{min}$ 静脉输注，每 3-5 分钟逐渐加量至最大剂量 $100\mu\text{g}/\text{min}$ 。

分娩的指征是：(i)伴有视力障碍或止血障碍者需紧急分娩；(ii)无症状的妇女在 37 周时分娩。⁴⁵³

产后血压。在产后第一周高血压是常见的。根据图 4 所示的高血压治疗方案，推荐的任何药物均能使用，但须注意：（1）应避免用甲基多巴，因为有产后抑郁的风险；（2）对于母乳喂养的妇女，选择药物时应予考虑。

8.9.1.6 高血压与母乳喂养

哺乳的母亲服用的所有降压药物均可分泌进入乳汁。除了普奈洛尔和尼卡地平外，多数药物以极低的浓度存在，乳汁浓度类似于母亲血浆中的浓度。对于母乳喂养的妇女参考处方信息是很重要的。

8.9.1.7 妊娠高血压的长期心血管后果

发生了妊娠高血压或子痫前期的妇女，在其生命后期存在高血压、卒中和缺血性心脏病增高的风险。⁴⁵⁴ 455 为避免随后妊娠的并发症和降低母亲将来的 CV 风险，生活方式改变是指征。因此，推荐对这些患者每年看一次初级保健医生，检查血压和代谢因素。

管理妊娠高血压和其他 CV 疾病的进一步细节是有文献可用的。⁴³⁵

8.9.2 口服避孕药与高血压

雌孕激素联合口服避孕药可能伴有小而明显的血压升高，并有约 5% 的使用者发生高血压。⁴⁵⁶ 457 停用这些药物后血压通常迅速降低；因此，在口服避孕之前和期间血压应当监测。血压升高似乎与雌激素含量相关，仅用孕激素口服避孕药则不太可能。老的研究证实了口服避孕药与静脉血栓形成和静脉血栓栓塞、和在较小程度上与心肌梗死（特别是并有吸烟史）和卒中的关系。⁴⁵⁸ 最近，用新一代口服避孕药的研究报道了矛盾的结果。因此，使用口服避孕药应当考虑各个病人的风险与获益。应通过随访详细评估血压的变化。⁴⁵⁹ 应当评估伴随的 CV 风险因素，如果血压升高了，不推荐口服避孕药。对于这样的患者，应提供替代的避孕类型。对于高血压妇女停用雌孕激素联合口服避孕药，可提高其血压控制率。⁴⁶⁰

8.9.3 激素替代治疗与高血压

横断面研究早已明确了停经可使发生高血压的风险加倍，即使调整了诸如年龄和 BMI 后也是如此。⁴⁶¹ 虽然激素替代治疗含有雌激素，但没有令人信服的证据表明，由于这种治疗明显的血压风险会发生于其他方面正常的停经妇女，或在停经的高血压妇女中，由于激素替代治疗血压会进一步升高。⁴⁶² 激素替代治疗

和选择性的雌激素受体调节剂不应用于 CVD 的一级或二级预防。总之，当前的证据表明使用激素替代治疗与血压升高无关。而且，对于高血压妇女它不是禁忌症，只要血压水平能用降压药物控制，可以开处激素替代治疗。

妊娠过程中高血压的管理

推荐	推荐类别	证据水平
对于妊娠高血压、原有高血压重叠妊娠高血压、或高血压合并亚临床器官损害或症状的妇女，推荐当 SBP $\geq$ 140mmHg 或 DBP $\geq$ 90mmHg 时，启动药物治疗。	I	C
对于所有其他情况，推荐当 SBP $\geq$ 150mmHg 或 DBP $\geq$ 95mmHg 时，启动药物治疗。	I	C
推荐甲基多巴、拉贝洛尔和 CCB 作为妊娠过程中高血压治疗的首选药物。 ^{447, 448}	I	B 前者
	I	C 后二者
妊娠过程中不推荐使用 ACEI 或肾素抑制剂。	III	C
孕妇的 SBP $\geq$ 170mmHg 或 DBP $\geq$ 110mmHg 是一种急症，推荐收住院。	I	C
对于严重高血压患者，推荐药物治疗，用拉贝洛尔静脉注射；或口服甲基多巴或硝苯地平。	I	C
对于高血压危象的治疗，推荐静脉注射拉贝洛尔或尼卡地平和镁制剂。	I	C
对于合并肺水肿的子痫前期，推荐静脉输注硝酸甘油。	I	C
对于妊娠高血压或轻度子痫前期的妇女，推荐在 37 周时分娩。 ⁴⁵³	I	B
对于合并不良情况如视力障碍或止血障碍的子痫前期，推荐促进分娩。	I	C

ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；ARB=血管紧张素受体阻滞剂；CCB=钙通道阻滞剂；DBP=舒张压；i.v.=静脉内；SBP=收缩压。

8.10 不同民族的高血压

与非黑人群相比，居住在欧洲的黑人群中，高血压更为普遍，⁴⁶³ 与美国报道的相似。⁴⁶⁴ 说到欧洲白人群，欧洲黑人群在性质上是异质性的，⁴⁶³ 尽管在几乎所有的欧洲国家中，最大的民族都来自撒哈拉以南的非洲地区。⁴⁶³ 在美国黑人（即非洲美国人）患者中，高血压的流行病学、诊断和治疗已得到了深入的研究，与欧洲黑人可获得的稀少的数据形成对比，因此，我们根据美国的数据进行外推。然而，这种外推需要谨慎，因为北美与欧洲黑人群之间存在差异，尤其是在社会经济状态、CV 风险、^{465, 466} 对降压药物治疗的反应方面。⁴⁶⁷ 在任何血压水平上，与年龄匹配的白人患者相比，在黑人中血压相关的 HMOD、CV 以及肾脏并发症是更常见而严重的。⁴⁶⁴ 黑人患者对降压治疗的反应，像白人一样，显示出 CV 和肾脏事件相似比例的降低，而治疗模式有所不同。然而，为了有效地降低血压和控制血压，限制盐的摄入对黑人尤其重要，在他们中限盐可能会使血压降幅更大，并对降压药物治疗的有效性产生更有利的影响。⁴⁶⁸ 黑人高血压患者还显示对 RAS 阻滞剂单药治疗的降压反应降低，而对噻嗪类或噻嗪样利尿剂和 CCB 的反应通常更有效，^{316, 469, 470} 在黑人患者中，这些药可相互联合或与 RAS 阻滞剂联合，可使后者更有效。在黑人患者

中用 ACEI 时血管神经性水肿似乎更常见，这可能有利于在这一人群优先使用 ARB。尽管近年来取得了一些进展，但关于欧洲黑人患者（以及其他移民人群如来自东南亚的欧洲人）中的高血压患病率、管理率和控制率的数据仍然稀少^{463, 471} 这使得该领域成为未来研究的一个重要领域。没有证据表明其他民族对治疗的血压反应与欧洲普通人群中报道的不同。

8.11 糖尿病患者中的高血压

高血压是 1 型 DM 特别是 2 型 DM 常见的特征。而且，在 DM 患者中，隐蔽性高血压和夜间血压下降减弱并非少见。⁴⁷² 对于显然血压正常的糖尿病患者，记录 24 小时 ABPM 可能是有用的诊断程序，尤其是伴有 HMOD 的患者。有力的证据支持降低 DM 患者的血压能获益，可降低糖尿病的主要大血管和微血管并发症，并降低死亡率。对 DM 降压治疗已证明的获益还包括显著降低终末期肾病、^{231, 235} 视网膜病变、¹ 和白蛋白尿。¹ 糖尿病神经病变还从未作为一个终点被纳入降压治疗的 RCT 中。

种族人群中的高血压

推荐	推荐类别	证据水平
对于大多数黑人患者，推荐 2 药联合，通常以一种 SPC，用作初始治疗。	I	C
对于黑人患者，初始降压治疗应当包括一种利尿剂或一种 CCB，两者可联合或与一种 RAS 阻滞剂联合。	I	B
对于其他种族人群，降压治疗可基于核心治疗方案（见图 4）	IIb	C

ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；ARB=血管紧张素受体阻滞剂；CCB=钙通道阻滞剂；RAS=肾素血管紧张素系统；SPC=单片固定复方制剂。

当考虑降压治疗时，重要的是要排除明显的体位性低血压，在 DM 患者中由于神经病变，体位性低血压可能被掩盖。²³⁵ 当诊室血压>140/90mmHg 时，推荐启动降压药物治疗。除了生活方式干预外，治疗通常应由 ACEI 或 ARB 与 CCB 或噻嗪类/噻嗪样利尿剂的两药联合启动，并根据推荐的治疗方案（见第 7 节）逐步升级治疗。这种方法确保了包括一种 ACEI 或 ARB 的治疗策略，已经证明这两类药能比其他类药物更有效地减少白蛋白尿并延缓糖尿病肾病的出现和进展。²³⁵ ACEI 与 ARB 的联合是禁忌的，因为其联合伴有过多的肾脏不良事件。^{298, 473, 474}

关于糖尿病患者应当达到的目标血压值一直存在相当大的争议（见第 7 节）。我们推荐糖尿病患者的首要目标应将血压降至<140/80mmHg，旨在 SBP 达到 130mmHg。

只要治疗能良好耐受，应考虑治疗的 SBP 值<130mmHg，因为对卒中预防有益。应当避免 SBP 值<120mmHg。对于糖尿病肾病的患者，肾脏保护的血压目标值在 8.12 节中讨论。

8.12 高血压与慢性肾病（CKD）

无论 CKD 的病因如何，高血压是 CKD 发生和进展的主要风险因素。在 CKD 患者中，难治性高血压、隐蔽性高血压以及夜间血压升高是很常见的，并伴有 eGFR 降低、白蛋白水平增高和 HMOD。^{483, 484}

在 CKD 患者中，降压的效果一直是很多汇总分析的主题。一篇最近的汇总分析显示降压治疗显著降低 CKD 患者的终末期肾病，但仅见于有白蛋白尿的患者，而对 CV 事件没有任何有益影响。²⁰³ 然而，最近一篇更大的汇总分析显示，降低 CKD 患者的血压后，全因死亡率显著降低。⁴⁸⁵

糖尿病患者的治疗策略

推荐	推荐类别	证据水平
对于糖尿病患者，当诊室血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ 时，推荐用降压药物治疗。 ^{1, 226, 235, 482}	I	A
对于正在接受降压药物的糖尿病患者，推荐如下： •SBP 目标达 130mmHg，如能耐受则 $<130\text{mmHg}$ ，但不 $<120\text{mmHg}$ ， ^{231, 235}	I	A
•对于老年人（ ≥ 65 岁），达到 SBP 目标范围 130–139mmHg。 ^{1, 205, 235}	I	A
•DBP 目标 $<80\text{mmHg}$ ，但不 $<70\text{mmHg}$ 。	I	C
推荐初始治疗用一种 RAS 阻滞剂与一种 CCB 或噻嗪类/噻嗪样利尿剂联合。 ^{1, 175, 205}	I	A
不推荐同时使用两类 RAS 阻滞剂如一种 ACEI 与 ARB。 ^{291, 298, 299}	III	A

ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；ARB=血管紧张素受体阻滞剂；CCB=钙通道阻滞剂；DBP=舒张压；eGFR=估算的肾小球滤过率；RAS=肾素血管紧张素系统；SBP=收缩压。

^c 当 eGFR $<30\text{mL/min/1.73m}^2$ 时，避免使用噻嗪类/噻嗪样利尿剂，当需要利尿剂时，考虑用袢利尿剂。

白蛋白尿的减少还一直被认为是一个治疗目标。据来自 RCT 的数据分析报道，尿白蛋白排泄率的变化，是肾脏和 CV 事件的预测指标。^{186, 486} 然而，也有研究显示，治疗对减少白蛋白尿是不太有效的，对减少 CV 事件更有效，¹⁷⁵ 反之亦然。^{176, 291} 因此，减少白蛋白尿本身是否是 CVD 预防的替代指标，仍然没有明确。

CKD 患者应接受生活方式建议，尤其是限钠以及当诊室血压 $>140/90\text{mmHg}$ 时进行药物治疗。对于 CKD 患者，达到推荐的血压目标值通常需要联合治疗，应当以 RAS 阻滞剂与 CCB 或利尿剂作为一种联合初始治疗。两类 RAS 的联合不予推荐。²⁹¹ 当估算的 GFR $<30\text{mL/min/1.73m}^2$ 时，应当用袢利尿剂取代噻嗪类利尿剂。

关于 CKD 患者的血压目标值的证据是复杂的。对于非糖尿病性 CKD 患者，一篇汇总分析显示，在蛋白尿 $>1\text{g/d}$ 的患者中，当治疗的 SBP 在 110–119mmHg 的范围时，CKD 的进展最慢。⁴⁸⁷ 相反，在蛋白尿 $<1\text{g/d}$ 的患者中，随着 SBP $<140\text{mmHg}$ ，发生 CKD 的风险（非 CV 风险）最低。⁴⁸⁷ 另一项系统综述未能证实对于非糖尿病 CKD，血压目标值 $<130/80\text{mmHg}$ 要比目标 $<140/90\text{mmHg}$ 更多地改善临床预后。⁴⁸⁸ 在一项纳入了^{398, 419} 例治疗的高血压患者（30%有糖尿病）大型回顾性队列中，对于终末期肾病和死亡率，最低的 SBP 和 DBP 分别是 137 和 71mmHg，在 SBP $<120\text{mmHg}$ 时，死亡风险明显增高。⁴⁸⁹

当前的证据表明对于 CKD 患者，应将血压降至 $<140/90\text{mmHg}$ 并倾向于 130/80mmHg。生活方式建议尤其是限钠，在帮助 CKD 患者降压方面是特别有效的。在降压治疗的患者中，因为降压可降低肾脏的灌注压，预期而非少见地会使 eGFR 降低 10–20%。因此，仔细地监测血电解质和 eGFR 是必要的，但当初始治疗时，临床医生不应因 GFR 的预期下降而危言耸听。这种下降通常发生在治疗的前几周内，此后便稳定。如果 GFR 继续下降或更严重的话，应停止治疗，并检查患者以明确是否存在肾血管疾病。

合并 CKD 时高血压的治疗策略

推荐	推荐类别	证据水平
对于糖尿病或非糖尿病性 CKD 患者，推荐如果诊室血压 $\geq 140/90$ mmHg，用生活方式建议和降压药物治疗。 ^{9, 203, 485}	I	A
对于糖尿病或非糖尿病性 CKD 患者： •推荐将血压降至 130–139mmHg 的范围。 ^{9, 487, 489}	I	A
•应当根据其耐受性和对肾功能和电解质的影响，考虑个体化治疗。	IIa	C
在减轻白蛋白尿方面，RAS 阻滞剂要比其他降压药更有效，故对于存在微量白蛋白尿或蛋白尿的高血压患者，推荐 RAS 阻滞剂作为治疗策略的一部分。 ^{487, 489}	I	A
推荐 RAS 阻滞剂与 CCB 或利尿剂 ^c 联合作为初始治疗。 ¹⁷⁵	I	A
不推荐两类 RAS 阻滞剂的联合治疗。 ²⁹⁸	III	A

CCB=钙通道阻滞剂；CKD=慢性肾病；eGFR=估算的肾小球滤过率；RAS=肾素血管紧张素系统；SBP=收缩压。

^c 当 eGFR<30mL/min/1.73m² 时，避免使用噻嗪类/噻嗪样利尿剂，当需要利尿剂时，考虑用袢利尿剂。

8.13 高血压与慢阻肺（COPD）

在 COPD 患者中，高血压是最常见的共病，这两种病并存可影响成年人群的 2.5%。⁴⁹⁰ 合并 COPD 的高血压患者存在特别高的 CV 风险。^{490, 491} 两种疾病共享相似的环境风险，此外，低氧血症可加重风险。^{490, 491} 用抗胆碱能药和长效 β 受体激动剂治疗 COPD 可负面影响 CV 系统（加快心率和升高血压）。COPD 的存在还对降压药物的选择产生影响，应当考虑其对肺功能的影响。担心主要是针对 β 受体阻滞剂的使用，虽然有证据表明在 COPD 时，这些药物仍然保持着其心脏保护作用。^{492, 493} β 受体阻滞剂可能负面影响 COPD 患者已降低的基础肺功能、减弱紧急使用 β 激动剂的效果、降低长效 β 激动剂治疗的获益，并使哮喘与 COPD 的鉴别更困难。那样说吧，在各种情况下包括高血压，当能耐受时，使用心脏 β_1 选择的 β 受体阻滞剂治疗 COPD 患者证明是安全的。⁴⁹⁴ 还应当注意利尿剂可降低血钾水平（除了糖皮质激素和 β_2 肾上腺能受体激动剂的降低血钾作用外）、加重二氧化碳潴留（包括在低通气患者中的代谢性碱中毒相关的低氧血症）、增加血细胞比容以及恶化支气管的粘液分泌。因此，对于合并 COPD 的高血压患者，不推荐利尿剂广泛使用。^{490, 495}

总之，合并 COPD 的高血压患者的管理应当包括生活方式改变，其中戒烟是必不可少的。推荐 CCB、ARB 或 ACEI、或 CCB/RAS 阻滞剂联合作为首选的起始药物。如果血压反应不佳，或取决于其他共病，可能考虑噻嗪类或噻嗪样利尿剂和 β_1 选择的 β 受体阻滞剂。

8.14 高血压与心脏病

8.14.1 冠心病（CAD）

CAD 与高血压之间存在强烈的流行病学关系。INTERHEART 研究显示 50%的心肌梗死人群归因风险

可用血脂解释，高血压占 25%。¹⁰ 另一项超过一百万人的注册研究显示，缺血性心脏病（心绞痛和心肌梗死）占了 30 岁以后由于高血压引起无 CVD 生命年丧失的大多数(43%)。⁷

更引人注目的是降压治疗对降低心肌梗死的有益影响。最近一篇对降压治疗的 RCT 的汇总分析显示，SBP 每降低 10mmHg，CAD 降低 17%。² 另一篇报道了用更强血压控制有相似的风险降低。⁴⁹⁶ 在高危组中如糖尿病患者，降低心脏事件的获益也是显著的。^{231, 425}

对于合并明确 CAD 的高血压患者，关于最佳血压目标值，尤其是在达到的血压与 CAD 的 CV 预后之间是否存在 J-曲线关系，仍然存在分歧。⁴⁹⁷⁻⁴⁵⁰ 最近，一项对 22672 例进行了高血压治疗的稳定性 CAD 的分析⁵⁰¹ 发现，在中位数随访 5 年后，SBP $\geq$ 140mmHg 和 DBP $\geq$ 80mmHg 每一项都与 CV 事件风险增高相关。SBP $<$ 120mmHg 也与风险增高相关，DBP $<$ 70mmHg 也是一样。另一项对评估血压与 CV 结局风险之间关系的 RCT 数据分析也报道了相似发现。²²² 在已经血运重建的 CAD 患者中，是否存在 J-型曲线现象仍然未明确。另一些分析不支持 J-型曲线的存在，即使在 CV 风险增高的高血压患者中也是如此。²³⁹ 例如，在 ONTARGET 试验入选的起初无充血性心衰的 CAD 患者中，血压从基线降低超过检查的血压范围对心肌梗死几乎没有影响，但可预测卒中风险降低。⁵⁰² 因此，对于 CAD 患者，目标血压大致 $<$ 130/80mmHg 似乎是安全的并可以推荐，但不推荐达到血压 $<$ 120/80mmHg。

对于合并 CAD 的高血压患者的治疗策略

推荐	推荐类别	证据水平
对于正在接受降压药物的 CAD 患者，推荐如下：		
•如能耐受，SBP 目标值要达到 $\leq$ 130mmHg，但不 $<$ 120mmHg。 ^{2, 496}	I	A
•对于老年（ $\geq$ 65 岁）患者，SBP 目标范围达到 130–140mmHg。 ^{2,496}	I	A
•DBP 目标值要 $<$ 80mmHg，但不 $<$ 70mmHg。	I	C
对于有心肌梗史的高血压患者，推荐 β 受体阻滞剂和 RAS 阻滞剂作为治疗的一部分。 ⁵⁰³	I	A
对于有心绞痛症状的患者，推荐用 β 受体阻滞剂和/或 CCB。 ⁵⁰³	I	A

CAD=冠心病；CCB=钙通道阻滞剂；DBP=舒张压；RAS=肾素血管紧张素系统；SBP=收缩压。

在合并 CAD 的高血压患者中， β 受体阻滞剂和 RAS 阻滞剂可能改善心肌梗死后的结局。⁵⁰³ 对于有心绞痛症状的患者， β 受体阻滞剂和 CCB 是首选的药物。

8.14.2 左室功能不全和心力衰竭

高血压是发生心力衰竭的首要危险因素，⁷ 大多数心衰患者原先就有高血压史。这可能是引起 HFrEF 的 CAD 的一种后果。高血压还引起左室肥厚，损害左室的松弛（所谓的舒张功能不全），并且是一项很强的心衰预测指标，即使左室收缩功能正常和没有既往心肌梗死(HFpEF)也是如此。大小动脉的高血压依赖性纤维化和结构改变（微血管病变）也有影响。治疗高血压对降低突发心衰和心衰住院风险有重大影响，尤其是对老年和高龄老年患者。^{51, 213, 316} 使用利尿剂、 β 阻滞剂、ACEI 或 ARB 已经观察到这一点，而比较试验中 CCB 是不太有效的。⁵⁰⁴

降低血压还可能导致 LVH 逆转，这已被证实伴有 CV 事件和死亡率的降低。¹²⁵ LVH 逆转的幅度与基线

左室质量、治疗的持续时间、SBP 降低、^{505· 506}以及所用的药物相关，用 ARB、ACEI 和 CCB 引起 LVH 逆转要比 β 阻滞剂¹⁷³和利尿剂更有效。

对于 HFrEF 患者，当血压 $>140/90\text{mmHg}$ 时，应当开始（如果还没有开始）降压药物治疗。目前还不清楚心衰患者的血压应当降低多少。已经反复证明心衰患者如果血压值较低，其预后是差的，这表明（尽管由于出现反向因果关系使数据解释变得困难）避免积极地将血压降低至 $<120/70\text{mmHg}$ 是明智的。然而，有些患者甚至可以达到低于这个水平，是因为想要保持使用指南指导的心衰药物治疗。如果能耐受，应当继续使用其保护作用。¹³⁶推荐使用心衰指南指导的药物治疗 HFrEF 患者的高血压。¹³⁶ACEI、ARB、 β 阻滞剂以及 MRA（如螺内酯和依普利酮）均可有效地改善确诊的 HFrEF 患者的临床预后，而对于利尿剂，证据仅限于症状改善。如果需要进一步降低血压，可以考虑二氢吡啶类 CCB。沙库巴曲/缬沙坦可降低血压，还被证明可改善 HFrEF 患者的预后，作为 ACEI 或 ARB 的一种替代适宜治疗 HFrEF。⁵⁰⁷非二氢吡啶类 CCB（地尔硫卓和维拉帕米）、 α 阻滞剂和中枢作用的药物如敏乐定不应使用。

HFpEF 患者常需要降压治疗；应当使用适用于 HFrEF 的相同血压域值和药物治疗目标值。对于合并 HFpEF 的高血压患者，最佳的治疗策略尚不清楚，但上述针对 HFrEF 患者的策略，HFpEF 患者也可采用。HFpEF 患者通常有多种共病，可能会对治疗结果产生不利影响，并使管理复杂化。

8.15 脑血管病和认知功能

高血压是出血性和缺血性卒中的主要风险因素，并且是复发性卒中的风险因素。出血性和缺血卒中急性期的血压管理仍然是一个不确定的领域。在急性卒中发作时，血压通常是升高的，但不用干预通常会降低。

⁵⁰⁸

8.15.1 急性颅内出血

在急性颅内出血时，血压升高是常见的，并且与血肿扩大、死亡风险增高以及神经功能恢复预后不良相关。^{509· 510}来自 RCT 的结果表明立即（在 6 小时内）将血压降至 $<140/90\text{mmHg}$ ，对 3 个月时的残疾或死亡一级终点并未显示获益，但可能会减少血肿扩大和改善神经功能恢复，总体上是安全的。⁵¹¹在随后的一项 RCT 中，立即（ $<4.5\text{h}$ ）将血压从平均 200mmHg 降至 2 个不同的目标区间（ $140\text{--}170$ 与 $110\text{--}139\text{mmHg}$ ），显示更强的降压对同样的一级终点没有获益，而且与更多的肾脏不良事件相关。⁵¹²因此，对于急性颅内出血患者，我们不推荐立即降压治疗。对这一推荐的一个可能的警示是：对于合并很严重高血压（ $\text{SBP} \geq 220\text{mmHg}$ ）的急性颅内出血患者，可用的数据要少得多。一篇汇总分析⁵¹³和来自一项 RCT⁵¹¹的二级终点数据表明，在 3 个月时对神经功能恢复可能获益，并且对于这些患者紧急将血压降低至 $<180\text{mmHg}$ 可能是获益的。因此，对于血压显著升高（ $\text{SBP} \geq 220\text{mmHg}$ ）的患者，可以考虑通过静脉输注仔细降低血压。

8.15.2 急性缺血性卒中

对于急性缺血性卒中，降压的有益作用甚至更不清楚。一个关键考虑是患者是否接受溶栓治疗，因为观察性研究报道，在血压显著升高接受溶栓治疗的患者中，颅内出血的风险增高。^{514· 515}对于接受静脉内溶栓治疗的患者，应当降低血压，并且在溶栓后至少头 24 小时血压要维持在 $<180/105\text{mmHg}$ 。对于不接受溶栓治疗的急性缺血性卒中的患者，紧急降压的获益尚未明确。一项汇总分析表明，在急性缺血性卒中后及早降低血压，对预防死亡和生活依赖为中性影响。^{516· 517}对于 SBP 或 DBP 显著升高（即分别 ≥ 220 或 $\geq 120\text{mmHg}$ ）这样的患者，临床判断应确定是否要用药物治疗干预，对于这些患者一个合理的目标可能是将血压降低 15%，在卒中发作后头 24 小时要密切监测。^{516· 518-520}急性缺血性卒中并且在卒中后前 72 小时血压低于这个水平的患者，似乎不能从引入或重新引入降压药物获益。^{516· 521}对于急性缺血性卒中后 >3 天仍有高血压（ $\geq 140/90\text{mmHg}$ ）的稳定患者，应当考虑启动或重新启动降压药物。⁵²²

合并心衰或 LVH 的高血压患者的治疗策略

推荐	推荐类别	证据水平
对于合并心衰（射血分数降低的或保留的）的高血压患者，如果血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ 应当考虑降压治疗。 ^{C,136}	IIa	B
对于合并 HFrEF 的患者，推荐必要时降压治疗包括一种 ACEI 或 ARB、一种 β 阻滞剂、利尿剂和/或 MRA。 ¹³⁶	I	A
如果血压不达标，可加用二氢吡啶类 CCB。 ^d	IIb	C
对于 HFpEF 患者，血压治疗域值和目标值应当与 HFrEF 相同。 ¹³⁶	IIa	B
因为没有特定药物已被证明其优越性，故能使用所有主要药物。	I	C
对于有 LVH 的所有患者： •推荐用一种 RAS 剂与一种 CCB 或利尿剂联合治疗。 ⁵⁰⁴	I	A
•应将 SBP 降到 120–130mmHg 的范围。 ^{504, 506}	IIa	B

ACE=血管紧张素转换酶；ARB=血管紧张素受体阻滞剂；CCB=钙通道阻滞剂；HFrEF=射血分数降低的心衰；HFpEF=射血分数保留的心衰；LVH=左心室肥厚；MRA=盐皮质激素受体拮抗剂；RAS=肾素血管紧张素系统；SBP=收缩压。

^c 没有给出最低的安全血压值，因为很多正在接受心衰强化治疗的患者可能达到了比推荐的血压目标低得多的血压水平。

^d 不推荐用非二氢吡啶类 CCB 治疗 HFrEF，但可用于治疗 HFpEF。

8.15.3 既往卒中和短暂性脑缺血发作（TIA）

对于有既往卒中或 TIA、临床情况稳定和血压 $>140/90\text{mmHg}$ 的患者，降压治疗的 RCT（有安慰剂对照）显示降压治疗可降低复发性卒中的风险。³³⁸⁻⁵²³ 当血压为正常高值范围时，通过初始治疗来预防复发性卒中，目前还没有证据可用。对于既往已治疗或未治疗的高血压患者，我们推荐在卒中后几天、或在 TIA 后立即恢复降压治疗，以预防复发性卒中和其他 CV 事件。

预防复发性卒中的适宜的血压目标值尚不明确，但在很多汇总分析中一致发现，卒中是一项重要的 CV 事件，在达到的较低的血压水平卒中是降低的，在这样的背景下，应当考虑降压。这得到了来自最近小皮质卒中二级预防 3 研究^{244, 524}，和其他研究⁵²⁶的支持，对于近期发生腔隙性卒中的患者，表明 SBP 目标值应 $<130\text{mmHg}$ 。⁵²⁵

预防卒中是降压治疗的一贯获益，并且在所有使用不同药物方案的大型 RCT 中都已观察到。然而，比较现代治疗方案的各个 RCT^{317, 527} 和汇总分析表明，与其他各类降压药物相比， β 受体阻滞剂对卒中预防是不太有效的。^{2, 528} 虽然有些研究中用的 β 受体阻滞剂是阿替洛尔，但用比较现代的 β 受体阻滞剂治疗高血压预防卒中没有数据。因此，对于预防卒中的最佳降压治疗不应包括 β 阻滞剂，除非存在其使用的强适应症。请注意这样的事实：卒中后最常见的复发事件是进一步的卒中而不是心肌梗死。⁵²⁹

8.15.4 认知功能障碍与痴呆

一些流行病学和临床研究表明,高血压患者到中年时认知功能会下降,在老年患者中痴呆症(阿尔海默氏病和血管性痴呆)也会出现。然而,关于降压治疗对认知功能降低的有益作用的证据是稀缺的,而且相互矛盾。一篇纳入 12 项研究不同降压药物对痴呆和认知功能影响的汇总分析⁵³⁴得出结论:降压治疗可降低认知功能损害和痴呆的发生率和风险 9%。一项研究表明持续 4 年达到更好的血压控制可减缓脑白质病变的进展和全脑认知功能的下降。⁵³⁵

迫切需要进行试验以更好地确定当认知功能障碍已经存在时,降压治疗对预防认知功能下降和延缓痴呆的潜在影响。

8.16 高血压、心房颤动和其他心律失常

高血压易诱发心律失常,包括室性心律失常,但更常见的是心房颤动,⁵³⁶⁻⁵³⁸这应被视为高血压性心脏病的表现。⁵³⁹即使是正常高值血压也与房颤事件相关,^{540, 541}高血压是房颤患者最常见的伴随情况。房颤会增加卒中和心衰的风险。房颤需要口服抗凝药预防卒中,要监测相关的风险和预防出血。⁵⁴²大多数患者随房颤出现快速性心室率,对于这样的患者,推荐用 β 阻滞剂或非二氢吡啶类 CCB(如地尔硫卓和维拉帕米)作为降压药物。对于左室收缩功能降低的患者,非二氢吡啶类 CCB 应当避免,它们可诱发某些患者的心力衰竭。 β 阻滞剂通常适用于这些患者,并可能需要与地高辛联用以控制心室率。⁵⁴²

针对有 LVH 和/或 CV 高风险的高血压患者的研究^{543, 544}显示,与 β 阻滞剂或 CCB 相比,RAS 阻滞剂可降低房颤的首次发生,这与 RAS 阻滞剂治疗心衰患者的作用相似。⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁷RAS 阻滞剂不能预防阵发性或持续性房颤的复发。⁵⁴⁸⁻⁵⁵⁰在心衰患者中, β 阻滞剂⁵⁵¹和 MAS⁵⁵²也可预防房颤。RAS 阻滞剂对发生房颤的预防作用得到了英国全科医师数据库的间接支持。该数据库有大约 5 百万患者的记录,报道与 CCB 相比,ACEI、ARB 和 β 阻滞剂均与降低房颤风险相关。⁵⁵³因此,对于存在房颤高风险(如 LVH)的高血压患者,应将 RAS 阻滞剂作为降压治疗策略一部分,以预防房颤发生。

8.16.1 口服抗凝药与高血压

很多需要口服抗凝剂(如房颤)的患者有高血压。高血压不是使用口服抗凝剂的禁忌症。然而,尽管在使用抗凝治疗的大多数老的和最新的 RCT 中,高血压的作用没有得到重视,⁵³⁷但使用口服抗凝剂时,高血压确实大大增加了颅内出血的风险,故对于接受口服抗凝剂的患者,应努力使血压目标达到<130/80mmHg。关于高血压与口服抗凝剂的详细资料最近已经发表。^{526, 536}对于合并高血压的大多数房颤患者,包括高血压是单一额外卒中风险因素的房颤患者,应当使用抗凝剂以降低卒中风险。^{554, 555}血压控制对于降低房颤相关的卒中风险和口服抗凝剂相关的出血风险都是很重要的。在获得更多的数据之前,服用口服抗凝剂患者的血压值,SBP 至少应<140mmHg、DBP<90mmHg。对于持续未控制的高血压(SBP $\geq$ 180mmHg 和/或 DBP $\geq$ 100mmHg)患者,抗凝剂应慎用,并应尽快控制血压。

8.17 高血压与血管疾病

8.17.1 颈动脉粥样硬化

少量研究报道了各类降压药物对颈动脉 IMT 的影响,而对颈动脉斑块的研究很少。降低血压可逆转颈动脉 IMT,并可延缓内膜动脉粥样硬化的进程。对于逆转 IMT 似乎存在不同的药物效应,CCB 利尿剂和 β 阻滞剂效果更好,¹⁴⁶ACEI 比利尿剂更好。⁵⁵⁷然而,这些发现的关联性是不清楚的,因为大多数患者接受了联合治疗,而颈动脉 IMT 的进展或治疗引起的变化对于将来 CV 事件的预测是很差的。^{184, 558}有颈动脉斑块的患者,存在较高的动脉粥样硬化性卒中和 CV 事件风险,故降压治疗应辅以生活方式建议和用他汀治疗和抗血小板治疗。临床医生面临的一个常见难题是有严重颈动脉狭窄,尤其是双侧狭窄的高血压患者。还没有研究来解决这种情况,因此,建议一定要务实,我们推荐更谨慎的降压方法,用单药启动并仔细监测不良

反应。

对于合并急性卒中和脑血管病的高血压患者的治疗策略

推荐	推荐类别	证据水平
对于合并急性颅内出血的患者： •对于 SBP<220mmHg 的患者不推荐立即降低血压。 ⁵⁰⁹⁻⁵¹³	III	A
•对于 SBP≥220mmHg 的患者，应当考虑用静脉内治疗谨慎地紧急将血压降至<180mmHg。 ⁵⁰⁹⁻⁵¹³	IIa	B
对于急性缺血性卒中，不推荐用降压药物常规降压， ^{516·517} 除外：	III	A
•对于适宜静脉内溶栓治疗的急性缺血性卒中患者，应谨慎地降低血压并在溶栓后至少前 24 小时内维持在<180/105mmHg。 ^{514·515}	IIa	B
•对于不接受溶栓治疗的血压显著升高的患者，根据临床判断，可以考虑药物治疗，在卒中发作后前 24 小时内将血压降低 15%。	IIb	C
对于并发急性脑血管事件的高血压患者，推荐降压治疗： •对 TIA 立即降压。 ⁵²⁶	I	A
•对于缺血性卒中，几天后降压。 ⁵²⁶	I	A
对于并发缺血性卒中或 TIA 的所有高血压患者，应当考虑 SBP 的目标范围在 120–130mmHg。 ^{244,524,526}	IIa	B
为预防卒中推荐的降压治疗药物是一种 RAS 抑制剂加一种 CCB 或一种噻嗪样利尿剂。 ³³⁸	I	A

CCB=钙通道阻滞剂；RAS=肾素血管紧张素系统；SBP=收缩压；TIA=短暂性脑缺血发作。

8.17.2 动脉粥样硬化与动脉僵硬度增高

大动脉僵硬是随着年龄增长引起 SBP 升高和 DBP 降低的主要因素。在研究中动脉僵硬度通常以 PWV 来测量。动脉僵硬是大的传输动脉发生动脉粥样硬化性结构改变，引起动脉弹性丧失，以及压力引起的膨张力作用于动脉壁所致。因此，所有降压药物通过降低血压，可降低动脉僵硬度，因为血压降低减轻了动脉壁僵硬成分的负荷，导致 PWV 的被动降低。药效动力学 RCT⁵⁵⁹ 和汇总分析^{560·561} 表明，ACEI 和 ARB 长期使用，除了降压作用外，还可减慢 PWV。在这方面，RAS 阻滞剂是否比其他降压药更有效尚未被证实。此外，主动脉僵硬度长期减轻⁵⁶²，除了单纯降压⁵⁶³ 的影响外，能否转化成 CV 事件降低尚未被证实。

8.17.3 下肢动脉病变（LEAD）

LEAD 通常是更广泛动脉粥样硬化尤其是粥样硬化性肾动脉病变⁵⁶⁴ 的一种表现，这些患者存在极高的 CV 风险。¹⁹⁰ 对于这些患者，控制血压是 CV 风险降低策略重要的一部分。在 2 项汇总分析中，^{565·566} 没有证明 β 阻滞剂可加重间歇性跛行患者的症状。因此，当有具体的使用指征时，β 阻滞剂仍然是合并 LEAD 的高血压患者的治疗选择。当存在严重的肢体缺血时，降压应缓慢开始，因为可能加重缺血。对于 LEAD 患者，降压治疗应当辅以生活方式改变，尤其是要戒烟，以及用他汀和抗血小板治疗。¹⁹⁰

8.18 心瓣膜病变和主动脉病变的高血压

8.18.1 主动脉缩窄

如果可行，主动脉缩窄的治疗主要是手术，通常在儿童时进行。即使在手术矫正后，这些患者在青年时还可能发生收缩期高血压，故需要长期随访。少数主动脉缩窄患者直到成年才被检出。到那时通常会有严重的高血压、HMOD（尤其是 LVH 和左室功能不全）以及缩窄以下广泛的侧枝循环。这样的患者应在一个专门的中心进行评估。对于主动脉缩窄患者高血压的药物治疗应当遵循在第 7 节中所列的治疗方案，因为还没有正式的 RCT 来明确最佳的治疗策略。⁵⁶⁷

合并 AF 的高血压患者的治疗策略

推荐	推荐类别	证据水平
对于 AF 患者，推荐筛查高血压。 ⁵³⁶	I	C
如需控制心室率，作为高血压治疗的一部分，应当考虑用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类 CCB。	IIa	B
对于合并高血压的 AF 患者，如 CHA2DS2-VASc 评分男性 ≥ 2 分、女性 ≥ 3 分，推荐用口服抗凝药预防卒中。 ^{536, 556}	I	A
对于合并高血压的 AF 患者，甚至当高血压是单一的附加风险因素时 (CHA2DS2-VASc 评分为 1 分)，也应当用口服抗凝剂预防卒中。 ^{536, 556}	IIa	B
对于血压显著升高 (SBP ≥ 180 mmHg 和/或 DBP ≥ 100 mmHg) 的患者，应慎用口服抗凝剂；目标应将 SBP 至少降至 <140 mmHg；且应当考虑将 SBP 降至 <130 mmHg。如果这不可能，那么就让患者要做一个知情决定，他们接受由抗凝剂提供的卒中保护，也将伴有更高的出血风险。 ⁵³⁶	IIa	B

AF=心房颤动；CCB=钙通道阻滞剂；CHA2DS2-VASc=充血性心衰、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、卒中、血管疾病、年龄 65–74 岁、性别(女性)；DBP=舒张压；SBP=收缩压。

合并 LEAD 的高血压患者的治疗策略

推荐	推荐类别	证据水平
推荐降压治疗以降低心血管风险。 ^{2, 190, 503}	I	A
作为初始治疗，应当考虑联用 RAS 阻滞剂、CCB 或利尿剂。 ²	IIa	B
也可考虑用 β 受体阻滞剂。 ⁵⁶⁶	IIb	C

CCB=钙通道阻滞剂；LEAD=下肢动脉疾病；RAS=肾素血管紧张素系统。

8.18.2 在高危患者中主动脉扩张和夹层的预防

慢性高血压可能伴有适度的主动脉根部扩张。当存在更广泛的主动脉根部扩张或扩张超出主动脉根部时，应想到主动脉病变另外的原因。所有的伴有主动脉扩张的患者，无论是否伴有马凡氏综合征、二叶式主

动脉瓣病变，都应将其血压控制到 $\leq 130/80\text{mmHg}$ 。对于马凡氏综合征患者，预防性使用 ACEI、ARB 或 β 阻滞剂似乎可延缓主动脉扩张的进展或并发症的发生。⁵⁸⁶⁻⁵⁷⁰ 然而，对于其他病因的主动脉疾病，这些治疗还没有具体效果的证据。

8.18.3 二叶式主动脉瓣相关的主动脉病变的高血压

二叶式主动脉瓣病变见于 1/100 的人，常见于男性，并与主动脉缩窄共存，对于有二叶式主动脉瓣的患者，应当排除主动脉缩窄。二叶式主动脉瓣疾病伴有主动脉病变者，发生主动脉扩张的风险高于正常人群，⁵⁷¹ 并可能因高血压而加重。除了主动脉扩张和动脉瘤形成外，二叶式主动脉瓣病变还是夹层和破裂的一项危险因素。⁵⁷² 因此，对于二叶式主动脉瓣病患者，血压应严格控制，如能耐受，目标 $\leq 130/80\text{mmHg}$ 。还存在普遍的误解，认为对于合并高血压的主动脉瓣狭窄患者，降压治疗会产生有害的影响。事实上，即使在重度主动脉瓣狭窄的患者中，降压也能良好耐受。此外，血管扩张药物（包括 RAS 阻滞剂）似乎也能良好耐受。因此，对于这些患者应当考虑高血压的治疗。⁵⁷³

8.19 高血压与性功能障碍

性功能障碍对男女两性的生活质量可能有重要的负面影响。与正常血压人群相比，在高血压患者中性功能障碍的患病率更高，这是治疗依从性差或停止降压药的重要原因。⁵⁷⁴ 一项对前瞻性队列研究的大型汇总分析提供了强有力证据，表明男性勃起功能障碍（即阴茎勃起不充分）是 CV 事件和死亡率的一项显著的独立风险因素，⁵⁷⁵ 这意味着它可被看作血管损害的一项早期标志物。⁵⁷⁶ 性功能障碍可通过用噻嗪类或噻嗪样利尿剂、常规的 β 阻滞剂或中枢作用的药物（如可乐定）激发或加重，而 ACEI、ARB 或扩张血管的 β 阻滞剂可能为中性甚或有益影响。^{574, 577} 磷酸二酯酶-5 抑制剂对高血压患者的勃起功能障碍是有效的。它们应仅在没用硝酸酯类的情况下给予，但对于用多药降压治疗的患者，处方该药也似乎是安全的，⁵⁷⁸ 如果治疗包括了 α 阻滞剂，则要小心。⁵⁷⁷ 然而，看来明智的是，对于不稳定的 CV 高危患者，或严重而未控制的高血压患者，延迟性行为直到其病情稳定，并能启动勃起功能障碍治疗。⁵⁷⁵ 总的来说，关于高血压和降压治疗对女性性功能障碍影响的研究是有限的，因此，这种情况不如在男性那么明朗，^{577, 579} 尽管在最近一项对中年女性的横断面分析和在 SPRINT 试验已治疗的老年高血压女性中，血压值和降压药物均与性功能障碍无关。⁵⁷⁹

建议对所有高血压患者在诊断和定期随访时，收集性功能障碍的信息，特别关注其与不愿意开始或不依从药物治疗的关系。在报告性功能障碍的男性中，更易引起这种作用的降压药（如 β 阻滞剂和噻嗪类利尿剂）应当避免或替换，除非患者的临床情况确实需要。

8.20 高血压与癌症治疗

在癌症注册研究中，高血压是报道最常见的 CV 共病，高血压通常见于 1/3 以上的患者。⁵⁸⁰ 这可能是由于在一个癌症也常见的年龄时高血压的患病率增高。然而，它还可能由于两组广泛使用的抗癌药物，即血管内皮生长因子信号通路抑制剂（贝伐单抗、索拉非尼、舒尼替尼和帕唑帕尼）和蛋白酶体抑制剂（卡非佐米）引起。前组药物抑制动脉壁氧化氮的产生，后组降低对乙酰胆碱的血管舒张反应，有利于血管收缩和血管痉挛。⁵⁸¹

在接受上述抗癌药物治疗的患者中，据报道血压有不同的升高，但总体升高比例($\leq 30\%$)。这种升高通常发生于启动抗癌治疗后的第一个月，提供了抗癌药物病理生理作用证据的时间关联。在第一治疗周期的初始阶段，诊室血压应每周测量一次，此后至少每 2-3 周测量一次。⁵⁸² 在第一周期完成后，血压趋于稳定，可在临床常规评估时测量血压，或通过 HBPM 评估。发生了高血压($\geq 140/90\text{mmHg}$)的患者，或显示 DBP 比治疗前数值升高 $\geq 20\text{mmHg}$ 时，应当启动或优化降压治疗，RAS 抑制剂和 CCB 可被考虑为首选的药物，并且通常需要 RAS 抑制剂与 CCB 联合治疗。CCB 只应使用二氢吡啶类，因为地尔硫卓和维拉帕米阻滞 CYP3A4 同工酶，它参与了索拉非尼的代谢通路，引起药物水平升高并可导致潜在的中毒。⁵⁸³ 尽管抗癌治疗具有明

显的优先权，但当在多种药物治疗下，血压值仍过高，存在严重的高血压相关的症状或存在需要立即有效控制血压的 CV 事件时，也可考虑暂停抗癌治疗。⁵⁸⁴

8.21 高血压的围术期管理

在临床实践中，随着进行手术的患者数量增多，围术期（包括术中的一个术语）的高血压管理已经作为一个重要的问题而出现。⁵⁸⁵ESC 已发表了对拟行非心脏手术的患者，评估 CV 指标、风险和疾病管理的指南。⁵⁸⁶虽然在非心脏手术时，血压升高本身并不是 CV 并发症一项很强的危险因素，但在治疗的和未治疗的高血压患者中，总体 CV 风险包括寻找 HMOD 是很重要的，^{537·586}当新检出血压升高时则是必需的。对于 1 级或 2 级高血压患者，不必要地推迟手术是没有理由的，而对于 SBP $\geq$ 180mmHg 和/或 DBP $\geq$ 110mmHg 的患者，除了紧急情况外，推迟手术干预直到血压被降低或得到控制是明智的。避免围术期血压大幅波动看来也是很重要的。^{537·586}这一方法得到了最近一项 RCT 结果的支持。其结果显示：对于进行腹部手术的患者，个体化的术中治疗策略，保持血压变化幅度在术前诊室 SBP 水平的 10% 以内，可降低术后器官功能不全的风险。⁵⁸⁷对于进行非心脏手术的患者，没有明确的证据支持或反对一种与另一种降压治疗模式，因此，一般的药物治疗方案均可同样用于这些患者。^{588·589}然而， β 阻滞剂的围术期使用一直是多年来有争议的主题，这种担心最近再次由汇总分析提起，发现在围术期用 β 阻滞剂的患者中，与安慰剂相比，低血压、卒中和死亡率有些增高。^{586·588·589}尽管如此，对于长期使用 β 阻滞剂的患者，推荐继续使用 β 阻滞剂，⁵⁸⁶而突然停用可能导致血压或心率反跳。⁵³⁷这也可能见于中枢作用的药物如可乐定的突然停用。最近，提出了术前是否停用 RAS 阻滞剂，以降低术中低血压风险的问题。^{586·590}术前停用这些药物也得到了最近一项国际前瞻性队列研究的支持：在一个异质的患者组中，在非心脏手术前 24 小时，停用 ACEI 或 ARB，与术后 30 天 CV 事件和死亡率显著降低相关。⁵⁹¹

9 同时管理 CVD 风险

9.1 他汀类药物和降脂药物

高血压患者，通常有致动脉粥样硬化性血脂异常，2 型 DM 或代谢综合征患者更是如此，其特征是 TG 和 LDL-C 升高，而 HDL-C 降低。⁵⁹⁵正如以前的欧洲指南^{16·35}所总结的，在 ASCOT 降脂组研究⁵⁹⁶和进一步的研究中已经充分明确在降压治疗的基础上加用他汀的获益。给没有既往 CV 事件的患者使用他汀[LDL-C 目标值 $<$ 3.0mmol/L(115mg/dL)]的有益作用已经由 JUPITER⁵⁹⁷和 HOPE-3^{343·598}研究的发现所强化，显示对于基线值 $<$ 3.4mmol/L(130mg/dL)的患者，降低 LDL-C 可分别降低 CV 事件发生率 44% 和 24%。这证明了对有中、高 CV 风险的高血压患者使用他汀是合理的。⁵⁹⁹

正如在 ESC/EAS 指南中详细描述，⁵⁹⁹当存在明确的 CAD 和 CV 风险很高时，应当使用他汀达到 LDL-C 水平 $<$ 1.8mmol/L(70mg/dL)或如果基线 LDL-C 在 1.8-3.5mmol/L(70-135mg/dL)之间，要降低 50%。⁶⁰⁰⁻⁶⁰²对于存在 CV 高风险的患者，推荐 LDL-C 目标 $<$ 2.6mmol/L(100mg/dL)，或如果基线 LDL-C 在 2.6-5.2mmol/L(100-200mg/dL)之间，要降低 50%。⁶⁰²在既往卒中的患者中，达到 LDL-C $<$ 2.6mmol/L(100mg/dL)的目标，也证明了他汀治疗的有益作用。⁵²⁵他们是否还能从目标 $<$ 1.8mmol/L(70mg/dL)获益，有待于将来研究。总结可用的证据表明，很多高血压患者可从他汀治疗获益。

9.2 抗血小板治疗与抗凝治疗

高血压最常见的并发症是与血栓形成相关。⁶⁰³高血压易患血栓形成，⁶⁰³并且还容易导致下肢动脉病变、心衰或 AF，这是常见的与血栓栓塞相关的情况，无论是系统性还是静脉内。

在一篇纳入了 4 项随机试验总共 44012 例患者的 Cochrane 系统评价⁶⁰⁴中，强调对高血压患者使用抗血小板和抗凝治疗。作者的结论是，对于没有合并既往 CVD 的高血压患者的一级预防，与安慰剂相比，阿司

匹林总体并不降低卒中或 CV 事件。⁶⁰⁴ 对于二级预防，报道与安慰剂相比，对高血压患者抗血小板治疗可使血管事件绝对降低 4.1%。⁶⁰⁴

围术期高血压的管理

推荐	推荐类别	证据水平
推荐计划择期手术的新诊断的高血压患者，术前应筛查 HMOD 和 CV 风险。	I	C
推荐在围手术期间，避免大的血压波动。 ⁵⁸⁷	I	C
对于 1 级或 2 级高血压(SBP<180mmHg; DBP<110mmHg)患者，非心脏手术不必推迟。	IIb	C
对于长期用 β 受体阻滞剂治疗的患者，推荐围术期继续使用。 ^{592,593}	I	B
突然停用 β 受体阻滞剂或中枢作用的药物（如可乐定）有潜在危害，故不推荐停用。 ^{589,594}	III	B
对于拟行非心脏手术的高血压患者，应当考虑围术期暂停 RAS 阻滞剂。	IIa	C

CV=心血管；DBP=舒张压；HMOD=高血压介导的器官损害；RAS=肾素血管紧张素系统；SBP=收缩压。

在缺乏需要抗凝的其他指征如 AF 或静脉血栓栓塞的情况下，单独抗凝治疗或与阿司匹林联合，均未证实获益。⁶⁰⁴ 在抗凝的患者中，未控制的高血压是颅内出血和大出血的一项独立危险因素。⁶⁰⁵ 对于这样的患者，在与所有患者接触期间，应当注意可改变的出血危险因素。用临床风险评分系统评估出血风险如用 HAS-BLED[高血压、肝肾功能异常（各 1 分）、卒中、出血史或出血倾向、INR 不稳定、老年(>65 岁)、药物/酒精滥用（各 1 分）]评分，包括未控制的高血压（定义为 SBP>160mmHg）作为出血的危险因素之一；⁶⁰⁶ 应当‘标记’存在特别高的风险（如 HAS-BLED $\geq$ 3）的患者，以定期复查和随访。⁶⁰⁷

总之，对于没有 CVD 的高血压患者不推荐用阿司匹林作一级预防。³⁵ 对于二级预防，高血压患者抗血小板治疗的获益可能大于有害。^{35, 604} 噻氯匹定、氯吡格雷以及其他新型抗血小板药如普拉格雷和替格瑞诺还没有在高血压患者中进行充分的评价。

9.3 降糖药物与血压

在美国 FDA 关于新药治疗 2 型 DM，要求评估 CV 风险的管理建议发表后，除了血糖控制的作用外，新型降糖药物对血压、CV 和肾脏风险的降低也受到了关注。新一代降糖药物即二肽基肽酶 4 抑制剂和胰高血糖素样肽 1 激动剂，可轻微降低血压，也可用它减轻体重。两种胰高血糖素样肽 1 激动剂（利拉鲁肽和索马鲁肽）可降低 2 型 DM 患者的 CV 和全因死亡率，但未能降低心衰发生率。^{608, 609} 还需要更多的关于胰高血糖素样肽 1 激动剂和二肽基肽酶 4 抑制剂预防心衰能力的的数据。

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂，是仅有的一类除了体重减轻对血压的影响外，能降低血压的降糖药。恩格列净⁴⁷⁵ 和坎格列净⁴⁷⁶ 已证明可减少心力衰竭、总死亡率和 CV 死亡率，并对肾功能有保护作用。有几种机制可以解释这些作用，钠排泄增多和肾小球平衡的改善减少了超滤，分别是观察到的 CV 和肾保护的机制。

与高血压相关的心血管风险因素的治疗

推荐	推荐类别	证据水平
对于还没有由于明确的 CVD、肾病或糖尿病所致处于高危或很高危的高血压患者，推荐用 SCORE 系统评估心血管风险。 ³³	I	B
对于存在心血管极高危的患者，推荐用他汀达到 LDL-C 水平 <1.8mmol/L(70mg/dL)；或如果基线 LDL-C 为 1.8–3.5mmol/L(70–135mg/dL)，降低 ≥50%。 ^{596,599,602}	I	B
对于存在心血管高风险的患者，推荐用他汀 LDL-C 目标 <2.6mmol/L(100mg/dL)；或如果基线 LDL-C 在 2.6–5.2mmol/L(100–200mg/dL)，降低 ≥50%。 ^{599,602}	I	B
对于存在心血管低-中风险的患者，应当考虑用他汀达到 LDL-C 值 <3.0mmol/L(115mg/dL)。 ⁵⁹⁸	IIa	C
对于高血压患者的二级预防，推荐抗血小板治疗，特别是用小剂量阿司匹林。 ^{35,604}	I	A
对于没有 CVD 的高血压患者，不推荐用阿司匹林。 ^{35, 604}	III	A

CVD=心血管病；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；SCORE=系统性冠脉风险评估。

10 患者随访

10.1 高血压患者的随访

在启动降压药物治疗后，重要的是在前 2 个月内至少复诊一次患者，以评估对血压的影响和可能的副作用，直到血压得到控制。复查的频率取决于高血压的严重程度、血压控制的紧迫性以及患者的共病。SPC 应能在 1-2 周内降低血压，并可能在未来 2 个月内继续降低血压。一旦达到血压目标，几个月的访视间隔是合理的。有证据表明，在 3-6 个月间隔之间，血压控制没有差异。⁶¹⁰ 视当地卫生资源的组织情况而定，很多以后的访视可由非医生卫生工作者如护士进行。⁶¹¹ 对于稳定的患者，HBPM 和与医生电子通信也可以提供一个可接受的替代，以减少访视的次数。^{60, 612, 613} 然而，明智的是至少每 2 年评估一次风险因素和无症状的器官损害。

10.2 正常高值血压和白大衣高血压患者的随访

正常高值血压或白大衣高血压患者，通常有额外的风险因素包括 HMOD 并有发生持续性高血压的较高风险。^{427, 614-618}（见表 4）。因此，即使他们未经治疗，也应安排定期随访（至少每年一次），测量诊室和诊室外血压以及检查 CV 风险情况。在每年访视时，应加强生活方式改变的建议，这些建议代表了很多患者的适当治疗。

10.3 在控制访视时的血压升高

发现血压升高应让医生寻找原因，尤其是最常见的原因如对方治疗方案的依从性不良、白大衣效应持续存在、以及偶尔或经常食用盐、药物或升高血压或对抗降压治疗效果的物质（如酒精或非甾体类抗炎药）。

这可能需要对患者（和其亲属）进行机智而严格的询问，以识别干扰因素以及在接下来的几周内对血压进行测量，以确保血压回到控制的数值。如果治疗无效被视为血压未充分控制的原因，治疗方案应及时上调（见第 7 节），这可避免临床惰性，惰性是全球血压控制不良的主要原因。³¹¹

10.4 提高高血压患者的血压控制率：药物依从性

越来越多的证据表明，治疗依从性差——加上医生的惰性（即当患者的血压未控制时缺乏治疗行动）——是导致血压控制不佳最主要的原因。^{293, 619-621} 不依从降压治疗与 CV 事件风险增高相关。

早期停药和每日使用次优的处方方案是治疗依从性差最常见的方面。6 个月后，超过三分之一，一年之后，大约一半患者可能会停止最初的治疗。⁶²³ 基于血液或尿液中降压药物检测的研究表明，对处方药物的低依从性可能影响≤50%有明显难治性高血压的患者，^{352, 624} 而依从性差与处方药片的数量呈现很强的负相关关系。早些认识到缺乏依从性可能会减少昂贵的调查和操作（包括介入治疗）的数量，并避免处方不必要的药物。⁶²⁵

本指南的一个主要重点是简化治疗策略，试图通过给多数高血压患者开一片药来提高治疗依从性和血压控制率。这是对这样一种事实的回应：尽管在临床试验中降压治疗有明确的获益，但在现实生活中，大多数接受治疗的患者并没有达到推荐的血压目标。如果不采取行动来确保患者更有可能依从合理的联合治疗，指南中推荐的更低的血压目标意味着血压控制率将更糟。

有几种方法可用来检测依从性差，但多数方法是间接的、不太可靠，并且对最重要的问题：用药史提供的信息太少。如今，能被推荐的最准确的方法，是在血液或尿液标本中检测处方药，尽管其存在局限性。直接目击服药，接着通过 HBPM 或 ABPM 测量接下来几个小时里的血压，也能非常用地确定显然难治的高血压患者，血压是否真正控制不佳。相比之下，调查问卷往往高估药物依从性，依从性的评估应当随着更便宜、更可靠和在日常实践中容易使用的检测方法的开发而改进。^{354, 626}

最佳依从性障碍可能与医生的态度、患者的信念和行为、药物治疗的复杂性和耐受性、医疗系统以及其他一些因素相关。因此，应当始终要以无可指责的方式对依从性进行评估，并应当赞成公开讨论，以确定限制患者遵守治疗推荐的具体障碍。应寻找个体化的解决方案。鼓励患者对自己的 CV 健康负责。

患者的治疗依从性可以通过几种干预措施得到改善。最有效的干预措施是那些将服药与习惯联系起来、³⁴⁷ 对患者进行依从性反馈、血压的自我监测、使用药盒和其他特殊包装以及动机性访谈。加强医疗服务提供者与药剂师和护士参与的结合可提高药物依从性。使用多种干预对依从性有更大的影响，因为每种干预的效果大小一般是适度的。最近的数据表明，治疗依从性也可能通过使用遥测技术来传输家庭记录的血压值、保持患者与医生的联系而得到改善。研究正进行中。⁶²⁷

一种适当的治疗方案处方是至关重要的。³⁸⁹ 这可以通过如下方式实现：(i)可能的药物相关的不良事件；(ii)使用每天只服一次的长效药物；^{628, 629}(iii)避免复杂的给药计划；(iv)尽可能使用 SPC；(v)考虑治疗对患者费用的影响。

与大量的对各种药物和治疗的试验相比，对依从性干预的严格试验数量有限。因此，表明在临床实践中药物依从性的持续改进，能在今天可用的资源内达到的证据水平是很低的。这主要是由于大多数研究的时间很短、它们的异质性以及它们可疑的设计。可用的干预能否改善治疗预后，仍然有待于充分的试验来证明。

与改善患者治疗依从性相关的干预措施，显示于表 33。

10.5 不断搜寻无症状的高血压介导的器官损害

在第 4 节中描述了在初始评估时，检测 HMOD 损害的重要性和必要性，以帮助患者进行风险分层，并

回顾随访期间 HMOD 的进展或逆转。HMOD 的存在证明血压已升高，患者将从治疗中获益。在治疗过程中发生的无症状器官损害的逆转，通常表明预后改善（见第 5 节）

10.6 降压药物能减少或停用吗？

对于某些在较长一段时间内血压达到有效控制的患者，可以减少药物的数量和剂量。如果血压控制伴随着生活方式改善如体重减轻、锻炼习惯、低脂低盐饮食，这些均可消除环境的升压影响，这些患者可能是特别要减药的情况。减少用药要循序渐进，并应经常检查患者，因为高血压的复发可很快发生，可在几周内或可能需要几个月。有既往 HMOD 或既往急进性高血压的患者不应撤回治疗。

12 关键信息

血压、流行病学和风险。全球超过 10 亿人患高血压。随着人群年龄增长和更多地采取静坐的生活方式，全球高血压的患病率持续升高，至 2015 年将达到 15 亿。高血压是全球过早死亡的首位原因，在 2015 年占了几乎 1000 万死亡，缺血性心脏病死亡 4.9 百万，卒中死亡 3.5 百万。高血压还是 HF、AF、CKD、PAD 以及认知功能下降的主要风险因素。

高血压的定义。血压的分类和高血压的定义与既往的欧洲指南保持不变。将诊室 SBP $\geq$ 140 和/或 DBP $\geq$ 90mmHg 定义为高血压，相当于 24hABPM $\geq$ 130/80mmHg 的均值或 HBPM $\geq$ 135/85mmHg 的均值。

高血压的筛查和诊断。高血压通常是无症状的（因此称之为“沉默的杀手”）。因为其患率很高，故应当建立筛查方案，确保所有成人至少每 5 年得到一次血压测量，对于正常高值血压的人更频繁地测量。当由于筛查的血压升高被疑为高血压时，应当通过多次访视重复诊室血压测量或通过诊室外血压测量用 24hABPM 或 HBPM 来确诊。

心血管风险评估和 HMOD 检出的重要性。其他的心血管风险因素如血脂异常和代谢综合征通常与高血压聚集。因此，除非患者由于确诊的 CVD 已经处于高危或很高危，推荐采用 SCORE 系统进行正式的心血管风险评估。然而，重要的是要认识到 HMOD，特别是 LVH、CKD 或严重视网膜病变的存在，会进一步增高心血管发病率和死亡率的风险，故应作为高血压患者风险评估的一部分进行筛查，因为仅凭 SCORE 系统可能低估其风险。

思考：这个病人可能有继发性高血压吗？对于大多数高血压患者，没有潜在的原因可被检出。高血压继发性（潜在可矫正的）原因更多见于年轻（ <40 岁）起病的高血压患者、严重或难治性高血压患者、或既往血压正常、中年突然发生显著高血压的人，应将这些患者转诊给专家评估。

高血压的治疗：生活方式干预。高血压的治疗涉及到生活方式干预和药物治疗。很多高血压患者将需要药物治疗，但生活方式干预是很重要的，因为这种干预可延迟药物治疗的需要或补充药物治疗的降压效果。此外，生活方式干预如限钠、节制饮酒、健康饮食、规律运动、控制体重以及戒烟，除了对血压的影响外，都有健康益处。

何时考虑药物治疗高血压？高血压的治疗域值现在没有既往指南那么保守了。我们现在推荐低-中危 1 级高血压（诊室血压 140-159/90-99）的患者，即使他们没有 HMOD，如果经过一段时间单独生活方式干预后，其血压仍未得到控制，现在也应接受药物治疗。对于高危的 1 级高血压患者，包括有 HMOD 的患者或较高级别高血压（如 2 级高血压， $\geq$ 160/100mmHg）的患者，我们推荐在生活方式干预的同时启动药物治疗。这些推荐适用于所有年龄 <80 岁的成人。

对体弱的老年患者的特别考虑。人们日益认识到生物年龄而不是时间上的年龄，以及对体弱和独立性的考虑，是耐受性和可能从降压药物获益的重要的决定因素。值得注意的是，即使高龄（即 >80 岁）的人，

降压治疗仍可减少死亡率、卒中和心力衰竭。因此，这些患者不应拒绝治疗或仅仅根据其年龄就停止治疗。对于年龄>80岁还没有接受降压治疗的老年人，当其血压 $\geq 160\text{mmHg}$ 时，只要治疗能良好耐受，推荐进行治疗。

表 33 可能改善高血压药物依从性的干预措施

医生层面
当可能时（信息材料、计划学习和计算机辅助咨询），提供有关高血压的危害、治疗获益的信息，以及知情同意治疗策略，采用生活方式措施和基于单片的治疗策略以达到和维持血压控制。
病人的授权
关于行为和临床改善的反馈
个体依从性障碍的评估和解决
与其他医疗保健提供者特别是护士和药剂师合作
病人层面
血压自我监测（包括远程监测）
分组会话
指导与激励策略相结合
自我管理简单的病人指导系统
使用提示
获得家庭、社会或护士支持
在工地提供药品
药物治疗层面
支持使用 SPC（单片固定复方制剂）的治疗药物简化方案
提醒包装
健康系统层面
支持监测系统的开发（电话随访、家访和家庭血压的远程监测）
财政支持，保健提供者（如药剂师和护士）之间的合作。
SPC（单片固定复方制剂）的报销
对医生和药剂师是可用的，包括处方数据在内的国家数据库的开发。
药物的可及性

11. 证据缺口

证据缺口

证据缺口和未来需要的研究
检出高血压最佳的人群筛查方案是什么？
测量 AF 患者血压最佳的方法是什么？
在诊室血压测量的基础上加用诊室外血压（HBPM 和 ABPM）对心血管风险预测的增量获益是什么？
检测 HMOD，重新分类高血压患者的心血管风险，超越 SCORE 系统的增量获益是什么？
对于年轻的高血压患者，适宜的血压域值和药物治疗目标值是多少？
根据 HBPM 和 ABPM 最佳的血压治疗目标值是多少？
对于难治性高血压患者，与降压治疗相关的终点获益是什么？
正常高值血压范围的患者降压治疗的获益是什么？
何种基线心血管风险水平可预测治疗获益？
有关高龄老年患者降压治疗获益和体弱影响的更多数据。
诊室血压指导的与诊室外血压指导的治疗之间基于结局的比较。
由血压控制指导的与由 HMOD 减少指导的治疗之间基于结局的比较，尤其是对年轻患者。
对于存在不同水平的基线心血管风险和不同共病包括糖尿病和 CKD 的患者，最佳 SBP 目标值的更多预后研究。
最佳 DBP 治疗目标值的更多预后研究。
单片固定复方制剂与多药治疗策略对治疗的依从性、血压控制和临床结局的影响。
基于起始单药治疗与起始联合治疗，两种策略之间基于终点的比较。
为降低心血管和死亡风险，最佳的盐摄入量是多少？
推荐的生活方式改变带来的长期预后获益是什么？
噻嗪类利尿剂与噻嗪样利尿剂治疗，基于终点的比较。
中心血压相对于外周血压在风险评估和经过治疗风险降低方面的增量价值。
经典的 β 受体阻滞剂与扩张血管的 β 受体阻滞剂降压治疗，基于终点的比较。
在特定的临床情况（如糖尿病、CKD 和卒中后）下，最佳的血压治疗目标值。
对于认知功能障碍或痴呆的患者，降压治疗的保护作用。
降压治疗白大衣高血压的作用。
降压治疗隐蔽性高血压的作用。
对于不同种族高血压的最佳治疗。

ABPM=动态血压监测；AF=心房颤动；CKD=慢性肾病；CV=心血管；DBP=舒张压；HBPM=家庭血压监测；HMOD=高血压介导的器官损害；SBP=收缩压；SCORE=系统性冠脉风险评估。

SBP 应降低多少？这已经是一个热门的争议话题。关键的讨论点是潜在的获益与潜在的危害或不良反应的平衡。每当血压目标值被降低时，这就特别重要，因为存在更大的危害超过获益可能性。因此，在本指南中，我们推荐了一个目标值范围。证据强烈提示，对于全部病人组包括独立的老年病人，降低诊室血压到 <140mmHg 是获益的。对于大多数病人，如果能耐受，还有证据支持目标 SBP 达到 130mmHg。对于某些病人，甚至更低的血压水平(<130mmHg)也能耐受并可能获益，尤其是能进一步降低卒中的风险。SBP 目标值不应<120mmHg，因为在这些治疗的 SBP 水平时，获益与危害的平衡变得令人忧虑。

老年和高龄老年患者中的血压目标值。正如上面所讨论的，独立性、体弱和共病所有都将影响治疗决定，尤其是对老年（ ≥ 65 岁）和高龄老年（ > 80 岁）的患者。对于所有年龄 > 65 岁的患者，理想的 SBP 目标范围是 130-139mmHg。这低于以前的指南，这对于所有的老年患者可能无法实现，但朝向这个目标的任何血压降低，只要能良好耐受，都可能获益。

在糖尿病和/或 CKD 患者中的血压目标值。在以前的指南中，对于糖尿病或肾病患者的血压治疗目标值一直是一个变动的目标，因为来自主要预后试验和汇总分析的结果似乎相互矛盾。对于糖尿病，正如对所有其他患者组所推荐的，SBP 目标值 < 140 mmHg 并趋向 130mmHg，基于重要结局是获益的。此外，SBP 目标值 < 130 mmHg，对于所有能耐受它的患者，可进一步降低卒中风险，但不能降低其他重要结局。SBP 不应低于 < 120 mmHg。对于 CKD 患者，证据表明血压目标范围应为 130-139mmHg。

DBP 应降低多少？最佳的 DBP 目标值一直没有很好定义，但推荐 DBP 目标值 < 80 mmHg。有些动脉僵硬和单纯收缩期高血压的患者，DBP 水平已经低于这一目标。这些是高风险患者，只要治疗能良好耐受。低 DBP 不应阻止治疗其升高的 SBP 达到推荐的目标。

需要更好地控制血压。指南中的关键信息是需要更好地提高血压控制率。尽管有了治疗获益的压倒性证据，已治疗的高血压患者平均不足 50%达到血压 < 140 mmHg 的目标值。医生惰性（初始治疗不充分，尤其是从单药治疗启动）和病人治疗依从性差（尤其是基于多种药片治疗时），现在被认为是导致血压控制不良的主要因素。

对于大多数病人用 2 种而不是一种药物初始治疗。对于大多数高血压患者，单药治疗通常是不充分的治疗；如今要求大多数患者的血压治疗目标值低于以前的指南，这将尤其如此。指南已经着手规范这样的概念，即对于大多数高血压患者，应当用 2 种药物联合而不是单一药物初始治疗。仅有的例外是，对于数量有限的、基线血压较低接近其推荐目标值的患者，用单药可能达到目标值，或者对于体弱的老人或高龄老年，较温和地降低血压是可取的。有证据表明这种方法会提高初始降压和血压控制的速度、效率和一致性，而患者对其耐受性良好。

治疗高血压的单片策略。患者对长期降压药物的依从性差，现在被认为是引起血压控制率不高的主要因素。研究表明降压药物的片数与对药物的依从性差有直接关系。此外，SPC 治疗显示可提高治疗依从性。SPC 治疗现在是启动 2 药联合治疗高血压和必要时 3 药联合治疗的首选策略。这将通过单片药物就能控制大多数患者的高血压，并能改变血压控制率。

简化药物治疗方案。我们简化了治疗策略，使没有并发症的患者和很多有各种共病（如 HMOD、DM、PAD、和脑血管病）的患者接受类似的治疗。我们推荐对于大多数患者，用 ACEI 或 ARB 与 CCB 或噻嗪类/噻嗪样利尿剂联合作为初始治疗。对于需要 3 种药物的患者，我们推荐 ACEI 或 ARB 与 CCB 和噻嗪类/噻嗪样利尿剂联合。当存在特定使用适应症（如心绞痛、心肌梗死后、HFrEF、或需要控制心率时），我们推荐用 β 受体阻滞剂。

妇女和妊娠期高血压。对于计划妊娠的高血压妇女，ACEI 或 ARB 和利尿剂应当避免，如果需要，首选的降压药物包括 α -甲基多巴、拉贝洛尔、或 CCB。对于孕妇如需降压，适用同样的药物，不应使用 ACEI 或 ARB。

基于器械的治疗对高血压的治疗有作用吗？很多基于器械的干预已经得到开发和研究用于高血压的治疗。迄今为止，这些研究的结果尚未提供推荐其常规使用的充分证据。因此，不推荐使用基于器械的治疗作为高血压的常规治疗，除非在临床研究和 RCT 的背景下，直到获得了其安全性和有效性的进一步的证据。

对于高血压患者除了血压以外的心血管病风险管理：他汀。对于存在 CVD 中危或高危的高血压患者，或有明确 CVD 的患者，单一降压不能最佳地降低其风险。这些患者即使血压得到了控制，还能从他汀治疗获益，从而进一步降低心肌梗死风险约 1/3 和卒中风险约 1/4。因此，很多的高血压患者将比当前接受降压

治疗更多地从他汀治疗获益。

对于高血压患者除了血压以外的心血管病风险管理：抗血小板治疗。对于高血压患者的二级预防，推荐抗血小板治疗，尤其是用小剂量阿司匹林，但对一级预防（即没有 CVD 的患者）不予推荐。

13 指南中“做”和“不做”的信息

推荐	推荐类别	证据水平
血压的分类		
推荐根据诊室血压，血压可分为最佳、正常、或正常高值血压、或 1-3 级高血压。	I	C
高血压的筛查		
推荐高血压的筛查方案。所有成年人(≥18 岁)都应测量诊室血压并记录在其医疗文件中，要使其知晓自己的血压。	I	B
高血压的诊断		
推荐根据如下标准诊断高血压： • 除了高血压很严重（如 3 级，尤其是高危患者）外，在一次及以上访视时要重复测量诊室血压。每次访视时，应记录 3 次血压测值，间隔 1-2 分钟，如果前 2 次读数相差>10mmHg，要行另外的测量。患者的血压是最后 2 次血压读数的平均值。	I	C
或者 • 用 ABPM 和/或 HBPM 行诊室外血压测量，只要这些测量在逻辑上和经济上是可行的。	I	C
对于高血压，启动药物治疗的诊室血压域值		
对于存在任一心血管风险水平的 2 级或 3 级高血压患者，推荐与生活方式改变同步启动降压药物治疗。	I	A
对于 1 级高血压患者： • 推荐生活方式干预，以明确这是否将使血压正常。	I	B
• 对于存在低-中度风险尚无 HMOD 证据的 1 级高血压患者，如果在生活方式干预一段时间后仍然有高血压，推荐行降压药物治疗 ^c 。	I	A

推荐	推荐类别	证据水平
• 对于存在高风险或有 HMOD 证据的 1 级高血压患者，推荐与生活方式干预同步启动药物治疗。	I	A
对于健康状况良好的老年高血压患者（即使年龄>80 岁），当 SBP≥160mmHg 时，仍推荐用降压药物治疗和生活方式干预。	I	A
对于健康状况良好的老年高血压患者（年龄>65 岁但不>80 岁），当 SBP 在 1 级范围(140–159mmHg)时，只要治疗能良好耐受，推荐用降压药物治疗和生活方式干预。	I	A
对于正常高值血压(130–139/85–89mmHg)的患者，推荐行生活方式改变。	I	A
只要治疗能良好耐受，即使患者年龄≥80 岁，不推荐基于年龄停用降压药物治疗。	III	A
诊室血压治疗目标值		
对于所有患者，初步治疗目标应将血压降低到<140/90mmHg，对于大多数患者，只要治疗能良好耐受，治疗的血压值应达到 130/80mmHg 或更低。	I	A
对于接受了降压药物、年龄<65 岁的患者，推荐大多数患者的 SBP 应降到 120–129mmHg 的范围 ^d 。	I	A
对于接受了降压药物的老年（年龄≥65 岁）患者，推荐 SBP 应达到 130–139mmHg 的范围。	I	A
高血压的治疗：生活方式干预		
推荐每天限盐至<5g。	I	A
推荐限制饮酒，男性每周<14 单位，女性每周<8 单位。		A
推荐多吃蔬菜、新鲜水果、鱼、坚果、不饱和脂肪酸（橄榄油）；少吃红肉；吃低脂乳制品。	I	A
体重控制是指征，以避免肥胖(BMI>30kg/m ² ，或腰围：男性>102cm 和女性>88cm)并旨在达到健康的 BMI（约 20–25kg/m ² ）和腰围值(男性<94cm、女性<80cm)，以降低血压和心血管风险。	I	A
推荐有规律的有氧运动（如每天≥30min 中度有活力的运动，每周进行 5-7 天）。	I	A
推荐戒烟和支持性照顾，和转诊给戒烟项目。	I	B
不推荐狂饮。	III	A
高血压的治疗：药物治疗		
对于大多数高血压患者，推荐联合治疗作为初始治疗。首选的联合应当包括一种 RAS 阻滞剂（一种 ACEI 或一种 ARB）与一种 CCB 或利尿剂。可使用 5 类主要降压药物的其他联合。当存在特定的临床情况（如心绞痛、心梗后、心衰或需心率控制）时，推荐 β 受体阻滞剂与任何其他主要类降压药联合。	I	A

推荐	推荐类别	证据水平
除了体弱的老年和 1 级高血压（特别是 SBP<150mmHg）患者外，推荐用 2 种药物联合，首选 SPC 启动降压治疗。	I	B
如果用 2 种药物联合未能控制血压 ^e ，推荐增加到 3 种药物联合，通常用一种 RAS 阻滞剂与一种 CCB 和噻嗪类/噻嗪样利尿剂联合，首选 SPC。	I	A
如果用 3 种药物联合未能控制血压 ^e ，推荐加用螺内酯，如不能耐受螺内酯，则加用其他利尿剂如阿米洛利或较大剂量的其他利尿剂、β 受体阻滞剂或 α-受体阻滞剂。	I	B
不推荐 2 种 RAS 阻滞剂联合。	III	A
高血压的治疗：器械治疗		
对于高血压的常规治疗，不推荐基于器械治疗，除非用于临床研究和 RCT 的目的，直到获得其安全性和有效性的进一步证据。	III	B
高血压患者 CVD 风险的管理		
对于尚未因明确的 CVD、肾病或糖尿病引起、已经存在高或极高风险的高血压患者，推荐用 SCORE 系统评估 CVD 风险。	I	B
对于存在高或极高心血管风险的患者，推荐使用他汀。	I	B
对于高血压患者的二级预防，推荐以小剂量阿司匹林抗血小板治疗。	I	A
对于没有 CVD 的高血压患者，不推荐用阿司匹林行一级预防。	III	A
不推荐对高血压患者常规进行基因筛查。	III	C

ABPM=动态血压监测；ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；ARB=血管紧张素受体阻滞剂；BMI=体质指数；BP=血压；CCB=钙通道阻滞剂；CVD=心血管病；HBPM=家庭血压监测；HMOD=高血压介导的器官损害；RAS=肾素血管紧张素系统；RCT=随机对照试验；SBP=收缩压；SCORE=系统性冠脉风险评估；SPC=单片固定复方制剂。

^c 对于 1 级高血压且风险低的患者，在药物治疗前，可行较长时间的生活方式干预，以明确这是否将使血压正常。单纯生活方式干预的持续时间取决于在 1 级范围内的血压水平（即单纯用生活方式干预达到血压控制的概率）和个体患者显著生活方式改变的机会。

^d 对于低风险患者，这个目标可用的证据太少。

^e 应当检查对药物的依从性。

参考文献

- 1 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 .
- 2 Ettehad D , Emdin CA , Kiran A , Anderson SG , Callender T , Emberson J , Chalmers J , Rodgers A , Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis . *Lancet*2016 ;387 :957 –967 .
- 3 Forouzanfar MH , Liu P , Roth GA , Ng M , Biryukov S , Marczak L , Alexander L , Estep K , Hassen Abate K , Akinyemiju TF , Ali R , Alvis-Guzman N , Azzopardi P , Banerjee A , Barnighausen T , Basu A , Bekele T , Bennett DA , Biadgilign S , Catala-Lopez F , Feigin VL , Fernandes JC , Fischer F , Gebru AA , Gona P , Gupta R , Hankey GJ , Jonas JB , Judd SE , Khang YH , Khosravi A , Kim YJ , Kimokoti RW , Kokubo Y , Kolte D , Lopez A , Lotufo PA , Malekzadeh R , Melaku YA , Mensah GA , Misganaw A , Mokdad AH , Moran AE , Nawaz H , Neal B , Ngalesoni FN , Ohkubo T , Pourmalek F , Rafay A , Rai RK , Rojas-Rueda D , Sampson UK , Santos IS , Sawhney M , Schutte AE , Sepanlou SG , Shifa GT , Shiue I , Tedla BA , Thrift AG , Tonelli M , Truelsen T , Tsilimparis N , Ukwaja KN , Uthman OA , Vasankari T , Venketasubramanian N , Vlassov VV , Vos T , Westerman R , Yan LL , Yano Y , Yonemoto N , Zaki ME , Murray CJ. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 . *JAMA*2017 ;317 :165 –182 .
- 4 Lewington S , Clarke R , Qizilbash N , Peto R , Collins R. 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 .
- 5 NCD Risk Factor Collaboration . Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants . *Lancet*2017 ;389 :37 –55 .
- 6 O'Donnell MJ , Chin SL , Rangarajan S , Xavier D , Liu L , Zhang H , Rao-Melacini P , Zhang X , Pais P , Agapay S , Lopez-Jaramillo P , Damasceno A , Langhorne P , McQueen MJ , Rosengren A , Dehghan M , Hankey GJ , Dans AL , Elsayed A , Avezum A , Mondo C , Diener HC , Ryglewicz D , Czlonkowska A , Pogosova N , Weimar C , Iqbal R , Diaz R , Yusuf K , Yusufali A , Oguz A , Wang X , Penaherrera E , Lanan F , Ogah OS , Ogunniyi A , Iversen HK , Malaga G , Rumboldt Z , Oveisgharan S , Al Hussain F , Magazi D , Nilanont Y , Ferguson J , Pare G , Yusuf S , INTERSTROKE Investigators . Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study . *Lancet*2016 ;388 :761 –775 .
- 7 Rapsomaniki E , Timmis A , George J , Pujades-Rodriguez M , Shah AD , Denaxas S , White IR , Caulfield MJ , Deanfield JE , Smeeth L , Williams B , Hingorani A , Hemingway H. 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 .
- 8 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 .
- 9 Tsai WC , Wu HY , Peng YS , Yang JY , Chen HY , Chiu YL , Hsu SP , Ko MJ , Pai MF , Tu YK , Hung KY , Chien KL. 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 .
- 10 Yusuf S , Hawken S , Ounpuu S , Dans T , Avezum A , Lanan F , McQueen M , Budaj A , Pais P , Varigos J , Lisheng L , INTERHEART Study Investigators . Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study . *Lancet*2004 ;364 :937 –952 .
- 11 Banegas JR , Lopez-Garcia E , Dallongeville J , Guallar E , Halcox JP , Borghi C , Masso-Gonzalez EL , Jimenez FJ , Perk J , Steg PG , De Backer G , Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*2011 ;32 :2143 –2152 .
- 12 Chow CK , Teo KK , Rangarajan S , Islam S , Gupta R , Avezum A , Bahonar A , Chifamba J , Dagenais G , Diaz R , Kazmi K , Lanan F , Wei L , Lopez Jaramillo P , Fanghong L , Ismail NH , Puoane T , Rosengren A , Szuba A , Temizhan A , Wielgosz A , Yusuf R , Yusufali A , McKee M , Liu L , Mony P , Yusuf S , PURE Study Investigators . Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries . *JAMA*2013 ;310 :959 –968 .
- 13 Falaschetti E , Mindell J , Knott C , Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to

- 2011 . *Lancet*2014 ;383 :1912 –1919 .
- 14 Tocci G , Rosei EA , Ambrosioni E , Borghi C , Ferri C , Ferrucci A , Mancia G , Morganti A , Pontremoli R , Trimarco B , Zanchetti A , Volpe M. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension . *J Hypertens*2012 ;30 :1065 –1074 .
- 15 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension . *J Hypertens*2003 ;21 :1011 –1053 .
- 16 Mancia G , De Backer G , Dominiczak A , Cifkova R , Fagard R , Germano G , Grassi G , Heagerty AM , Kjeldsen SE , Laurent S , Narkiewicz K , Ruilope L , Rynkiewicz A , Schmieder RE , Boudier HA , Zanchetti A , Vahanian A , Camm J , De Caterina R , Dean V , Dickstein K , Filippatos G , Funck-Brentano C , Hellemans I , Kristensen SD , McGregor K , Sechtem U , Silber S , Tendera M , Widimsky P , Zamorano JL , Erdine S , Kiowski W , Agabiti-Rosei E , Ambrosioni E , Lindholm LH , Viigimaa M , Adamopoulos S , Agabiti-Rosei E , Ambrosioni E , Bertomeu V , Clement D , Erdine S , Farsang C , Gaita D , Lip G , Mallion JM , Manolis AJ , Nilsson PM , O'Brien E , Ponikowski P , Redon J , Ruschitzka F , Tamargo J , van Zwieten P , Waeber B , Williams B. 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 .
- 17 Mancia G , Fagard R , Narkiewicz K , Redon J , Zanchetti A , Bohm M , Christiaens T , Cifkova R , De Backer G , Dominiczak A , Galderisi M , Grobbee DE , Jaarsma T , Kirchhof P , Kjeldsen SE , Laurent S , Manolis AJ , Nilsson PM , Ruilope LM , Schmieder RE , Sirnes PA , Sleight P , Viigimaa M , Waeber B , Zannad F , Redon J , Dominiczak A , Narkiewicz K , Nilsson PM , Burnier M , Viigimaa M , Ambrosioni E , Caulfield M , Coca A , Olsen MH , Schmieder RE , Tsioufis C , van de Borne P , Zamorano JL , Achenbach S , Baumgartner H , Bax JJ , Bueno H , Dean V , Deaton C , Erol C , Fagard R , Ferrari R , Hasdai D , Hoes AW , Kirchhof P , Knuuti J , Kolh P , Lancellotti P , Linhart A , Nihoyannopoulos P , Piepoli MF , Ponikowski P , Sirnes PA , Tamargo JL , Tendera M , Torbicki A , Wijns W , Windecker S , Clement DL , Coca A , Gillebert TC , Tendera M , Rosei EA , Ambrosioni E , Anker SD , Bauersachs J , Hiti J , Caulfield M , De Buyzere M , De Geest S , Derumeaux GA , Erdine S , Farsang C , Funck-Brentano C , Gerc V , Germano G , Gielen S , Haller H , Hoes AW , Jordan J , Kahan T , Komajda M , Lovic D , Mahrholdt H , Olsen MH , Ostergren J , Parati G , Perk J , Polonia J , Popescu BA , Reiner Z , Ryden L , Sirenko Y , Stanton A , Struijker-Boudier H , Tsioufis C , van de Borne P , Vlachopoulos C , Volpe M , Wood DA. 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) . *Eur Heart J*2013 ;34 :2159 –2219 .
- 18 Lurbe E , Agabiti-Rosei E , Cruickshank JK , Dominiczak A , Erdine S , Hirth A , Invitti C , Litwin M , Mancia G , Pall D , Rascher W , Redon J , Schaefer F , Seeman T , Sinha M , Stabouli S , Webb NJ , Wuhl E , Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents . *J Hypertens*2016 ;34 :1887 –1920 .
- 19 Kearney PM , Whelton M , Reynolds K , Muntner P , Whelton PK , He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data . *Lancet*2005 ;365 :217 –223 .
- 20 Lip GYH , Coca A , Kahan T , Boriani G , Manolis AS , Olsen MH , Oto A , Potpara TS , Steffel J , Marin F , de Oliveira Figueiredo MJ , de Simone G , Tzou WS , En Chiang C , Williams B. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE) . *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*2017 ;3 :235 –250 .
- 21 Gottesman RF , Albert MS , Alonso A , Coker LH , Coresh J , Davis SM , Deal JA , McKhann GM , Mosley TH , Sharrett AR , Schneider ALC , Windham BG , Wruck LM , Knopman DS. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort . *JAMA Neurol*2017 ;74 :1246 –1254 .
- 22 Rovio SP , Pahkala K , Nevalainen J , Juonala M , Salo P , Kahonen M , Hutri-Kahonen N , Lehtimäki T , Jokinen E , Laitinen T , Taittonen L , Tossavainen P , Viikari JSA , Rinne JO , Raitakari OT. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study . *J Am Coll Cardiol*2017 ;69 :2279 –2289 .
- 23 Vishram JK , Borglykke A , Andreasen AH , Jeppesen J , Ibsen H , Jorgensen T , Broda G , Palmieri L , Giampaoli S , Donfrancesco

- C , Kee F , Mancina G , Cesana G , Kuulasmaa K , Sans S , Olsen MH , MORGAM Project . Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project . *Hypertension*2012 ;60 :1117 –1123 .
- 24 Brown DW , Giles WH , Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study . *Am J Hypertens*2007 ;20 :338 –341 .
- 25 Lawes CM , Rodgers A , Bennett DA , Parag V , Suh I , Ueshima H , MacMahon S , Asia Pacific Cohort Studies Collaboration . Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region . *J Hypertens*2003 ;21 :707 –716 .
- 26 Franklin SS , Khan SA , Wong ND , Larson MG , Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study . *Circulation*1999 ;100 :354 –360 .
- 27 Williams B , Lindholm LH , Sever P. Systolic pressure is all that matters . *Lancet*2008 ;371 :2219 –2221 .
- 28 Domanski M , Mitchell G , Pfeffer M , Neaton JD , Norman J , Svendsen K , Grimm R , Cohen J , Stamler J , MRFIT Research Group . Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) . *JAMA*2002 ;287 :2677 –2683 .
- 29 Franklin SS , Lopez VA , Wong ND , Mitchell GF , Larson MG , Vasan RS , Levy D. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study . *Circulation*2009 ;119 :243 –250 .
- 30 Bhatt DL , Steg PG , Ohman EM , Hirsch AT , Ikeda Y , Mas JL , Goto S , Liao CS , Richard AJ , Rother J , Wilson PW , REACH Registry Investigators . International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis . *JAMA*2006 ;295 :180 –189 .
- 31 Mancina G , Facchetti R , Bombelli M , Polo Friz H , Grassi G , Giannattasio C , Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population . *Hypertension*2005 ;45 :1072 –1077 .
- 32 Berry JD , Dyer A , Cai X , Garside DB , Ning H , Thomas A , Greenland P , Van Horn L , Tracy RP , Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease . *N Engl J Med*2012 ;366 :321 –329 .
- 33 Aktas MK , Ozduran V , Pothier CE , Lang R , Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program . *JAMA*2004 ;292 :1462 –1468 .
- 34 Cooney MT , Dudina AL , Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians . *J Am Coll Cardiol*2009 ;54 :1209 –1227 .
- 35 Piepoli MF , Hoes AW , Agewall S , Albus C , Brotons C , Catapano AL , Cooney MT , Corra U , Cosyns B , Deaton C , Graham I , Hall MS , Hobbs FDR , Lochen ML , Lollgen H , Marques-Vidal P , Perk J , Prescott E , Redon J , Richter DJ , Sattar N , Smulders Y , Tiberi M , van der Worp HB , van Dis I , Verschuren WMM , Binno S , ESC Scientific Document Group . 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 .
- 36 Borghi C , Rosei EA , Bardin T , Dawson J , Dominiczak A , Kielstein JT , Manolis AJ , Perez-Ruiz F , Mancina G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease . *J Hypertens*2015 ;33 :1729 –1741; discussion 1741 .
- 37 van Dis I , Geleijnse JM , Boer JM , Kromhout D , Boshuizen H , Grobbee DE , van der Schouw YT , Verschuren WM. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands . *Eur J Prev Cardiol*2014 ;21 :377 –383 .
- 38 Cuspidi C , Ambrosioni E , Mancina G , Pessina AC , Trimarco B , Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey . *J Hypertens*2002 ;20 :1307 –1314 .
- 39 Roman MJ , Pickering TG , Schwartz JE , Pini R , Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy . *J Am Coll Cardiol*1995 ;25 :83 –90 .
- 40 Cuspidi C , Valerio C , Sala C , Esposito A , Masaidi M , Negri F , Zanchetti A , Mancina G. Prevalence and correlates of multiple

- organ damage in a never-treated hypertensive population: role of ambulatory blood pressure . *Blood Press Monit*2008 ;13 :7 –13 .
- 41 Pontremoli R , Ravera M , Bezante GP , Viazzi F , Nicoletta C , Berruti V , Leoncini G , Del Sette M , Brunelli C , Tomolillo C , Deferrari G. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria . *J Hypertens*1999 ;17 :993 –1000 .
- 42 Sehestedt T , Jeppesen J , Hansen TW , Wachtell K , Ibsen H , Torp-Pedersen C , Hildebrandt P , Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE . *Eur Heart J*2010 ;31 :883 –891 .
- 43 Perrone-Filardi P , Coca A , Galderisi M , Paolillo S , Alpendurada F , de Simone G , Donal E , Kahan T , Mancia G , Redon J , Schmieder R , Williams B , Agabiti-Rosei E. 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 .
- 44 Stergiou GS , Alpert B , Mieke S , Asmar R , Atkins N , Eckert S , Frick G , Friedman B , Grassl T , Ichikawa T , Ioannidis JP , Lacy P , McManus R , Murray A , Myers M , Palatini P , Parati G , Quinn D , Sarkis J , Shennan A , Usuda T , Wang J , Wu CO , O'Brien E. 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 .
- 45 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 .
- 46 Fagard RH , De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly . *Hypertension*2010 ;56 :56 –61 .
- 47 Julius S , Palatini P , Kjeldsen SE , Zanchetti A , Weber MA , McInnes GT , Brunner HR , Mancia G , Schork MA , Hua TA , Holzhauer B , Zappe D , Majahalme S , Jamerson K , Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension . *Am J Cardiol*2012 ;109 :685 –692 .
- 48 Myers MG. A short history of automated office blood pressure - 15 years to SPRINT . *J Clin Hypertens (Greenwich)*2016 ;18 :721 –724 .
- 49 Parati G , Pomidossi G , Casadei R , Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring . *Hypertension*1985 ;7 :597 –601 .
- 50 Myers MG , Godwin M , Dawes M , Kiss A , Tobe SW , Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution . *Hypertension*2010 ;55 :195 –200 .
- 51 SPRINT Research Group Wright JT Jr , Williamson JD , Whelton PK , Snyder JK , Sink KM , Rocco MV , Reboussin DM , Rahman M , Oparil S , Lewis CE , Kimmel PL , Johnson KC , Goff DC Jr , Fine LJ , Cutler JA , Cushman WC , Cheung AK , Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control . *N Engl J Med*2015 ;373 :2103 –2116 .
- 52 Filipovsky J , Seidlerova J , Kratochvil Z , Karnosova P , Hronova M , Mayer O Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients . *Blood Press*2016 ;25 :228 –234 .
- 53 Myers MG , Kaczorowski J , Dolovich L , Tu K , Paterson JM. Cardiovascular risk in hypertension in relation to achieved blood pressure using automated office blood pressure measurement . *Hypertension*2016 ;68 :866 –872 .
- 54 Parati G , Stergiou G , O'Brien E , Asmar R , Beilin L , Bilo G , Clement D , de la Sierra A , de Leeuw P , Dolan E , Fagard R , Graves J , Head GA , Imai Y , Kario K , Lurbe E , Mallion JM , Mancia G , Mengden T , Myers M , Ogedegbe G , Ohkubo T , Omboni S , Palatini P , Redon J , Ruilope LM , Shennan A , Staessen JA , vanMontfrans G , Verdecchia P , Waeber B , Wang J , Zanchetti A , Zhang Y , European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability . European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring . *J Hypertens*2014 ;32 :1359 –1366 .
- 55 Stergiou GS , Parati G , Vlachopoulos C , Achimastos A , Andreadis E , Asmar R , Avolio A , Benetos A , Bilo G , Boubouchairopoulou N , Boutouyrie P , Castiglioni P , de la Sierra A , Dolan E , Head G , Imai Y , Kario K , Kollias A , Kotsis V , Manios E , McManus R , Mengden T , Mihailidou A , Myers M , Niiranen T , Ochoa JE , Ohkubo T , Omboni S , Padfield P , Palatini P , Papaioannou T , Protogerou A , Redon J , Verdecchia P , Wang J , Zanchetti A , Mancia G , O'Brien E. Methodology and technology for peripheral

- and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability . *J Hypertens*2016 ;34 :1665 –1677 .
- 56 O'Brien E , Parati G , Stergiou G , Asmar R , Beilin L , Bilo G , Clement D , de la Sierra A , de Leeuw P , Dolan E , Fagard R , Graves J , Head GA , Imai Y , Kario K , Lurbe E , Mallion JM , Mancia G , Mengden T , Myers M , Ogedegbe G , Ohkubo T , Omboni S , Palatini P , Redon J , Ruilope LM , Shennan A , Staessen JA , vanMontfrans G , Verdecchia P , Waeber B , Wang J , Zanchetti A , Zhang Y , European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure M . European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring . *J Hypertens*2013 ;31 :1731 –1768 .
- 57 Parati G , Stergiou GS , Asmar R , Bilo G , de Leeuw P , Imai Y , Kario K , Lurbe E , Manolis A , Mengden T , O'Brien E , Ohkubo T , Padfield P , Palatini P , Pickering T , Redon J , Revera M , Ruilope LM , Shennan A , Staessen JA , Tisler A , Waeber B , Zanchetti A , Mancia G . European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring . *J Hypertens*2008 ;26 :1505 –1526 .
- 58 Bliziotis IA , Destounis A , Stergiou GS . Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis . *J Hypertens*2012 ;30 :1289 –1299 .
- 59 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 .
- 60 McManus RJ , Mant J , Bray EP , Holder R , Jones MI , Greenfield S , Kaambwa B , Banting M , Bryan S , Little P , Williams B , Hobbs FD . Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial . *Lancet*2010 ;376 :163 –172 .
- 61 McManus RJ , Mant J , Haque MS , Bray EP , Bryan S , Greenfield SM , Jones MI , Jowett S , Little P , Penaloza C , Schwartz C , Shackelford H , Shovelton C , Varghese J , Williams B , Hobbs FD , Gooding T , Morrey I , Fisher C , Buckley D . 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 .
- 62 Tucker KL , Sheppard JP , Stevens R , Bosworth HB , Bove A , Bray EP , Earle K , George J , Godwin M , Green BB , Hebert P , Hobbs FDR , Kantola I , Kerry SM , Leiva A , Magid DJ , Mant J , Margolis KL , McKinstry B , McLaughlin MA , Omboni S , Ogedegbe O , Parati G , Qamar N , Tabaei BP , Varis J , Verberk WJ , Wakefield BJ , McManus RJ . Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis . *PLoS Med*2017 ;14 :e1002389 .
- 63 Omboni S , Gazzola T , Carabelli G , Parati G . Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies . *J Hypertens*2013 ;31 :455 –467 ; discussion 467–458.
- 64 Parati G , Omboni S . Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update . *Blood Press Monit*2010 ;15 :285 –295 .
- 65 Gaborieau V , Delarche N , Gosse P . Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage . *J Hypertens*2008 ;26 :1919 –1927 .
- 66 Clement DL , De Buyzere ML , De Bacquer DA , de Leeuw PW , Duprez DA , Fagard RH , Gheeraert PJ , Missault LH , Braun JJ , Six RO , Van Der Niepen P , O'Brien E , Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators . Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension . *N Engl J Med*2003 ;348 :2407 –2415 .
- 67 Sega R , Facchetti R , Bombelli M , Cesana G , Corrao G , Grassi G , Mancia G . Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study . *Circulation*2005 ;111 :1777 –1783 .
- 68 Banegas JR , Ruilope LM , de la Sierra A , Vinyoles E , Gorostidi M , de la Cruz JJ , Ruiz-Hurtado G , Segura J , Rodriguez-Artalejo F , Williams B . Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality . *N Engl J Med*2018 ;378 :1509 –1520 .
- 69 Investigators ABC-H , Roush GC , Fagard RH , Salles GF , Pierdomenico SD , Reboldi G , Verdecchia P , Eguchi K , Kario K , Hoshida S , Polonia J , de la Sierra A , Hermida RC , Dolan E , Zamalloa H . Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time

- systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension . *J Hypertens*2014 ;32 :2332 –2340; discussion 2340 .
- 70 Fagard RH , Celis H , Thijs L , Staessen JA , Clement DL , De Buyzere ML , De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension . *Hypertension*2008 ;51 :55 –61 .
- 71 Parati G , Ochoa JE , Bilo G , Agarwal R , Covic A , Dekker FW , Fliser D , Heine GH , Jager KJ , Gargani L , Kanbay M , Mallamaci F , Massy Z , Ortiz A , Picano E , Rossignol P , Sarafidis P , Sicari R , Vanholder R , Wiecek A , London G , Zoccali C , European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association . Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles . *Hypertension*2016 ;67 :1102 –1110 .
- 72 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 .
- 73 Omboni S , Parati G , Palatini P , Vanasia A , Muiesan ML , Cuspidi C , Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation . *J Hypertens*1998 ;16 :733 –738 .
- 74 Mancia G , Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits . *Circ Res*2015 ;116 :1034 –1045 .
- 75 Salles GF , Reboli G , Fagard RH , Cardoso CR , Pierdomenico SD , Verdecchia P , Eguchi K , Kario K , Hoshida S , Polonia J , de la Sierra A , Hermida RC , Dolan E , O'Brien E , Roush GC ABC-H Investigators . 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*2016 ;67 :693 –700 .
- 76 Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future . *Hypertension*2012 ;60 :512 –517 .
- 77 Kario K , Pickering TG , Umeda Y , Hoshida S , Hoshida Y , Morinari M , Murata M , Kuroda T , Schwartz JE , Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study . *Circulation*2003 ;107 :1401 –1406 .
- 78 Parati G , Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens*2012 ;30 :472 –476 .
- 79 Kikuya M , Ohkubo T , Metoki H , Asayama K , Hara A , Obara T , Inoue R , Hoshi H , Hashimoto J , Totsune K , Satoh H , Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study . *Hypertension*2008 ;52 :1045 –1050 .
- 80 Mancia G , Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens*1996 ;14 :1049 –1052 .
- 81 Bobrie G , Clerson P , Menard J , Postel-Vinay N , Chatellier G , Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review . *J Hypertens*2008 ;26 :1715 –1725 .
- 82 Mancia G , Bombelli M , Cuspidi C , Facchetti R , Grassi G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument . *Hypertension*2017 ;70 :668 –675 .
- 83 Parati G , Omboni S , Staessen J , Thijs L , Fagard R , Ulian L , Mancia G. 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 .
- 84 Banegas JR , Ruilope LM , de la Sierra A , de la Cruz JJ , Gorostidi M , Segura J , Martell N , Garcia-Puig J , Deanfield J , Williams B. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension . *Eur Heart J*2014 ;35 :3304 –3312 .
- 85 Huang Y , Huang W , Mai W , Cai X , An D , Liu Z , Huang H , Zeng J , Hu Y , Xu D. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality . *J Hypertens*2017 ;35 :677 –688 .
- 86 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 .
- 87 Grassi G , Seravalle G , Trevano FQ , Dell'oro R , Bolla G , Cuspidi C , Arenare F , Mancia G. Neurogenic abnormalities in masked hypertension . *Hypertension*2007 ;50 :537 –542 .
- 88 Mancia G. Clinical significance of white-coat hypertension . *J Hypertens*2016 ;34 :623 –626 .

- 89 Mancia G. White-coat hypertension: growing evidence in favour of its adverse prognostic significance . *J Hypertens*2017 ;35 :710 – 712 .
- 90 Mancia G , Grassi G. The heterogeneous nature of white-coat hypertension . *J Am Coll Cardiol*2016 ;68 :2044 –2046 .
- 91 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*2017 ;70 :676 –682 .
- 92 Lurbe E , Torro I , Alvarez V , Nawrot T , Paya R , Redon J , Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth . *Hypertension*2005 ;45 :493 –498 .
- 93 Mancia G , Facchetti R , Bombelli M , Grassi G , Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure . *Hypertension*2006 ;47 :846 –853 .
- 94 Bobrie G , Chatellier G , Genes N , Clerson P , Vaur L , Vaisse B , Menard J , Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients . *JAMA*2004 ;291 :1342 –1349 .
- 95 Fagard RH , Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis . *J Hypertens*2007 ;25 :2193 –2198 .
- 96 Franklin SS , Thijs L , Li Y , Hansen TW , Boggia J , Liu Y , Asayama K , Bjorklund-Bodegard K , Ohkubo T , Jeppesen J , Torp-Pedersen C , Dolan E , Kuznetsova T , Stolarz-Skrzypek K , Tikhonoff V , Malyutina S , Casiglia E , Nikitin Y , Lind L , Sandoya E , Kawecka-Jaszcz K , Filipovsky J , Imai Y , Wang J , Ibsen H , O'Brien E , Staessen JA. Response to masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: attractive but questionable interpretations and response to Is masked hypertension related to diabetes mellitus? *Hypertension*2013 ;62 :e23 –e25 .
- 97 Lurbe E , Redon J , Kesani A , Pascual JM , Tacons J , Alvarez V , Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes . *New Engl J Med*2002 ;347 :797 –805 .
- 98 Lindholt JS , Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial . *Lancet*2017 ;390 :2256 –2265 .
- 99 Hodgkinson J , Mant J , Martin U , Guo B , Hobbs FD , Deeks JJ , Heneghan C , Roberts N , McManus RJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review . *BMJ*2011 ;342 :d3621 .
- 100 Vinyoles E , Felip A , Pujol E , de la Sierra A , Dura R , del Rey RH , Sobrino J , Gorostidi M , de la Figuera M , Segura J , Banegas JR , Ruilope LM. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension . *J Hypertens*2008 ;26 :438 –445 .
- 101 McManus RJ , Mant J. Do differences in blood pressure between arms matter? *Lancet*2012 ;379 :872 –873 .
- 102 McManus RJ , Mant J , Franssen M , Nickless A , Schwartz C , Hodgkinson J , Bradburn P , Farmer A , Grant S , Greenfield SM , Heneghan C , Jowett S , Martin U , Milner S , Monahan M , Mort S , Ogburn E , Perera-Salazar R , Shah SA , Yu LM , Tarassenko L , Hobbs FDR. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial . *Lancet*2018 ;391 :949 –959 .
- 103 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 .
- 104 Holmqvist L , Mortensen L , Kanckos C , Ljungman C , Mehlig K , Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension . *J Hum Hypertens*2012 ;26 :691 –695 .
- 105 Parati G , Agostoni P , Basnyat B , Bilo G , Brugger H , Coca A , Festi L , Giardini G , Lironcurti A , Luks AM , Maggiorini M , Modesti PA , Swenson ER , Williams B , Bartsch P , Torlasco C. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions . *Eur Heart J*2018 ;39 :1546 –1554 .
- 106 Picone DS , Schultz MG , Otahal P , Aakhus S , Al-Jumaily AM , Black JA , Bos WJ , Chambers JB , Chen CH , Cheng HM , Cremer A , Davies JE , Dwyer N , Gould BA , Hughes AD , Lacy PS , Laugesen E , Liang F , Melamed R , Muecke S , Ohte N , Okada S , Omboni S , Ott C , Peng X , Pereira T , Pucci G , Rajani R , Roberts-Thomson P , Rossen NB , Sueta D , Sinha MD , Schmieder RE , Smulyan H , Srikanth VK , Stewart R , Stouffer GA , Takazawa K , Wang J , Westerhof BE , Weber F , Weber T , Williams B , Yamada H , Yamamoto E , Sharman JE. Accuracy of cuff-measured blood pressure: systematic reviews and meta-

- analyses . *J Am Coll Cardiol*2017 ;70 :572 –586 .
- 107 Herbert A , Cruickshank JK , Laurent S , Boutouyrie P. 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 .
- 108 Williams B , Lacy PS , Thom SM , Cruickshank K , Stanton A , Collier D , Hughes AD , Thurston H , O'Rourke M , CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee . Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study . *Circulation*2006 ;113 :1213 –1225 .
- 109 Vlachopoulos C , Aznaouridis K , O'Rourke MF , Safar ME , Baou K , Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis . *Eur Heart J*2010 ;31 :1865 –1871 .
- 110 Lurbe E , Redon J. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: con side of the argument . *Hypertension*2016 ;68 :276 –280 .
- 111 McEniery CM , Franklin SS , Cockcroft JR , Wilkinson IB. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: pro side of the argument . *Hypertension*2016 ;68 :269 –275 .
- 112 Devereux RB , Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events . *Circulation*1993 ;88 :1444 –1455 .
- 113 Cordero A , Morillas P , Bertomeu-Gonzalez V , Quiles J , Mazon P , Guindo J , Soria F , Llacer A , Lekuona I , Gonzalez-Juanatey JR , Bertomeu V , Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome Investigators . Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension . *J Hum Hypertens*2011 ;25 :600 –607 .
- 114 Greve SV , Blicher MK , Sehested T , Gram-Kampmann EM , Rasmussen S , Vishram JK , Olsen MH. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries . *J Hypertens*2015 ;33 :1563 –1570 .
- 115 de Simone G , Devereux RB , Izzo R , Girfoglio D , Lee ET , Howard BV , Roman MJ. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study . *J Am Heart Assoc*2013 ;2 :e000144 .
- 116 Lonnebakken MT , Izzo R , Mancusi C , Gerds E , Losi MA , Cancelliello G , Giugliano G , De Luca N , Trimarco B , de Simone G. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network) . *J Am Heart Assoc*2017 ;6 :e004152 .
- 117 Volpe M , Battistoni A , Tocci G , Rosei EA , Catapano AL , Coppo R , del Prato S , Gentile S , Mannarino E , Novo S , Prisco D , Mancina G. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers . *J Hypertens*2012 ;30 :1056 –1064 .
- 118 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 .
- 119 Pahor M , Guralnik JM , Ambrosius WT , Blair S , Bonds DE , Church TS , Espeland MA , Fielding RA , Gill TM , Groessl EJ , King AC , Kritchevsky SB , Manini TM , McDermott MM , Miller ME , Newman AB , Rejeski WJ , Sink KM , Williamson JD. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial . *JAMA*2014 ;311 :2387 –2396 .
- 120 Lehtonen AO , Puukka P , Varis J , Porthan K , Tikkanen JT , Nieminen MS , Huikuri HV , Anttila I , Nikus K , Kahonen M , Jula A , Niiranen TJ. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals . *J Hypertens*2016 ;34 :959 –966 .
- 121 Okin PM , Devereux RB , Jern S , Kjeldsen SE , Julius S , Nieminen MS , Snapinn S , Harris KE , Aurup P , Edelman JM , Wedel H , Lindholm LH , Dahlöf B , LIFE Study Investigators . Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events . *JAMA*2004 ;292 :2343 –2349 .
- 122 Okin PM , Oikarinen L , Viitasalo M , Toivonen L , Kjeldsen SE , Nieminen MS , Edelman JM , Dahlöf B , Devereux RB , LIFE Study Investigators . 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 .
- 123 de Simone G , Izzo R , Chinali M , De Marco M , Casalnuovo G , Rozza F , Girefoglio D , Iovino GL , Trimarco B , De Luca N . Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension*2010 ;56 :99 –104 .
- 124 Bombelli M , Facchetti R , Cuspidi C , Villa P , Dozio D , Brambilla G , Grassi G , Mancia G . Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study . *Hypertension*2014 ;64 :1205 –1211 .
- 125 Devereux RB , Wachtell K , Gerds E , Boman K , Nieminen MS , Papademetriou V , Rokkedal J , Harris K , Aurup P , Dahlöf B . Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension . *JAMA*2004 ;292 :2350 –2356 .
- 126 de Simone G , Izzo R , Aurigemma GP , De Marco M , Rozza F , Trimarco V , Stabile E , De Luca N , Trimarco B . Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities . *J Hypertens*2015 ;33 :745 –754; discussion 754 .
- 127 Marwick TH , Gillebert TC , Aurigemma G , Chirinos J , Derumeaux G , Galderisi M , Gottdiener J , Haluska B , Ofili E , Segers P , Senior R , Tapp RJ , Zamorano JL . 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) . *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*2015 ;16 :577 –605 .
- 128 Gerds E , Wachtell K , Omvik P , Otterstad JE , Oikarinen L , Boman K , Dahlöf B , Devereux RB . Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial . *Hypertension*2007 ;49 :311 –316 .
- 129 Muiesan ML , Salvetti M , Monteduro C , Bonzi B , Paini A , Viola S , Poisa P , Rizzoni D , Castellano M , Agabiti-Rosei E . Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients . *Hypertension*2004 ;43 :731 –738 .
- 130 Takeuchi M , Nishikage T , Mor-Avi V , Sugeng L , Weinert L , Nakai H , Salgo IS , Gerard O , Lang RM . Measurement of left ventricular mass by real-time three-dimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with two-dimensional and m-mode measurements . *J Am Soc Echocardiogr*2008 ;21 :1001 –1005 .
- 131 Stanton T , Jenkins C , Haluska BA , Marwick TH . Association of outcome with left ventricular parameters measured by two-dimensional and three-dimensional echocardiography in patients at high cardiovascular risk . *J Am Soc Echocardiogr*2014 ;27 :65 –73 .
- 132 Codella NC , Lee HY , Fieno DS , Chen DW , Hurtado-Rua S , Kochar M , Finn JP , Judd R , Goyal P , Schenendorf J , Cham MD , Devereux RB , Prince M , Wang Y , Weinsaft JW . Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm . *Circ Cardiovasc Imaging*2012 ;5 :137 –146 .
- 133 Weinsaft JW , Cham MD , Janik M , Min JK , Henschke CI , Yankelevitz DF , Devereux RB . Left ventricular papillary muscles and trabeculae are significant determinants of cardiac MRI volumetric measurements: effects on clinical standards in patients with advanced systolic dysfunction . *Int J Cardiol*2008 ;126 :359 –365 .
- 134 Perrone-Filardi P , Coca A , Galderisi M , Paolillo S , Alpendurada F , de Simone G , Donal E , Kahan T , Mancia G , Redon J , Schmieder R , Williams B , Agabiti-Rosei E . Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH) . *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*2017 ;18 :945 –960 .
- 135 de Simone G , Kitzman DW , Chinali M , Oberman A , Hopkins PN , Rao DC , Arnett DK , Devereux RB . Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study . *Eur Heart J*2005 ;26 :1039 –1045 .
- 136 Ponikowski P , Voors AA , Anker SD , Bueno H , Cleland JGF , Coats AJS , Falk V , Gonzalez-Juanatey JR , Harjola VP , Jankowska EA , Jessup M , Linde C , Nihoyannopoulos P , Parissis JT , Pieske B , Riley JP , Rosano GMC , Ruilope LM , Ruschitzka F , Rutten FH , van der Meer P . 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special

- contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC . *Eur Heart J*2016 ;37 :2129 –2200 .
- 137 Yaghi S , Moon YP , Mora-McLaughlin C , Willey JZ , Cheung K , Di Tullio MR , Homma S , Kamel H , Sacco RL , Elkind MS. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study . *Stroke*2015 ;46 :1488 –1493 .
- 138 Losi MA , Izzo R , De Marco M , Canciello G , Rapacciuolo A , Trimarco V , Stabile E , Rozza F , Esposito G , De Luca N , de Simone G , Trimarco B. Cardiovascular ultrasound exploration contributes to predict incident atrial fibrillation in arterial hypertension: the Campania Salute Network . *Int J Cardiol*2015 ;199 :290 –295 .
- 139 Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk . *J Am Coll Cardiol*2003 ;42 :1206 –1207 .
- 140 Kuznetsova T , Haddad F , Tikhonoff V , Kloch-Badelek M , Ryabikov A , Knez J , Malyutina S , Stolarz-Skrzypek K , Thijs L , Schnitger I , Wu JC , Casiglia E , Narkiewicz K , Kawecka-Jaszcz K , Staessen JA , European Project On Genes in Hypertension Investigators . Impact and pitfalls of scaling of left ventricular and atrial structure in population-based studies . *J Hypertens*2016 ;34 :1186 –1194 .
- 141 Evangelista A , Flachskampf FA , Erbel R , Antonini-Canterin F , Vlachopoulos C , Rocchi G , Sicari R , Nihoyannopoulos P , Zamorano J , European Association of Echocardiography, Document Reviewers: Pepi M, Breithardt OA, Plonska-Gosciniak E . Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice . *Eur J Echocardiogr*2010 ;11 :645 –658 .
- 142 Nambi V , Chambless L , Folsom AR , He M , Hu Y , Mosley T , Volcik K , Boerwinkle E , Ballantyne CM. 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 .
- 143 Vlachopoulos C , Xaplanteris P , Aboyans V , Brodmann M , Cifkova R , Cosentino F , De Carlo M , Gallino A , Landmesser U , Laurent S , Lekakis J , Mikhailidis DP , Naka KK , Protogerou AD , Rizzoni D , Schmidt-Trucksass A , Van Bortel L , Weber T , Yamashina A , Zimlichman R , Boutouyrie P , Cockcroft J , O'Rourke M , Park JB , Schillaci G , Silleesen H , Townsend RR. 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 .
- 144 Touboul PJ , Hennerici MG , Meairs S , Adams H , Amarenco P , Desvarieux M , Ebrahim S , Fatar M , Hernandez Hernandez R , Kownator S , Prati P , Rundek T , Taylor A , Bornstein N , Csiba L , Vicaute E , Woo KS , Zannad F , Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference . Mannheim intima-media thickness consensus . *Cerebrovasc Dis*2004 ;18 :346 –349 .
- 145 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 .
- 146 Zanchetti A , Hennig M , Hollweck R , Bond G , Tang R , Cuspidi C , Parati G , Facchetti R , Mancia G. 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 .
- 147 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 .
- 148 Laurent S , Cockcroft J , Van Bortel L , Boutouyrie P , Giannattasio C , Hayoz D , Pannier B , Vlachopoulos C , Wilkinson I , Struijker-Boudier H , European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries . Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications . *Eur Heart J*2006 ;27 :2588 –2605 .
- 149 Van Bortel LM , Laurent S , Boutouyrie P , Chowienczyk P , Cruickshank JK , De Backer T , Filipovsky J , Huybrechts S , Mattace-Raso FU , Protogerou AD , Schillaci G , Segers P , Vermeersch S , Weber T , Artery Society, European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function, European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries . Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity . *J Hypertens*2012 ;30 :445 –448 .
- 150 Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration . 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 .
- 151 Ben-Shlomo Y , Spears M , Boustred C , May M , Anderson SG , Benjamin EJ , Boutouyrie P , Cameron J , Chen CH , Cruickshank JK , Hwang SJ , Lakatta EG , Laurent S , Maldonado J , Mitchell GF , Najjar SS , Newman AB , Ohishi M , Pannier B , Pereira T , Vasani RS , Shokawa T , Sutton-Tyrell K , Verbeke F , Wang KL , Webb DJ , Willum Hansen T , Zoungas S , McEniery CM , Cockcroft JR , Wilkinson IB. 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 .
- 152 Feringa HH , Bax JJ , van Waning VH , Boersma E , Elhendy A , Schouten O , Tangelder MJ , van Sambeek MH , van den Meiracker AH , Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index . *Arch Intern Med*2006 ;166 :529 –535 .
- 153 Fowkes FG , Murray GD , Butcher I , Heald CL , Lee RJ , Chambless LE , Folsom AR , Hirsch AT , Dramaix M , deBacker G , Wautrecht JC , Kornitzer M , Newman AB , Cushman M , Sutton Tyrrell K , Fowkes FG , Lee AJ , Price JF , d'Agostino RB , Murabito JM , Norman PE , Jamrozik K , Curb JD , Masaki KH , Rodriguez BL , Dekker JM , Bouter LM , Heine RJ , Nijpels G , Stehouwer CD , Ferrucci L , McDermott MM , Stoffers HE , Hooi JD , Knottnerus JA , Ogren M , Hedblad B , Witteman JC , Breteler MM , Hunink MG , Hofman A , Criqui MH , Langer RD , Fronck A , Hiatt WR , Hamman R , Resnick HE , Guralnik J , McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis . *JAMA*2008 ;300 :197 – 208 .
- 154 De Buyzere ML , Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease . *Prog Cardiovasc Dis*2008 ;50 :238 – 263 .
- 155 Clase CM , Barzilay J , Gao P , Smyth A , Schmieder RE , Tobe S , Teo KK , Yusuf S , Mann JF. 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 .
- 156 Schmidt M , Mansfield KE , Bhaskaran K , Nitsch D , Sørensen HT , Smeeth L , Tomlinson LA. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study . *BMJ*2017 ;356 :j791 .
- 157 Levey AS , Stevens LA , Schmid CH , Zhang YL , Castro AF III , Feldman HI , Kusek JW , Eggers P , Van Lente F , Greene T , Coresh J , Ckd EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate . *Ann Intern Med*2009 ;150 :604 –612 .
- 158 Gerstein HC , Mann JF , Yi Q , Zinman B , Dinneen SF , Hoogwerf B , Halle JP , Young J , Rashkow A , Joyce C , Nawaz S , Yusuf S , HOPE Study Investigators . Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals . *JAMA*2001 ;286 :421 –426 .
- 159 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group . KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease . *Kidney Int*2013 ;3 :1 –150 .
- 160 McTaggart MP , Newall RG , Hirst JA , Bankhead CR , Lamb EJ , Roberts NW , Price CP. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis . *Ann Intern Med*2014 ;160 :550 –557 .
- 161 Breslin DJ , Gifford RW Jr , Fairbairn JF II , Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension . *JAMA*1966 ;195 :335 –338 .
- 162 Frant R , Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases . *Arch Intern Med (Chic)*1950 ;85 :727 –750 .
- 163 Sairenchi T , Iso H , Yamagishi K , Irie F , Okubo Y , Gunji J , Muto T , Ota H. 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 .
- 164 Dimmitt SB , West JN , Eames SM , Gibson JM , Gosling P , Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension . *Lancet*1989 ;1 :1103 –1106 .
- 165 Muesan ML , Salvetti M , Di Castelnuovo A , Paini A , Assanelli D , Costanzo S , Badilini F , Vaglio M , Donati MB , Agabiti Rosei E , de Gaetano G , Iacoviello L , Moli sani Study Investigators. Obesity and ECG left ventricular hypertrophy . *J Hypertens*2017 ;35 :162 –169 .
- 166 Longstreth WT Jr , Manolio TA , Arnold A , Burke GL , Bryan N , Jungreis CA , Enright PL , O'Leary D , Fried L. Clinical correlates

- of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study . *Stroke* 1996 ;27 :1274 –1282 .
- 167 Vermeer SE , Longstreth WT Jr , Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review . *Lancet Neurol* 2007 ;6 :611 –619 .
- 168 Iadecola C , Yaffe K , Biller J , Bratzke LC , Faraci FM , Gorelick PB , Gulati M , Kamel H , Knopman DS , Launer LJ , Saczynski JS , Seshadri S , Zeki Al Hazzouri A , American Heart Association Council on Hypertension, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Stroke Council . Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association . *Hypertension* 2016 ;68 :e67 –e94 .
- 169 Kearney-Schwartz A , Rossignol P , Bracard S , Felblinger J , Fay R , Boivin JM , Lecompte T , Lacolley P , Benetos A , Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints . *Stroke* 2009 ;40 :1229 –1236 .
- 170 Tsoi KK , Chan JY , Hirai HW , Wong SY , Kwok TC. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis . *JAMA Intern Med* 2015 ;175 :1450 –1458 .
- 171 Kato Y , Suzuki S , Uejima T , Semba H , Yamashita T. Variable prognostic value of blood pressure response to exercise . *J Cardiol* 2018 ;71 :31 –35 .
- 172 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 .
- 173 Fagard RH , Celis H , Thijs L , Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies . *Hypertension* 2009 ;54 :1084 –1091 .
- 174 Ibsen H , Olsen MH , Wachtell K , Borch-Johnsen K , Lindholm LH , Mogensen CE , Dahlöf B , Devereux RB , de Faire U , Fyhrquist F , Julius S , Kjeldsen SE , Lederballe-Pedersen O , Nieminen MS , Omvik P , Oparil S , Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study . *Hypertension* 2005 ;45 :198 –202 .
- 175 Bakris GL , Sarafidis PA , Weir MR , Dahlöf B , Pitt B , Jamerson K , Velazquez EJ , Staikos-Byrne L , Kelly RY , Shi V , Chiang YT , Weber MA , ACCOMPLISH Trial Investigators . Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial . *Lancet* 2010 ;375 :1173 –1181 .
- 176 Haller H , Ito S , Izzo JL Jr , Januszewicz A , Katayama S , Menne J , Mimran A , Rabelink TJ , Ritz E , Ruilope LM , Rump LC , Viberti G. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes . *N Engl J Med* 2011 ;364 :907 – 917 .
- 177 Holtkamp FA , de Zeeuw D , de Graeff PA , Laverman GD , Berl T , Remuzzi G , Packham D , Lewis JB , Parving HH , Lambers Heerspink HJ. 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 .
- 178 Inker LA , Levey AS , Pandya K , Stoycheff N , Okparavero A , Greene T. 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 .
- 179 de Galan BE , Perkovic V , Ninomiya T , Pillai A , Patel A , Cass A , Neal B , Poulter N , Harrap S , Mogensen CE , Cooper M , Marre M , Williams B , Hamet P , Mancia G , Woodward M , Glasziou P , Grobbee DE , MacMahon S , Chalmers J. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes . *J Am Soc Nephrol* 2009 ;20 :883 –892 .
- 180 Ninomiya T , Perkovic V , de Galan BE , Zoungas S , Pillai A , Jardine M , Patel A , Cass A , Neal B , Poulter N , Mogensen CE , Cooper M , Marre M , Williams B , Hamet P , Mancia G , Woodward M , MacMahon S , Chalmers J , ADVANCE Collaborative Group . Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes . *J Am Soc Nephrol* 2009 ;20 :1813 –1821 .
- 181 Chowdhury EK , Langham RG , Ademi Z , Owen A , Krum H , Wing LM , Nelson MR , Reid CM. Rate of change in renal function and mortality in elderly treated hypertensive patients . *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ;10 :1154 –1161 .

- 182 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 .
- 183 Costanzo P , Perrone-Filardi P , Vassallo E , Paolillo S , Cesarano P , Brevetti G , Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials . *J Am Coll Cardiol*2010 ;56 :2006 – 2020 .
- 184 Wang JG , Staessen JA , Li Y , Van Bortel LM , Nawrot T , Fagard R , Messerli FH , Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials . *Stroke*2006 ;37 :1933 –1940 .
- 185 Izzo R , Losi MA , Stabile E , Lonnebakken MT , Canciello G , Esposito G , Barbato E , De Luca N , Trimarco B , de Simone G. Development of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive outpatients: the Campania Salute Network . *Hypertension*2017 ;69 :136 –142 .
- 186 Schmieder RE , Mann JF , Schumacher H , Gao P , Mancia G , Weber MA , McQueen M , Koon T , Yusuf S ONTARGET Investigators . Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease . *J Am Soc Nephrol*2011 ;22 :1353 – 1364 .
- 187 Verdecchia P , Dagenais G , Healey J , Gao P , Dans AL , Chazova I , Binbrek AS , Iacobellis G , Ferreira R , Holwerda N , Karatzas N , Keltai M , Mancia G , Sleight P , Teo K , Yusuf S. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease studies . *J Hypertens*2012 ;30 :1004 –1014 .
- 188 Criqui MH , Ninomiya JK , Wingard DL , Ji M , Fronck A. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality . *J Am Coll Cardiol*2008 ;52 :1736 –1742 .
- 189 Laurent S , Boutouyrie P , Asmar R , Gautier I , Laloux B , Guize L , Ducimetiere P , Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients . *Hypertension*2001 ;37 :1236 –1241 .
- 190 Aboyans V , Ricco JB , Bartelink MEL , Bjorck M , Brodmann M , Cohnert T , Collet JP , Czerny M , De Carlo M , Debus S , Espinola-Klein C , Kahan T , Kownator S , Mazzolai L , Naylor AR , Roffi M , Rother J , Sprynger M , Tendera M , Tepe G , Venermo M , Vlachopoulos C , Desormais I. 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 arteries. Endorsed 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*2017 ;39 :763 –816 .
- 191 Fagard R , Brguljan J , Staessen J , Thijs L , Derom C , Thomis M , Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins . *Hypertension*1995 ;26 :919 –924 .
- 192 Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research . *Hypertension*2001 ;37 :350 –356 .
- 193 Warren HR , Evangelou E , Cabrera CP , Gao H , Ren M , Mifsud B , Ntalla I , Surendran P , Liu C , Cook JP , Kraja AT , Drenos F , Loh M , Verweij N , Marten J , Karaman I , Lepe MP , O'Reilly PF , Knight J , Snieder H , Kato N , He J , Tai ES , Said MA , Porteous D , Alver M , Poulter N , Farrall M , Gansevoort RT , Padmanabhan S , Magi R , Stanton A , Connell J , Bakker SJ , Metspalu A , Shields DC , Thom S , Brown M , Sever P , Esko T , Hayward C , van der Harst P , Saleheen D , Chowdhury R , Chambers JC , Chasman DI , Chakravarti A , Newton-Cheh C , Lindgren CM , Levy D , Kooner JS , Keavney B , Tomaszewski M , Samani NJ , Howson JM , Tobin MD , Munroe PB , Ehret GB , Wain LV , International Consortium of Blood Pressure 1000G Analyses, Bios Consortium, Lifelines Cohort Study, Understanding Society Scientific Group, CHD Exome+ Consortium, ExomeBP Consortium, T2D Genes Consortium, GoT2DGenes Consortium, Cohorts for Heart and Ageing Research in Genome Epidemiology (CHARGE), Consortium BE, International Genomics of Blood Pressure Consortium, Group UBCCBW . Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk . *Nat Genet*2017 ;49 :403 –415 .
- 194 Burrello J , Monticone S , Buffolo F , Tetti M , Veglio F , Williams TA , Mulatero P. Is there a role for genomics in the management of hypertension? *Int J Mol Sci*2017 ;18 :1131 .

- 195 Dominiczak A , Delles C , Padmanabhan S. Genomics and precision medicine for clinicians and scientists in hypertension . *Hypertension*2017 ;69 :e10 –e13 .
- 196 Zennaro MC , Boulkroun S , Fernandes-Rosa F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism . *J Endocrinol*2015 ;224 :R63 –R77 .
- 197 Favier J , Amar L , Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine . *Nat Rev Endocrinol*2015 ;11 :101 –111 .
- 198 Lenders JW , Duh QY , Eisenhofer G , Gimenez-Roqueplo AP , Grebe SK , Murad MH , Naruse M , Pacak K , Young WF Jr , Endocrine Society . Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline . *J Clin Endocrinol Metab*2014 ;99 :1915 –1942 .
- 199 in PPGL Study Group NGS , Toledo RA , Burnichon N , Cascon A , Benn DE , Bayley JP , Welander J , Tops CM , Firth H , Dwight T , Ercolino T , Mannelli M , Opocher G , Clifton-Bligh R , Gimm O , Maher ER , Robledo M , Gimenez-Roqueplo AP , Dahia PL. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas . *Nat Rev Endocrinol*2017 ;13 :233 –247 .
- 200 Plouin PF , Amar L , Dekkers OM , Fassnacht M , Gimenez-Roqueplo AP , Lenders JW , Lussey-Lepoutre C , Steichen O , Guideline Working Group . European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma . *Eur J Endocrinol*2016 ;174 :G1 –G10 .
- 201 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 .
- 202 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 .
- 203 Lv J , Ehteshami P , Sarnak MJ , Tighiouart H , Jun M , Ninomiya T , Foote C , Rodgers A , Zhang H , Wang H , Strippoli GF , Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis . *CMAJ*2013 ;185 :949 –957 .
- 204 Chalmers J , Woodward M , Borghi C , Manolis A , Mancia G. Strategies to meet the need for long-term data . *J Hypertens*2016 ;34 :1473 –1479 .
- 205 Cirillo M , Terradura-Vagnarelli O , Mancini M , Menotti A , Zanchetti A , Laurenzi M. Cohort profile: the Gubbio Population Study . *Int J Epidemiol*2014 ;43 :713 –720 .
- 206 Sytkowski PA , D'Agostino RB , Belanger AJ , Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990 . *Circulation*1996 ;93 :697 –703 .
- 207 Zoungas S , Chalmers J , Neal B , Billot L , Li Q , Hirakawa Y , Arima H , Monaghan H , Joshi R , Colagiuri S , Cooper ME , Glasziou P , Grobbee D , Hamet P , Harrap S , Heller S , Lisheng L , Mancia G , Marre M , Matthews DR , Mogensen CE , Perkovic V , Poulter N , Rodgers A , Williams B , MacMahon S , Patel A , Woodward M. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes . *N Engl J Med*2014 ;371 :1392 –1406 .
- 208 Kjeldsen S , Feldman RD , Lisheng L , Mourad JJ , Chiang CE , Zhang W , Wu Z , Li W , Williams B. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations . *Drugs*2014 ;74 :2033 –2051 .
- 209 Diao D , Wright JM , Cundiff DK , Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension . *Cochrane Database Syst Rev*2012 ;8 :CD006742.
- 210 Zanchetti A , Grassi G , Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal . *J Hypertens*2009 ;27 :923 –934 .
- 211 Sundstrom J , Arima H , Jackson R , Turnbull F , Rahimi K , Chalmers J , Woodward M , Neal B , Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration . Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis . *Ann Intern Med*2015 ;162 :184 –191 .
- 212 Lonn EM , Bosch J , Lopez-Jaramillo P , Zhu J , Liu L , Pais P , Diaz R , Xavier D , Sliwa K , Dans A , Avezum A , Piegas LS , Keltai K , Keltai M , Chazova I , Peters RJ , Held C , Yusuf K , Lewis BS , Jansky P , Parkhomenko A , Khunti K , Toff WD , Reid

- CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016 ;374 :2009–2020.
- 213 Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, Narkiewicz K, McCormack T, Banya W, Fletcher A, Bulpitt C, HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014 ;32 :1478–1487.
- 214 Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A, Redon J, Grodzicki T, Dominiczak A, Strandberg T, Mancia G. 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* 2016 ;67 :820–825.
- 215 Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM, SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016 ;315 :2673–2682.
- 216 Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? *J Hypertens* 2014 ;32 :1400–1401.
- 217 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.
- 218 Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, Baigent C, Emberson J, Rahimi K, MacMahon S, Patel A, Perkovic V, Turnbull F, Neal B. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014 ;384 :591–598.
- 219 Lim GB. Hypertension: low sodium and DASH diet to lower blood pressure. *Nat Rev Cardiol* 2018 ;15 :68.
- 220 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 ;358 :1887–1898.
- 221 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009 ;27 :2121–2158.
- 222 Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017 ;389 :2226–2237.
- 223 Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, Messerli FH, Mancia G, Holzhauer B, Hua TA, Zappe D, Zanchetti A, Weber MA, Julius S. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press* 2016 ;25 :83–92.
- 224 Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, Holzhauer B, Hua TA, Zanchetti A, Julius S, Weber MA. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J* 2016 ;37 :955–964.
- 225 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* 2016 ;67 :808–812.
- 226 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.
- 227 Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs.

- discontinuations because of adverse drug events - meta-analyses of randomized trials . *J Hypertens*2016 ;34 :1451 –1463 .
- 228 Tarnow L , Rossing P , Jensen C , Hansen BV , Parving HH. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy . *Diabetes Care*2000 ;23 :1725 –1730 .
- 229 Patel A ADVANCE Collaborative Group MacMahon S , Chalmers J , Neal B , Woodward M , Billot L , Harrap S , Poulter N , Marre M , Cooper M , Glasziou P , Grobbee DE , Hamet P , Heller S , Liu LS , Mancia G , Mogensen CE , Pan CY , Rodgers A , Williams B. 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 .
- 230 Cushman WC , Evans GW , Byington RP , Goff DC Jr , Grimm RH Jr , Cutler JA , Simons-Morton DG , Basile JN , Corson MA , Probstfield JL , Katz L , Peterson KA , Friedewald WT , Buse JB , Bigger JT , Gerstein HC , Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus . *N Engl J Med*2010 ;362 :1575 –1585 .
- 231 Brunstrom 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 .
- 232 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 , 9 p following 2810.
- 233 Black HR , Elliott WJ , Grandits G , Grambsch P , Lucente T , White WB , Neaton JD , Grimm RH Jr , Hansson L , Lacourciere Y , Muller J , Sleight P , Weber MA , Williams G , Wittes J , Zanchetti A , Anders RJ , CONVINCe Research Group . Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial . *JAMA*2003 ;289 :2073 –2082 .
- 234 Steptoe A , Breeze E , Banks J , Nazroo J. Cohort profile: the English longitudinal study of ageing . *Int J Epidemiol*2013 ;42 :1640 –1648 .
- 235 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 .
- 236 Margolis KL , O'Connor PJ , Morgan TM , Buse JB , Cohen RM , Cushman WC , Cutler JA , Evans GW , Gerstein HC , Grimm RH Jr , Lipkin EW , Narayan KM , Riddle MC Jr , Sood A , Goff DC Jr. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial . *Diabetes Care*2014 ;37 :1721 –1728 .
- 237 Hansson L , Zanchetti A , Carruthers SG , Dahlof B , Elmfeldt D , Julius S , Menard J , Rahn KH , Wedel H , Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group . *Lancet*1998 ;351 :1755 –1762 .
- 238 UK Prospective Diabetes Study Group . Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 . *BMJ*1998 ;317 :703 –713 .
- 239 Mancia G , Messerli F , Bakris G , Zhou Q , Champion A , Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study . *Hypertension*2007 ;50 :299 –305 .
- 240 Rothwell PM , Howard SC , Dolan E , O'Brien E , Dobson JE , Dahlof B , Sever PS , Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension . *Lancet*2010 ;375 :895 –905 .
- 241 Mancia G , Schumacher H , Bohm M , Redon J , Schmieder RE , Verdecchia P , Sleight P , Teo K , Yusuf S. Relative and combined prognostic importance of on-treatment mean and visit-to-visit blood pressure variability in ONTARGET and TRANSCEND patients . *Hypertension*2017 ;70 :938 –948 .
- 242 Parati G , Ochoa JE , Bilo G , Zanchetti A. SPRINT blood pressure: sprinting back to Smirk's basal blood pressure? *Hypertension*2017 ;69 :15 –19 .
- 243 Mancia G , Parati G , Bilo G , Gao P , Fagard R , Redon J , Czuriga I , Polak M , Ribeiro JM , Sanchez R , Trimarco B , Verdecchia P , van Mieghem W , Teo K , Sleight P , Yusuf S. Ambulatory blood pressure values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) . *Hypertension*2012 ;60 :1400 –1406 .
- 244 Odden MC , McClure LA , Sawaya BP , White CL , Peralta CA , Field TS , Hart RG , Benavente OR , Pergola PE. Achieved blood

- pressure and outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial . *Hypertension*2016 ;67 :63 –69 .
- 245 Stevens VJ , Obarzanek E , Cook NR , Lee IM , Appel LJ , Smith West D , Milas NC , Mattfeldt Beman M , Belden L , Bragg C , Millstone M , Raczynski J , Brewer A , Singh B , Cohen J , Trials for the Hypertension Prevention Research G . 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 .
- 246 Whelton PK , Appel LJ , Espeland MA , Applegate WB , Ettinger WH Jr , Kostis JB , Kumanyika S , Lacy CR , Johnson KC , Folmar S , Cutler JA . Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group . *JAMA*1998 ;279 :839 –846 .
- 247 Elliott P , Stamler J , Nichols R , Dyer AR , Stamler R , Kesteloot H , Marmot M . Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group . *BMJ*1996 ;312 :1249 –1253 .
- 248 He FJ , Li J , Macgregor GA . Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure . *Cochrane Database Syst Rev*2013 ;4 :CD004937 .
- 249 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*2016 ;67 :1189 –1195 .
- 250 Graudal NA , Hubeck-Graudal T , Jurgens G . Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review) . *Am J Hypertens*2012 ;25 :1 –15 .
- 251 He FJ , MacGregor GA . How far should salt intake be reduced? *Hypertension*2003 ;42 :1093 –1099 .
- 252 Bibbins-Domingo K , Chertow GM , Coxson PG , Moran A , Lightwood JM , Pletcher MJ , Goldman L . Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease . *N Engl J Med*2010 ;362 :590 –599 .
- 253 He FJ , Burnier M , Macgregor GA . Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure . *Eur Heart J*2011 ;32 :3073 –3080 .
- 254 He FJ , MacGregor GA . Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials . *Lancet*2011 ;378 :380 –382 .
- 255 Taylor RS , Ashton KE , Moxham T , Hooper L , Ebrahim S . Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review) . *Am J Hypertens*2011 ;24 :843 –853 .
- 256 Mente A , O'Donnell M , Rangarajan S , Dagenais G , Lear S , McQueen M , Diaz R , Avezum A , Lopez-Jaramillo P , Lanas F , Li W , Lu Y , Yi S , Rensheng L , Iqbal R , Mony P , Yusuf R , Yusoff K , Szuba A , Oguz A , Rosengren A , Bahonar A , Yusufali A , Schutte AE , Chifamba J , Mann JF , Anand SS , Teo K , Yusuf S . 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 .
- 257 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 .
- 258 Aburto NJ , Ziolkovska A , Hooper L , Elliott P , Cappuccio FP , Meerpohl JJ . Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses . *BMJ*2013 ;346 :f1326 .
- 259 O'Donnell M , Mente A , Rangarajan S , McQueen MJ , Wang X , Liu L , Yan H , Lee SF , Mony P , Devanath A , Rosengren A , Lopez-Jaramillo P , Diaz R , Avezum A , Lanas F , Yusoff K , Iqbal R , Ilow R , Mohammadifard N , Gulec S , Yusufali AH , Kruger L , Yusuf R , Chifamba J , Kabali C , Dagenais G , Lear SA , Teo K , Yusuf S , PURE Investigators . Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events . *N Engl J Med*2014 ;371 :612 –623 .
- 260 Cushman WC , Cutler JA , Hanna E , Bingham SF , Follmann D , Harford T , Dubbert P , Allender PS , Dufour M , Collins JF , Walsh SM , Kirk GF , Burg M , Felicetta JV , Hamilton BP , Katz LA , Perry HM Jr , Willenbring ML , Lakshman R , Hamburger RJ . Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure . *Arch Intern Med*1998 ;158 :1197 –1207 .
- 261 Holmes MV , Dale CE , Zuccolo L , Silverwood RJ , Guo Y , Ye Z , Prieto-Merino D , Dehghan A , Trompet S , Wong A , Cavadino A , Drogan D , Padmanabhan S , Li S , Yesupriya A , Leusink M , Sundstrom J , Hubacek JA , Pikhart H , Swerdlow DI , Panayiotou AG , Borinskaya SA , Finan C , Shah S , Kuchenbaecker KB , Shah T , Engmann J , Folkersen L , Eriksson P , Ricceri F , Melander O , Sacerdote C , Gamble DM , Rayaprolu S , Ross OA , McLachlan S , Vukhiva O , Sluijs I , Scott RA , Adamkova V , Flicker L ,

- Bockxmeer FM , Power C , Marques-Vidal P , Meade T , Marmot MG , Ferro JM , Paulos-Pinheiro S , Humphries SE , Talmud PJ , Mateo Leach I , Verweij N , Linneberg A , Skaaby T , Doevendans PA , Cramer MJ , van der Harst P , Klungel OH , Dowling NF , Dominiczak AF , Kumari M , Nicolaides AN , Weikert C , Boeing H , Ebrahim S , Gaunt TR , Price JF , Lannfelt L , Peasey A , Kubinova R , Pajak A , Malyutina S , Voevoda MI , Tamosiunas A , Maitland-van der Zee AH , Norman PE , Hankey GJ , Bergmann MM , Hofman A , Franco OH , Cooper J , Palmen J , Spiering W , de Jong PA , Kuh D , Hardy R , Uitterlinden AG , Ikram MA , Ford I , Hypponen E , Almeida OP , Wareham NJ , Khaw KT , Hamsten A , Husemoen LL , Tjonneland A , Tolstrup JS , Rimm E , Beulens JW , Verschuren WM , Onland-Moret NC , Hofker MH , Wannamethee SG , Whincup PH , Morris R , Vicente AM , Watkins H , Farrall M , Jukema JW , Meschia J , Cupples LA , Sharp SJ , Fornage M , Kooperberg C , LaCroix AZ , Dai JY , Lanktree MB , Siscovick DS , Jorgenson E , Spring B , Coresh J , Li YR , Buxbaum SG , Schreiner PJ , Ellison RC , Tsai MY , Patel SR , Redline S , Johnson AD , Hoogeveen RC , Hakonarson H , Rotter JI , Boerwinkle E , de Bakker PI , Kivimaki M , Asselbergs FW , Sattar N , Lawlor DA , Whittaker J , Davey Smith G , Mukamal K , Psaty BM , Wilson JG , Lange LA , Hamidovic A , Hingorani AD , Nordestgaard BG , Bobak M , Leon DA , Langenberg C , Palmer TM , Reiner AP , Keating BJ , Dudbridge F , Casas JP , InterAct Consortium . Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data . *BMJ*2014 ;349 :g4164 .
- 262 Dickinson HO , Mason JM , Nicolson DJ , Campbell F , Beyer FR , Cook JV , Williams B , Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials . *J Hypertens*2006 ;24 :215 –233 .
- 263 Mente A , de Koning L , Shannon HS , Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease . *Arch Intern Med*2009 ;169 :659 –669 .
- 264 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 .
- 265 Estruch R , Ros E , Salas-Salvado J , Covas MI , Corella D , Aros F , Gomez-Gracia E , Ruiz-Gutierrez V , Fiol M , Lapetra J , Lamuela-Raventos RM , Serra-Majem L , Pinto X , Basora J , Munoz MA , Sorli JV , Martinez JA , Martinez-Gonzalez MA , PREDIMED Study Investigators . Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet . *N Engl J Med*2013 ;368 :1279 –1290 .
- 266 Domenech M , Roman P , Lapetra J , Garcia de la Corte FJ , Sala-Vila A , de la Torre R , Corella D , Salas-Salvado J , Ruiz-Gutierrez V , Lamuela-Raventos RM , Toledo E , Estruch R , Coca A , Ros E. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial . *Hypertension*2014 ;64 :69 –76 .
- 267 Ding M , Bhupathiraju SN , Satija A , van Dam RM , Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies . *Circulation*2014 ;129 :643 –659 .
- 268 Li G , Zhang Y , Thabane L , Mbuagbaw L , Liu A , Levine MA , Holbrook A. Effect of green tea supplementation on blood pressure among overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis . *J Hypertens*2015 ;33 :243 –254 .
- 269 Greyling A , Ras RT , Zock PL , Lorenz M , Hopman MT , Thijssen DH , Draijer R. The effect of black tea on blood pressure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials . *PLoS One*2014 ;9 :e103247 .
- 270 Hall JE , do Carmo JM , da Silva AA , Wang Z , Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms . *Circ Res*2015 ;116 :991 –1006 .
- 271 Neter JE , Stam BE , Kok FJ , Grobbee DE , Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials . *Hypertension*2003 ;42 :878 –884 .
- 272 Prospective Studies Collaboration Whitlock G , Lewington S , Sherliker P , Clarke R , Emberson J , Halsey J , Qizilbash N , Collins R , Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies . *Lancet*2009 ;373 :1083 –1096 .
- 273 Flegal KM , Kit BK , Orpana H , Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis . *JAMA*2013 ;309 :71 –82 .
- 274 Global BMI Mortality Collaboration , Di Angelantonio E , Bhupathiraju Sh N , Wormser D , Gao P , Kaptoge S , Berrington de Gonzalez A , Cairns BJ , Huxley R , Jackson Ch L , Joshy G , Lewington S , Manson JE , Murphy N , Patel AV , Samet JM ,

- Woodward M , Zheng W , Zhou M , Bansal N , Barricarte A , Carter B , Cerhan JR , Smith GD , Fang X , Franco OH , Green J , Halsey J , Hildebrand JS , Jung KJ , Korda RJ , McLerran DF , Moore SC , O'Keeffe LM , Paige E , Ramond A , Reeves GK , Rolland B , Sacerdote C , Sattar N , Sofianopoulou E , Stevens J , Thun M , Ueshima H , Yang L , Yun YD , Willett P , Banks E , Beral V , Chen Z , Gapstur SM , Gunter MJ , Hartge P , Jee SH , Lam TH , Peto R , Potter JD , Willett WC , Thompson SG , Danesh J , Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents . *Lancet*2016 ;388 :776 –786 .
- 275 Jebb SA , Ahern AL , Olson AD , Aston LM , Holzapfel C , Stoll J , Amann-Gassner U , Simpson AE , Fuller NR , Pearson S , Lau NS , Mander AP , Hauner H , Caterson ID. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial . *Lancet*2011 ;378 :1485 –1492 .
- 276 Jordan J , Yumuk V , Schlaich M , Nilsson PM , Zahorska-Markiewicz B , Grassi G , Schmieder RE , Engeli S , Finer N. 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 .
- 277 Cornelissen VA , Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis . *J Am Heart Assoc*2013 ;2 :e004473 .
- 278 Leitzmann MF , Park Y , Blair A , Ballard-Barbash R , Mouw T , Hollenbeck AR , Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality . *Arch Intern Med*2007 ;167 :2453 –2460 .
- 279 Rossi A , Dikareva A , Bacon SL , Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review . *J Hypertens*2012 ;30 :1277 –1288 .
- 280 Mann SJ , James GD , Wang RS , Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study . *JAMA*1991 ;265 :2226 –2228 .
- 281 Kotseva K , Wood D , De Bacquer D , De Backer G , Ryden L , Jennings C , Gyberg V , Amouyel P , Bruthans J , Castro Conde A , Cifkova R , Deckers JW , De Sutter J , Dilic M , Dolzhenko M , Erglis A , Fras Z , Gaita D , Gotcheva N , Goudevenos J , Heuschmann P , Laucevicius A , Lehto S , Lovic D , Milicic D , Moore D , Nicolaides E , Oganov R , Pajak A , Pogosova N , Reiner Z , Stagmo M , Stork S , Tokgozoglu L , Vulic D. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*2016 ;23 :636 –648 .
- 282 Yarlioglues M , Kaya MG , Ardic I , Calapkorur B , Dogdu O , Akpek M , Ozdogru M , Kalay N , Dogan A , Ozdogru I , Oguzhan A. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females . *Blood Press Monit*2010 ;15 :251 –256 .
- 283 Gropelli A , Giorgi DM , Omboni S , Parati G , Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking . *J Hypertens*1992 ;10 :495 –499 .
- 284 Primatesta P , Falaschetti E , Gupta S , Marmot MG , Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England . *Hypertension*2001 ;37 :187 –193 .
- 285 Doll R , Peto R , Wheatley K , Gray R , Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors . *BMJ*1994 ;309 :901 –911 .
- 286 Lim SS , Vos T , Flaxman AD , Danaei G , Shibuya K , Adair-Rohani H , Amann M , Anderson HR , Andrews KG , Aryee M , Atkinson C , Bacchus LJ , Bahalim AN , Balakrishnan K , Balmes J , Barker-Collo S , Baxter A , Bell ML , Blore JD , Blyth F , Bonner C , Borges G , Bourne R , Boussinesq M , Brauer M , Brooks P , Bruce NG , Brunekreef B , Bryan-Hancock C , Bucello C , Buchbinder R , Bull F , Burnett RT , Byers TE , Calabria B , Carapetis J , Carnahan E , Chafe Z , Charlson F , Chen H , Chen JS , Cheng AT , Child JC , Cohen A , Colson KE , Cowie BC , Darby S , Darling S , Davis A , Degenhardt L , Dentener F , Des Jarlais DC , Devries K , Dherani M , Ding EL , Dorsey ER , Driscoll T , Edmond K , Ali SE , Engell RE , Erwin PJ , Fahimi S , Falder G , Farzadfar F , Ferrari A , Finucane MM , Flaxman S , Fowkes FG , Freedman G , Freeman MK , Gakidou E , Ghosh S , Giovannucci E , Gmel G , Graham K , Grainger R , Grant B , Gunnell D , Gutierrez HR , Hall W , Hoek HW , Hogan A , Hosgood HD III , Hoy D , Hu H , Hubbell BJ , Hutchings SJ , Ibeanusi SE , Jacklyn GL , Jasrasaria R , Jonas JB , Kan H , Kanis JA , Kassebaum N , Kawakami N , Khang YH , Khatibzadeh S , Khoo JP , Kok C , Laden F , Lalloo R , Lan Q , Lathlean T , Leasher JL , Leigh J , Li Y , Lin JK , Lipshultz SE , London S , Lozano R , Lu Y , Mak J , Malekzadeh R , Mallinger L , Marcenes W , March L , Marks R ,

- Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA III, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*2012 ;380 :2224 –2260 .
- 287 Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*2013 ;5 :CD000165 .
- 288 Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*2013 ;5 :CD009329 .
- 289 Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*2016 ;3 :CD008286 .
- 290 Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*2010 ;363 :2211 –2219 .
- 291 Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*2012 ;367 :2204 –2213 .
- 292 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 .
- 293 Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. 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 .
- 294 Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*2016 ;34 :1921 –1932 .
- 295 Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens*2005 ;23 :2113 –2118 .
- 296 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 .
- 297 Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*2011 ;123 :1611 –1621 .
- 298 Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P, VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*2013 ;369 :1892 –1903 .
- 299 ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*2008 ;358 :1547 –1559 .

- 300 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 .
- 301 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*2015 ;65 :1041 –1046 .
- 302 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*2015 ;65 :1033 –1040 .
- 303 Zanchetti A , Mancia G. Strategies for antihypertensive treatment decisions: how to assess benefits? *J Hypertens*1997 ;15 :215 –216 .
- 304 Zillich AJ , Garg J , Basu S , Bakris GL , Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review . *Hypertension*2006 ;48 :219 –224 .
- 305 Brown MJ , Williams B , Morant SV , Webb DJ , Caulfield MJ , Cruickshank JK , Ford I , McInnes G , Sever P , Salsbury J , Mackenzie IS , Padmanabhan S , MacDonald TM. 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 .
- 306 Dondo TB , Hall M , West RM , Jernberg T , Lindahl B , Bueno H , Danchin N , Deanfield JE , Hemingway H , Fox KAA , Timmis AD , Gale CP. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction . *J Am Coll Cardiol*2017 ;69 :2710 –2720 .
- 307 Bakris GL , Fonseca V , Katholi RE , McGill JB , Messerli FH , Phillips RA , Raskin P , Wright JT Jr , Oakes R , Lukas MA , Anderson KM , Bell DS , GEMINI Investigators . Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial . *JAMA*2004 ;292 :2227 –2236 .
- 308 Ayers K , Byrne LM , DeMatteo A , Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome . *Hypertension*2012 ;59 :893 –898 .
- 309 Chapman N , Chang CL , Dahlof B , Sever PS , Wedel H , Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial . *Circulation*2008 ;118 :42 –48 .
- 310 Williams B , MacDonald TM , Morant S , Webb DJ , Sever P , McInnes G , Ford I , Cruickshank JK , Caulfield MJ , Salsbury J , Mackenzie I , Padmanabhan S , Brown MJ , British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group . 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 .
- 311 Wang YR , Alexander GC , Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States . *Arch Intern Med*2007 ;167 :141 –147 .
- 312 Corrao G , Parodi A , Nicotra F , Zambon A , Merlino L , Cesana G , Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk . *J Hypertens*2011 ;29 :610 –618 .
- 313 Tiffe T , Wagner M , Rucker V , Morbach C , Gelbrich G , Stork S , Heuschmann PU. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study . *BMC Cardiovasc Disord*2017 ;17 :276 .
- 314 Mensah GA , Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults . *Cardiol Clin*2010 ;28 :609 –622 .
- 315 Gupta P , Patel P , Strauch B , Lai FY , Akbarov A , Gulsin GS , Beech A , Maresova V , Topham PS , Stanley A , Thurston H , Smith PR , Horne R , Widimsky J , Keavney B , Heagerty A , Samani NJ , Williams B , Tomaszewski M. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence . *Hypertension*2017 ;70 :1042 –1048 .
- 316 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group . Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) . *JAMA*2002 ;288 :2981 –2997 .
- 317 Dahlof B , Devereux RB , Kjeldsen SE , Julius S , Beevers G , de Faire U , Fyhrquist F , Ibsen H , Kristiansson K , Lederballe-

- Pedersen O , Lindholm LH , Nieminen MS , Omvik P , Oparil S , Wedel H , LIFE Study Group . Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol . *Lancet*2002 ;359 :995 –1003 .
- 318 Dahlöf B , Sever PS , Poulter NR , Wedel H , Beevers DG , Caulfield M , Collins R , Kjeldsen SE , Kristinsson A , McInnes GT , Mehlsen J , Nieminen M , O'Brien E , Ostergren J , ASCOT Investigators . Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial . *Lancet*2005 ;366 :895 –906 .
- 319 McKavanagh P , Lusk L , Ball PA , Verghis RM , Agus AM , Trinick TR , Duly E , Walls GM , Stevenson M , James B , Hamilton A , Harbinson MT , Donnelly PM. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial . *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*2015 ;16 :441 –448 .
- 320 Hedner T. Progress report on the Nordic diltiazem study (NORDIL): an outcome study in hypertensive patients . *Blood Press*1999 ;8 :296 –299 .
- 321 Elgendy IY , Bavry AA , Gong Y , Handberg EM , Cooper-DeHoff RM , Pepine CJ. Long-term mortality in hypertensive patients with coronary artery disease: results from the US cohort of the International Verapamil (SR)/Trandolapril Study . *Hypertension*2016 ;68 :1110 –1114 .
- 322 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 .
- 323 SHEP Cooperative Research Group . Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) . *JAMA*1991 ;265 :3255 –3264 .
- 324 Dahlöf B , Lindholm LH , Hansson L , Schersten B , Ekbom T , Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) . *Lancet*1991 ;338 :1281 –1285 .
- 325 Mancia G , Grassi G , Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs . *J Hypertens*2006 ;24 :3 –10 .
- 326 Brown MJ , Palmer CR , Castaigne A , de Leeuw PW , Mancia G , Rosenthal T , Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) . *Lancet*2000 ;356 :366 –372 .
- 327 Jamerson K , Weber MA , Bakris GL , Dahlöf B , Pitt B , Shi V , Hester A , Gupte J , Gatlin M , Velazquez EJ , ACCOMPLISH Trial Investigators . Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients . *N Engl J Med*2008 ;359 :2417 –2428 .
- 328 Ogihara T , Saruta T , Rakugi H , Saito I , Shimamoto K , Matsuoka H , Teramukai S , Higaki J , Ito S , Shimada K , COLM Investigators . 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 .
- 329 Matsuzaki M , Ogihara T , Umemoto S , Rakugi H , Matsuoka H , Shimada K , Abe K , Suzuki N , Eto T , Higaki J , Ito S , Kamiya A , Kikuchi K , Suzuki H , Tei C , Ohashi Y , Saruta T , Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group . 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 .
- 330 Lithell H , Hansson L , Skoog I , Elmfeldt D , Hofman A , Olofsson B , Trenkwalder P , Zanchetti A , Group SS. 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 .
- 331 Liu L , Zhang Y , Liu G , Li W , Zhang X , Zanchetti A , Group FS. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients . *J Hypertens*2005 ;23 :2157 –2172 .
- 332 Staessen JA , Fagard R , Thijs L , Celis H , Arabidze GG , Birkenhager WH , Bulpitt CJ , de Leeuw PW , Dollery CT , Fletcher AE , Forette F , Leonetti G , Nachev C , O'Brien ET , Rosenfeld J , Rodicio JL , Tuomilehto J , Zanchetti A. 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 .
- 333 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 .
- 334 Hansson L , Lindholm LH , Ekblom T , Dahlöf B , Lanke J , Schersten B , Wester PO , Hedner T , de Faire U. 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 .
- 335 Hansson L , Lindholm LH , Niskanen L , Lanke J , Hedner T , Niklason A , Luomanmaki K , Dahlöf B , de Faire U , Morlin C , Karlberg BE , Wester PO , Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial . *Lancet*1999 ;353 :611 –616 .
- 336 Zanchetti A , Hennig M , Baurecht H , Tang R , Cuspidi C , Carugo S , Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness . *J Hypertens*2007 ;25 :2463 –2470 .
- 337 Julius S , Kjeldsen SE , Weber M , Brunner HR , Ekman S , Hansson L , Hua T , Laragh J , McInnes GT , Mitchell L , Plat F , Schork A , Smith B , Zanchetti A , VALUE trial group . Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial . *Lancet*2004 ;363 :2022 –2031 .
- 338 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 .
- 339 Hansson L , Hedner T , Lund-Johansen P , Kjeldsen SE , Lindholm LH , Syvertsen JO , Lanke J , de Faire U , Dahlöf B , Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study . *Lancet*2000 ;356 :359 –365 .
- 340 Pepine CJ , Handberg EM , Cooper-DeHoff RM , Marks RG , Kowey P , Messerli FH , Mancia G , Cangiano JL , Garcia-Barreto D , Keltai M , Erdine S , Bristol HA , Kolb HR , Bakris GL , Cohen JD , Parmley WW , Investigators I . 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 .
- 341 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 .
- 342 MacDonald TM , Williams B , Webb DJ , Morant S , Caulfield M , Cruickshank JK , Ford I , Sever P , Mackenzie IS , Padmanabhan S , McCann GP , Salisbury J , McInnes G , Brown MJ , British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY) . Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial . *J Am Heart Assoc*2017 ;6 :e006986 .
- 343 Yusuf S , Lonn E , Pais P , Bosch J , Lopez-Jaramillo P , Zhu J , Xavier D , Avezum A , Leiter LA , Piegas LS , Parkhomenko A , Keltai M , Keltai K , Sliwa K , Chazova I , Peters RJ , Held C , Yusuf K , Lewis BS , Jansky P , Khunti K , Toff WD , Reid CM , Varigos J , Accini JL , McKelvie R , Pogue J , Jung H , Liu L , Diaz R , Dans A , Dagenais G , HOPE-3 Investigators . Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease . *N Engl J Med*2016 ;374 :2032 –2043 .
- 344 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 .
- 345 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*2012 ;59 :1124 –1131 .
- 346 Corrao G , Parodi A , Zamboni A , Heiman F , Filippi A , Cricelli C , Merlino L , Mancia G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice . *J Hypertens*2010 ;28 :1584 –1590 .
- 347 Conn VS , Ruppar TM , Chase JA , Enriquez M , Cooper PS. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients:

- systematic review and meta-analysis . *Curr Hypertens Rep*2015 ;17 :94 .
- 348 Mancia G , Rea F , Cuspidi C , Grassi G , Corrao G. Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies . *J Hypertens*2017 ;35 :225 –233 .
- 349 Weir MR , Hsueh WA , Nesbitt SD , Littlejohn TJ III , Graff A , Shojaee A , Waverczak WF , Qian C , Jones CJ , Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil $\pm$ hydrochlorothiazide . *J Clin Hypertens (Greenwich)*2011 ;13 :404 –412 .
- 350 Volpe M , Christian Rump L , Ammentorp B , Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination . *Clin Drug Investig*2012 ;32 :649 –664 .
- 351 Gupta AK , Arshad S , Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis . *Hypertension*2010 ;55 :399 –407 .
- 352 Jung O , Gechter JL , Wunder C , Paulke A , Bartel C , Geiger H , Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis . *J Hypertens*2013 ;31 :766 –774 .
- 353 Ibanez B , James S , Agewall S , Antunes MJ , Bucciarelli-Ducci C , Bueno H , Caforio ALP , Crea F , Goudevenos JA , Halvorsen S , Hindricks G , Kastrati A , Lenzen MJ , Prescott E , Roffi M , Valgimigli M , Varenhorst C , Vranckx P , Widimsky P. 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 .
- 354 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 .
- 355 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 .
- 356 Castellano JM , Sanz G , Penalvo JL , Bansilal S , Fernandez-Ortiz A , Alvarez L , Guzman L , Linares JC , Garcia F , D'Aniello F , Arnaiz JA , Varea S , Martinez F , Lorenzatti A , Imaz I , Sanchez-Gomez LM , Roncaglioni MC , Baviera M , Smith SC Jr , Taubert K , Pocock S , Brotons C , Farkouh ME , Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project . *J Am Coll Cardiol*2014 ;64 :2071 –2082 .
- 357 Williams B , MacDonald TM , Morant SV , Webb DJ , Sever P , McInnes GT , Ford I , Cruickshank JK , Caulfield MJ , Padmanabhan S , Mackenzie IS , Salisbury J , Brown MJ , British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group . 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 .
- 358 Bisognano JD , Bakris G , Nadim MK , Sanchez L , Kroon AA , Schafer J , de Leeuw PW , Sica DA. 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 .
- 359 Wachter R , Halbach M , Bakris GL , Bisognano JD , Haller H , Beige J , Kroon AA , Nadim MK , Lovett EG , Schafer JE , de Leeuw PW. An exploratory propensity score matched comparison of second-generation and first-generation baroreflex activation therapy systems . *J Am Soc Hypertens*2017 ;11 :81 –91 .
- 360 Spiering W , Williams B , Van der Heyden J , van Kleef M , Lo R , Versmissen J , Moelker A , Kroon A , Reuter H , Ansel G , Stone GW , Bates M , CALM-FIM_EUR Investigators . Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study . *Lancet*2017 ;390 :2655 –2661 .
- 361 DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney . *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*2005 ;289 :R633 –R641 .
- 362 Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: from Thomas Willis to resistant hypertension . *Hypertension*2014 ;63 :e25 –e32 .
- 363 Mahfoud F , Bohm M , Azizi M , Pathak A , Durand Zaleski I , Ewen S , Tsioufis K , Andersson B , Blankestijn PJ , Burnier M ,

- Chatellier G , Gafoor S , Grassi G , Joner M , Kjeldsen SE , Luscher TF , Lobo MD , Lotan C , Parati G , Redon J , Ruilope L , Sudano I , Ukena C , van Leeuwen E , Volpe M , Windecker S , Witkowski A , Wijns W , Zeller T , Schmieder RE. Proceedings from the European Clinical Consensus Conference for Renal Denervation: considerations on future clinical trial design . *Eur Heart J*2015 ;36 :2219 –2227 .
- 364 Bohm M , Mahfoud F , Ukena C , Hoppe UC , Narkiewicz K , Negoita M , Ruilope L , Schlaich MP , Schmieder RE , Whitbourn R , Williams B , Zeymer U , Zirlik A , Mancia G , GSR Investigators . First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension . *Hypertension*2015 ;65 :766 –774 .
- 365 Krum H , Schlaich MP , Sobotka PA , Bohm M , Mahfoud F , Rocha-Singh K , Katholi R , Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study . *Lancet*2014 ;383 :622 –629 .
- 366 Townsend RR , Mahfoud F , Kandzari DE , Kario K , Pocock S , Weber MA , Ewen S , Tsioufis K , Tousoulis D , Sharp ASP , Watkinson AF , Schmieder RE , Schmid A , Choi JW , East C , Walton A , Hopper I , Cohen DL , Wilensky R , Lee DP , Ma A , Devireddy CM , Lea JP , Lurz PC , Fengler K , Davies J , Chapman N , Cohen SA , DeBruin V , Fahy M , Jones DE , Rothman M , Bohm M , Spyral HTN-OFF Med trial investigators . 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 .
- 367 Bhatt DL , Kandzari DE , O'Neill WW , D'Agostino R , Flack JM , Katzen BT , Leon MB , Liu M , Mauri L , Negoita M , Cohen SA , Oparil S , Rocha-Singh K , Townsend RR , Bakris GL for the Symplicity HTN-3 Investigators . A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension . *N Engl J Med*2014 ;370 :1393 –1401 .
- 368 Mathiassen ON , Vase H , Bech JN , Christensen KL , Buus NH , Schroeder AP , Lederballe O , Rickers H , Kampmann U , Poulsen PL , Hansen KW , Biker HE , Peters CD , Engholm M , Bertelsen JB , Lassen JF , Langfeldt S , Andersen G , Pedersen EB , Kaltoft A. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial . *J Hypertens*2016 ;34 :1639 –1647 .
- 369 Azizi M , Sapoval M , Gosse P , Monge M , Bobrie G , Delsart P , Midulla M , Mounier-Vehier C , Courand PY , Lantelme P , Denolle T , Dourmap-Collass C , Trillaud H , Pereira H , Plouin PF , Chatellier G , DENERHTN Investigators . Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial . *Lancet*2015 ;385 :1957 –1965 .
- 370 Rosa J , Widimsky P , Tousek P , Petrak O , Curila K , Waldauf P , Bednar F , Zelinka T , Holaj R , Strauch B , Somloova Z , Taborsky M , Vaclavik J , Kocianova E , Branny M , Nykl I , Jiravsky O , Widimsky J Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study . *Hypertension*2015 ;65 :407 –413 .
- 371 Mahfoud F , Schmieder RE , Azizi M , Pathak A , Sievert H , Tsioufis C , Zeller T , Bertog S , Blankestijn PJ , Bohm M , Burnier M , Chatellier G , Durand Zaleski I , Ewen S , Grassi G , Joner M , Kjeldsen SE , Lobo MD , Lotan C , Luscher TF , Parati G , Rossignol P , Ruilope L , Sharif F , van Leeuwen E , Volpe M , Windecker S , Witkowski A , Wijns W. 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 .
- 372 Ewen S , Ukena C , Linz D , Kindermann I , Cremers B , Laufs U , Wagenpfeil S , Schmieder RE , Bohm M , Mahfoud F. Reduced effect of percutaneous renal denervation on blood pressure in patients with isolated systolic hypertension . *Hypertension*2015 ;65 :193 –199 .
- 373 Mahfoud F , Bakris G , Bhatt DL , Esler M , Ewen S , Fahy M , Kandzari D , Kario K , Mancia G , Weber M , Bohm M. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry . *Eur Heart J*2017 ;38 :93 –100 .
- 374 Burchell AE , Lobo MD , Sulke N , Sobotka PA , Paton JF. Arteriovenous anastomosis: is this the way to control hypertension? *Hypertension*2014 ;64 :6 –12 .
- 375 Ng FL , Saxena M , Mahfoud F , Pathak A , Lobo MD. Device-based therapy for hypertension . *Curr Hypertens Rep*2016 ;18 :61 .

- 376 Faul J , Schoors D , Brouwers S , Scott B , Jerrentrup A , Galvin J , Luitjens S , Dolan E. Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension . *J Vasc Surg*2014 ;59 :1078 –1083 .
- 377 Lobo MD , Sobotka PA , Stanton A , Cockcroft JR , Sulke N , Dolan E , van der Giet M , Hoyer J , Furniss SS , Foran JP , Witkowski A , Januszewicz A , Schoors D , Tsioufis K , Rensing BJ , Scott B , Ng GA , Ott C , Schmieder RE, ROX CONTROL HTN Investigators . 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 .
- 378 Ott C , Lobo MD , Sobotka PA , Mahfoud F , Stanton A , Cockcroft J , Sulke N , Dolan E , van der Giet M , Hoyer J , Furniss SS , Foran JP , Witkowski A , Januszewicz A , Schoors D , Tsioufis K , Rensing BJ , Saxena M , Scott B , Ng GA , Achenbach S , Schmieder RE. Effect of arteriovenous anastomosis on blood pressure reduction in patients with isolated systolic hypertension compared with combined hypertension . *J Am Heart Assoc*2016 ;5 :e004234 .
- 379 McBryde FD , Abdala AP , Hendy EB , Pijacka W , Marvar P , Moraes DJ , Sobotka PA , Paton JF. The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension . *Nat Commun*2013 ;4 :2395 .
- 380 Narkiewicz K , Ratcliffe LE , Hart EC , Briant LJ , Chrostowska M , Wolf J , Szyndler A , Hering D , Abdala AP , Manghat N , Burchell AE , Durant C , Lobo MD , Sobotka PA , Patel NK , Leiter JC , Engelman ZJ , Nightingale AK , Paton JF. Unilateral carotid body resection in resistant hypertension: a safety and feasibility trial . *JACC Basic Transl Sci*2016 ;1 :313 –324 .
- 381 Niewinski P , Janczak D , Rucinski A , Tubek S , Engelman ZJ , Piesiak P , Jazwiec P , Banasiak W , Fudim M , Sobotka PA , Javaheri S , Hart EC , Paton JF , Ponikowski P. Carotid body resection for sympathetic modulation in systolic heart failure: results from first-in-man study . *Eur J Heart Fail*2017 ;19 :391 –400 .
- 382 Daugherty SL , Powers JD , Magid DJ , Tavel HM , Masoudi FA , Margolis KL , O'Connor PJ , Selby JV , Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients . *Circulation*2012 ;125 :1635 –1642 .
- 383 Myat A , Redwood SR , Qureshi AC , Spertus JA , Williams B. Resistant hypertension . *BMJ*2012 ;345 :e7473 .
- 384 de la Sierra A , Banegas JR , Segura J , Gorostidi M , Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study . *J Hypertens*2012 ;30 :713 –719 .
- 385 Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need . *Lancet*2009 ;374 :1396 –1398 .
- 386 Mantero F , Mattarello MJ , Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism . *Exp Clin Endocrinol Diabetes*2007 ;115 :171 –174 .
- 387 Fagard RH. Resistant hypertension . *Heart*2012 ;98 :254 –261 .
- 388 Laurent S , Schlaich M , Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension . *Lancet*2012 ;380 :591 –600 .
- 389 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 .
- 390 Bakris GL , Lindholm LH , Black HR , Krum H , Linas S , Linseman JV , Arterburn S , Sager P , Weber M. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial . *Hypertension*2010 ;56 :824 – 830 .
- 391 Oxlund CS , Henriksen JE , Tarnow L , Schousboe K , Gram J , Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial . *J Hypertens*2013 ;31 :2094 –2102 .
- 392 Liu L , Xu B , Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials . *Clin Exp Hypertens*2017 ;39 :257 –263 .
- 393 Zhao D , Liu H , Dong P , Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension . *Int J Cardiol*2017 ;233 :113 –117 .
- 394 Wang C , Xiong B , Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials . *Heart Lung Circ*2016 ;25 :1021 –1030 .
- 395 Pimenta E , Gaddam KK , Oparil S , Aban I , Husain S , Dell'Italia LJ , Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial . *Hypertension*2009 ;54 :475 –481 .

- 396 Rimoldi SF , Scherrer U , Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*2014 ;35 :1245–1254 .
- 397 Grossman A , Messerli FH , Grossman E. Drug induced hypertension--An unappreciated cause of secondary hypertension . *Eur J Pharmacol*2015 ;763 :15–22 .
- 398 van den Born BJ , Lip GYH , Brguljan-Hitij J , Cremer A , Segura J , Morales E , Mahfoud F , Amraoui F , Persu A , Kahan T , Rosei EA , de Simone G , Gosse P , Williams B . ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies . *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy*2018 ; doi:10.1093/ehjcvp/pvy032.
- 399 Vaughan CJ , Delanty N. Hypertensive emergencies . *Lancet*2000 ;356 :411–417 .
- 400 Chester EM , Agamanolis DP , Banker BQ , Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases . *Neurology*1978 ;28 :928–939 .
- 401 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 .
- 402 Cremer A , Amraoui F , Lip GY , Morales E , Rubin S , Segura J , Van den Born BJ , Gosse P. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency . *J Hum Hypertens*2016 ;30 :463–466 .
- 403 Pinna G , Pascale C , Fornengo P , Arras S , Piras C , Panzarasa P , Carmosino G , Franz O , Semeraro V , Lenti S , Pietrelli S , Panzone S , Bracco C , Fiorini R , Rastelli G , Bergandi D , Zampaglione B , Musso R , Marengo C , Santoro G , Zamboni S , Traversa B , Barattini M , Bruno G. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study . *PLoS One*2014 ;9 :e93542 .
- 404 van den Born BJ , Lowenberg EC , van der Hoeven NV , de Laat B , Meijers JC , Levi M , van Montfrans GA. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis . *J Hypertens*2011 ;29 :922–927 .
- 405 Grassi D , O'Flaherty M , Pellizzari M , Bendersky M , Rodriguez P , Turri D , Forcada P , Ferdinand KC , Kotliar C. 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 .
- 406 Perez MI , Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review . *J Hum Hypertens*2008 ;22 :596–607 .
- 407 Lane DA , Lip GY , Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years . *Am J Hypertens*2009 ;22 :1199–1204 .
- 408 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 .
- 409 Gonzalez R , Morales E , Segura J , Ruilope LM , Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension . *Nephrol Dial Transplant*2010 ;25 :3266–3272 .
- 410 Cuspidi C , Rescaldani M , Tadic M , Sala C , Grassi G , Mancia G. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis . *J Hypertens*2015 ;33 :24–32 .
- 411 Mancia G , Bombelli M , Facchetti R , Madotto F , Quarti-Trevano F , Grassi G , Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension . *J Hypertens*2009 ;27 :1672–1678 .
- 412 Tientcheu D , Ayers C , Das SR , McGuire DK , de Lemos JA , Khera A , Kaplan N , Victor R , Vongpatanasin W. 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 .
- 413 Fagard RH , Staessen JA , Thijs L , Gasowski J , Bulpitt CJ , Clement D , de Leeuw PW , Dobovisek J , Jaaskivi M , Leonetti G , O'Brien E , Palatini P , Parati G , Rodicio JL , Vanhanen H , Webster J. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators . *Circulation*2000 ;102 :1139–1144 .
- 414 Mancia G , Facchetti R , Parati G , Zanchetti A. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension .

- Hypertension2014 ;64 :1388 –1398 .
- 415 Staessen JA , Celis H , Thijs L , Fagard R , Amery AK. Efficacy of antihypertensive drugs given once a day: the calcium antagonists revisited . *J Hypertens Suppl*1994 ;12 :S107–S115.
- 416 Bulpitt CJ , Beckett NS , Peters R , Leonetti G , Gergova V , Fagard R , Burch LA , Banya W , Fletcher AE. Blood pressure control in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) . *J Hum Hypertens*2012 ;26 :157 –163 .
- 417 Franklin SS , Thijs L , Asayama K , Li Y , Hansen TW , Boggia J , Jacobs L , Zhang Z , Kikuya M , Bjorklund-Bodegard K , Ohkubo T , Yang WY , Jeppesen J , Dolan E , Kuznetsova T , Stolarz-Skrzypek K , Tikhonoff V , Malyutina S , Casiglia E , Nikitin Y , Lind L , Sandoya E , Kawecka-Jaszcz K , Filipovsky J , Imai Y , Wang JG , O'Brien E , Staessen JA , IDACO Investigators . The cardiovascular risk of white-coat hypertension . *J Am Coll Cardiol*2016 ;68 :2033 –2043 .
- 418 Franklin SS , Thijs L , Hansen TW , Li Y , Boggia J , Kikuya M , Bjorklund-Bodegard K , Ohkubo T , Jeppesen J , Torp-Pedersen C , Dolan E , Kuznetsova T , Stolarz-Skrzypek K , Tikhonoff V , Malyutina S , Casiglia E , Nikitin Y , Lind L , Sandoya E , Kawecka-Jaszcz K , Imai Y , Wang J , Ibsen H , O'Brien E , Staessen JA , International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators . Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population . *Hypertension*2012 ;59 :564 –571 .
- 419 Mancia G , Bombelli M , Brambilla G , Facchetti R , Sega R , Toso E , Grassi G. Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements . *Hypertension*2013 ;62 :168 –174 .
- 420 Mancia G , Facchetti R , Grassi G , Bombelli M. Adverse prognostic value of persistent office blood pressure elevation in white coat hypertension . *Hypertension*2015 ;66 :437 –444 .
- 421 Gorostidi M , Banegas JR , de la Sierra A , Vinyoles E , Segura J , Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring in daily clinical practice - the Spanish ABPM Registry experience . *Eur J Clin Invest*2016 ;46 :92 –98 .
- 422 Mancia G , Bombelli M , Facchetti R , Madotto F , Quarti-Trevano F , Polo Friz H , Grassi G , Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension . *Hypertension*2009 ;54 :226 –232 .
- 423 Ogedegbe G , Agyemang C , Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat . *Curr Hypertens Rep*2010 ;12 :349 –355 .
- 424 Sundstrom J , Neovius M , Tynelius P , Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts . *BMJ*2011 ;342 :d643 .
- 425 Zanchetti A , Thomopoulos C , Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal . *Circ Res*2015 ;116 :1058 –1073 .
- 426 Williams B. High blood pressure in young people and premature death . *BMJ*2011 ;342 :d1104 .
- 427 Julius S , Nesbitt SD , Egan BM , Weber MA , Michelson EL , Kaciroti N , Black HR , Grimm RH Jr , Messerli FH , Oparil S , Schork MA , Trial of Preventing Hypertension Study Investigators . Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker . *N Engl J Med*2006 ;354 :1685 –1697 .
- 428 O'Rourke MF , Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth . *J Hypertens*2013 ;31 :649 –654 .
- 429 Yano Y , Stamler J , Garside DB , Daviglus ML , Franklin SS , Carnethon MR , Liu K , Greenland P , Lloyd-Jones DM. 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 .
- 430 Palatini P , Mormino P , Canali C , Santonastaso M , De Venuto G , Zanata G , Pessina AC. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study . *Hypertension*1994 ;23 :211 –216 .
- 431 Briasoulis A , Agarwal V , Tousoulis D , Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies . *Heart*2014 ;100 :317 –323 .
- 432 Corrao G , Rea F , Monzio Compagnoni M , Merlino L , Mancia G. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged

- 85 years or older . *J Hypertens*2017 ;35 :1432 –1441 .
- 433 Corrao G , Mazzola P , Monzio Compagnoni M , Rea F , Merlino L , Annoni G , Mancina G. 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 .
- 434 Kjeldsen SE , Stenohjem A , Os I , Van de Borne P , Burnier M , Narkiewicz K , Redon J , Agabiti Rosei E , Mancina G. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets . *Blood Press*2016 ;25 :333 –336 .
- 435 ESC Committee for Practice Guidelines . 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy . *Eur Heart J*2018 ; doi:10.1093/eurheartj/ehy340.
- 436 American College of Obstetricians Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy . Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy . *Obstet Gynecol*2013 ;122 :1122 –1131 .
- 437 Lowe SA , Bowyer L , Lust K , McMahon LP , Morton MR , North RA , Paech MJ , Said JM. The SOMANZ Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014 . *Aust N Z J Obstet Gynaecol*2015 ;55 :11 –16 .
- 438 Bartsch E , Medcalf KE , Park AL , Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies . *BMJ*2016 ;353 :i1753 .
- 439 Blood Pressure Association . Blood Pressure UK. <http://www.bloodpressureuk.org> (20 April 2018) .
- 440 Penny JA , Halligan AW , Shennan AH , Lambert PC , Jones DR , de Swiet M , Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol*1998 ;178 :521 –526 .
- 441 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 .
- 442 Chappell LC , Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy . *BMJ*2008 ;336 :968 –969 .
- 443 Cnossen JS , Morris RK , ter Riet G , Mol BW , van der Post JA , Coomarasamy A , Zwinderman AH , Robson SC , Bindels PJ , Kleijnen J , Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis . *CMAJ*2008 ;178 :701 –711 .
- 444 Zeisler H , Llorba E , Chantraine F , Vatish M , Staff AC , Sennstrom M , Olovsson M , Brennecke SP , Stepan H , Allegranza D , Dilba P , Schoedl M , Hund M , Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia . *N Engl J Med*2016 ;374 :13 –22 .
- 445 Rolnik DL , Wright D , Poon LC , O’Gorman N , Syngelaki A , de Paco Matallana C , Akolekar R , Cicero S , Janga D , Singh M , Molina FS , Persico N , Jani JC , Plasencia W , Papaioannou G , Tenenbaum-Gavish K , Meiri H , Gizurarson S , MacLagan K , Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia . *N Engl J Med*2017 ;377 :613 –622 .
- 446 Magee LA , von Dadelszen P , Singer J , Lee T , Rey E , Ross S , Asztalos E , Murphy KE , Menzies J , Sanchez J , Gafni A , Helewa M , Hutton E , Koren G , Lee SK , Logan AG , Ganzevoort W , Welch R , Thornton JG , Moutquin JM , CHIPS Study Group . The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension*2016 ;68 :1153 –1159 .
- 447 Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy . *Lancet*1976 ;2 :753 –756 .
- 448 Cockburn J , Moar VA , Ounsted M , Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children . *Lancet*1982 ;1 :647 –649 .
- 449 Regitz-Zagrosek V , Blomstrom Lundqvist C , Borghi C , Cifkova R , Ferreira R , Foidart JM , Gibbs JS , Gohlke-Baerwolf C , Gorenek B , Iung B , Kirby M , Maas AH , Morais J , Nihoyannopoulos P , Pieper PG , Presbitero P , Roos-Hesselink JW , Schaufelberger M , Seeland U , Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) . *Eur Heart J*2011 ;32 :3147 –3197 .

- 450 Abalos E , Duley L , Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy . *Cochrane Database Syst Rev*2014 ;2 :CD002252.
- 451 Magee LA , Cham C , Waterman EJ , Ohlsson A , von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis . *BMJ*2003 ;327 :955 –960 .
- 452 Duley L , Henderson-Smart DJ , Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy . *Cochrane Database Syst Rev*2006 ;3 :CD001449 .
- 453 Koopmans CM , Bijlenga D , Groen H , Vijgen SM , Aarnoudse JG , Bekedam DJ , van den Berg PP , de Boer K , Burggraaff JM , Bloemenkamp KW , Drogtróp AP , Franx A , de Groot CJ , Huisjes AJ , Kwee A , van Loon AJ , Lub A , Papatsonis DN , van der Post JA , Roumen FJ , Scheepers HC , Willekes C , Mol BW , van Pampus MG. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial . *Lancet*2009 ;374 :979 –988 .
- 454 Ray JG , Vermeulen MJ , Schull MJ , Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study . *Lancet*2005 ;366 :1797 –1803 .
- 455 Black MH , Zhou H , Sacks DA , Dublin S , Lawrence JM , Harrison TN , Reynolds K. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery . *J Hypertens*2016 ;34 :728 –735 .
- 456 Chasan-Taber L , Willett WC , Manson JE , Spiegelman D , Hunter DJ , Curhan G , Colditz GA , Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States . *Circulation*1996 ;94 :483 –489 .
- 457 Dong W , Colhoun HM , Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994 . *J Hypertens*1997 ;15 :1063 –1068 .
- 458 Gillum LA , Mamidipudi SK , Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis . *JAMA*2000 ;284 :72 –78 .
- 459 World Health Organization . Medical eligibility criteria for contraceptive use. Third edition, 2004 . <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42907/1/9241562668.pdf> (date accessed June 28th 2018).
- 460 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 .
- 461 Mosca L , Benjamin EJ , Berra K , Bezanson JL , Dolor RJ , Lloyd-Jones DM , Newby LK , Pina IL , Roger VL , Shaw LJ , Zhao D , Beckie TM , Bushnell C , D'Armiento J , Kris-Etherton PM , Fang J , Ganiats TG , Gomes AS , Gracia CR , Haan CK , Jackson EA , Judelson DR , Kelepouris E , Lavie CJ , Moore A , Nussmeier NA , Ofili E , Oparil S , Ouyang P , Pinn VW , Sherif K , Smith SC Jr , Sopko G , Chandra-Strobos N , Urbina EM , Vaccarino V , Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association . *J Am Coll Cardiol*2011 ;57 :1404 –1423 .
- 462 Issa Z , Seely EW , Rahme M , El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure . *Menopause*2015 ;22 :456 –468 .
- 463 Modesti PA , Reboldi G , Cappuccio FP , Agyemang C , Remuzzi G , Rapi S , Perruolo E , Parati G. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis . *PLoS One*2016 ;11 :e0147601 .
- 464 Whelton PK , Einhorn PT , Muntner P , Appel LJ , Cushman WC , Diez Roux AV , Ferdinand KC , Rahman M , Taylor HA , Ard J , Arnett DK , Carter BL , Davis BR , Freedman BI , Cooper LA , Cooper R , Desvigne-Nickens P , Gavini N , Go AS , Hyman DJ , Kimmel PL , Margolis KL , Miller ER III , Mills KT , Mensah GA , Navar AM , Ogedegbe G , Rakotz MK , Thomas G , Tobin JN , Wright JT , Yoon SS , Cutler JA. Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans . *Hypertension*2016 ;68 :1066 –1072 .
- 465 Kaufman JS , Cooper RS , McGee DL. Socioeconomic status and health in blacks and whites: the problem of residual confounding and the resiliency of race . *Epidemiology*1997 ;8 :621 –628 .
- 466 Agyemang C , van Oeffelen AA , Norredam M , Kappelle LJ , Klijn CJ , Bots ML , Stronks K , Vaartjes I. Socioeconomic inequalities in stroke incidence among migrant groups: analysis of nationwide data . *Stroke*2014 ;45 :2397 –2403 .
- 467 Mehanna M , Gong Y , McDonough CW , Beitelshes AL , Gums JG , Chapman AB , Schwartz GL , Johnson JA , Turner ST ,

- Cooper-DeHoff RM. Blood pressure response to metoprolol and chlorthalidone in European and African Americans with hypertension . *J Clin Hypertens (Greenwich)*2017 ;19 :1301 –1308 .
- 468 Erlinger TP , Vollmer WM , Svetkey LP , Appel LJ. The potential impact of nonpharmacologic population-wide blood pressure reduction on coronary heart disease events: pronounced benefits in African-Americans and hypertensives . *Prev Med*2003 ;37 :327 –333 .
- 469 Wright JT Jr , Dunn JK , Cutler JA , Davis BR , Cushman WC , Ford CE , Haywood LJ , Leenen FH , Margolis KL , Papademetriou V , Probstfield JL , Whelton PK , Habib GB , ALLHAT Collaborative Research Group . Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril . *JAMA*2005 ;293 :1595 –1608 .
- 470 Wright JT Jr , Harris-Haywood S , Pressel S , Barzilay J , Baimbridge C , Bareis CJ , Basile JN , Black HR , Dart R , Gupta AK , Hamilton BP , Einhorn PT , Haywood LJ , Jafri SZ , Louis GT , Whelton PK , Scott CL , Simmons DL , Stanford C , Davis BR. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) . *Arch Intern Med*2008 ;168 :207 –217 .
- 471 Agyemang C , Nyaaba G , Beune E , Meeks K , Owusu-Dabo E , Addo J , Aikins AD , Mockenhaupt FP , Bahendeka S , Danquah I , Schulze MB , Galbete C , Spranger J , Agyei-Baffour P , Henneman P , Klipstein-Grobusch K , Adeyemo A , van Straalen J , Commodore-Mensah Y , Appiah LT , Smeeth L , Stronks K. Variations in hypertension awareness, treatment, and control among Ghanaian migrants living in Amsterdam, Berlin, London, and nonmigrant Ghanaians living in rural and urban Ghana - the RODAM study . *J Hypertens*2018 ;36 :169 –177 .
- 472 Wijkman M , Lanne T , Engvall J , Lindstrom T , Ostgren CJ , Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension--a novel marker of risk in type 2 diabetes . *Diabetologia*2009 ;52 :1258 –1264 .
- 473 Mann JF , Schmieder RE , McQueen M , Dyal L , Schumacher H , Pogue J , Wang X , Maggioni A , Budaj A , Chaithiraphan S , Dickstein K , Keltai M , Metsarinn K , Oto A , Parkhomenko A , Piegas LS , Svendsen TL , Teo KK , Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial . *Lancet*2008 ;372 :547 –553 .
- 474 Persson F , Lewis JB , Lewis EJ , Rossing P , Hollenberg NK , Parving HH. Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy . *Clin J Am Soc Nephrol*2011 ;6 :1025 –1031 .
- 475 Zinman B , Wanner C , Lachin JM , Fitchett D , Bluhmki E , Hantel S , Mattheus M , Devins T , Johansen OE , Woerle HJ , Broedl UC , Inzucchi SE , EMPA-REG OUTCOME Investigators . Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes . *N Engl J Med*2015 ;373 :2117 –2128 .
- 476 Neal B , Perkovic V , Mahaffey KW , de Zeeuw D , Fulcher G , Erondou N , Shaw W , Law G , Desai M , Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes . *N Engl J Med*2017 ;377 :644 –657 .
- 477 Mancia G , Schumacher H , Redon J , Verdecchia P , Schmieder R , Jennings G , Yusuf K , Ryden L , Liu GL , Teo K , Sleight P , Yusuf S. 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 .
- 478 Wanner C , Inzucchi SE , Lachin JM , Fitchett D , von Eynatten M , Mattheus M , Johansen OE , Woerle HJ , Broedl UC , Zinman B , EMPA-REG OUTCOME Investigators . Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes . *N Engl J Med*2016 ;375 :323 –334 .
- 479 Mancia G , Cannon CP , Tikkanen I , Zeller C , Ley L , Woerle HJ , Broedl UC , Johansen OE. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication . *Hypertension*2016 ;68 :1355 –1364 .
- 480 Buse JB. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes . *N Engl J Med*2016 ;375 :1798 –1799 .
- 481 Bethel MA , Patel RA , Merrill P , Lokhnygina Y , Buse JB , Mentz RJ , Pagidipati NJ , Chan JC , Gustavson SM , Iqbal N , Maggioni AP , Ohman P , Poulter NR , Ramachandran A , Zinman B , Hernandez AF , Holman RR. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis . *Lancet Diabetes Endocrinol*2018 ;6 :105 –113 .

- 482 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 .
- 483 Drawz PE , Alper AB , Anderson AH , Brecklin CS , Charleston J , Chen J , Deo R , Fischer MJ , He J , Hsu CY , Huan Y , Keane MG , Kusek JW , Makos GK , Miller ER III , Soliman EZ , Steigerwalt SP , Taliercio JJ , Townsend RR , Weir MR , Wright JT Jr , Xie D , Rahman M , Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators . Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage . *Clin J Am Soc Nephrol*2016 ;11 :642–652 .
- 484 Rossignol P , Massy ZA , Azizi M , Bakris G , Ritz E , Covic A , Goldsmith D , Heine GH , Jager KJ , Kanbay M , Mallamaci F , Ortiz A , Vanholder R , Wiecek A , Zoccali C , London GM , Stengel B , Fouque D , ERA-EDTA EURECA-m Working Group, Red de Investigacion Renal (REDINREN) Network, Cardiovascular and Renal Clinical Trialists (F-CRIN INI-CRCT) Network . The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease . *Lancet*2015 ;386 :1588–1598 .
- 485 Malhotra R , Nguyen HA , Benavente O , Mete M , Howard BV , Mant J , Odden MC , Peralta CA , Cheung AK , Nadkarni GN , Coleman RL , Holman RR , Zanchetti A , Peters R , Beckett N , Staessen JA , Ix JH. 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 Intern Med*2017 ;177 :1498–1505 .
- 486 de Zeeuw D , Remuzzi G , Parving HH , Keane WF , Zhang Z , Shahinfar S , Snapinn S , Cooper ME , Mitch WE , Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy . *Circulation*2004 ;110 :921–927 .
- 487 Jafar TH , Stark PC , Schmid CH , Landa M , Maschio G , de Jong PE , de Zeeuw D , Shahinfar S , Toto R , Levey AS , AIPRD Study Group . Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis . *Ann Intern Med*2003 ;139 :244–252 .
- 488 Upadhyay A , Earley A , Haynes SM , Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier . *Ann Intern Med*2011 ;154 :541–548 .
- 489 Sim JJ , Shi J , Kovesdy CP , Kalantar-Zadeh K , Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population . *J Am Coll Cardiol*2014 ;64 :588–597 .
- 490 Farsang CK , Kiss I , Tykarski A , Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) . *European Society of Hypertension Scientific Newsletter*2016 ;17 :62 .
- 491 Baker JG , Wilcox RG. beta-Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties . *Thorax*2017 ;72 :271–276 .
- 492 Salpeter SR , Buckley NS , Ormiston TM , Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths . *Ann Intern Med*2006 ;144 :904–912 .
- 493 Rutten FH , Zuithoff NP , Hak E , Grobbee DE , Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease . *Arch Intern Med*2010 ;170 :880–887 .
- 494 Coiro S , Girerd N , Rossignol P , Ferreira JP , Maggioni A , Pitt B , Tritto I , Ambrosio G , Dickstein K , Zannad F. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative . *Eur J Heart Fail*2017 ;19 :271–279 .
- 495 Cazzola M , Noschese P , D'Amato G , Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction . *Chest*2002 ;121 :230–241 .
- 496 Xie X , Atkins E , Lv J , Bennett A , Neal B , Ninomiya T , Woodward M , MacMahon S , Turnbull F , Hillis GS , Chalmers J , Mant J , Salam A , Rahimi K , Perkovic V , Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis . *Lancet*2016 ;387 :435–443 .
- 497 Bangalore S , Messerli FH , Wun C , Zuckerman AL , DeMicco D , Kostis JB , LaRosa JC , Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial . *J Am Coll*

- Cardiol2009 ;53 :A217 .
- 498 Bangalore S , Qin J , Sloan S , Murphy SA , Cannon CP , PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators . What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial . Circulation2010 ;122 :2142 –2151 .
- 499 Messerli FH , Mancia G , Conti CR , Hewkin AC , Kupfer S , Champion A , Kolloch R , Benetos A , Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med2006 ;144 :884 –893 .
- 500 Sleight P , Redon J , Verdecchia P , Mancia G , Gao P , Fagard R , Schumacher H , Weber M , Bohm M , Williams B , Pogue J , Koon T , Yusuf S , ONTARGET Investigators . 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 Hypertens2009 ;27 :1360 –1369 .
- 501 Vidal-Petiot E , Ford I , Greenlaw N , Ferrari R , Fox KM , Tardif JC , Tendera M , Tavazzi L , Bhatt DL , Steg PG , CLARIFY Investigators . Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study . Lancet2016 ;388 :2142 –2152 .
- 502 Redon J , Mancia G , Sleight P , Schumacher H , Gao P , Pogue J , Fagard R , Verdecchia P , Weber M , Bohm M , Williams B , Yusuf K , Teo K , Yusuf S , ONTARGET Investigators . 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 Cardiol2012 ;59 :74 –83 .
- 503 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 . BMJ2009 ;338 :b1665 .
- 504 Thomopoulos C , Parati G , Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure--meta-analyses of randomized trials . J Hypertens2016 ;34 :373 –384 .
- 505 Soliman EZ , Byington RP , Bigger JT , Evans G , Okin PM , Goff DC Jr , Chen H. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: action to control cardiovascular risk in diabetes blood pressure trial . Hypertension2015 ;66 :1123 –1129 .
- 506 Verdecchia P , Staessen JA , Angeli F , de Simone G , Achilli A , Ganau A , Mureddu G , Pede S , Maggioni AP , Lucci D , Reboldi G , Cardio-Sis Investigators . Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial . Lancet2009 ;374 :525 –533 .
- 507 McMurray JJ , Packer M , Desai AS , Gong J , Lefkowitz MP , Rizkala AR , Rouleau JL , Shi VC , Solomon SD , Swedberg K , Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure . N Engl J Med2014 ;371 :993 –1004 .
- 508 Manning LS , Mistri AK , Potter J , Rothwell PM , Robinson TG. Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the controlling hypertension and hypotension immediately post stroke and continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study trials . Stroke2015 ;46 :1518 –1524 .
- 509 Rodriguez-Luna D , Pineiro S , Rubiera M , Ribo M , Coscojuela P , Pagola J , Flores A , Muchada M , Ibarra B , Meler P , Sanjuan E , Hernandez-Guillamon M , Alvarez-Sabin J , Montaner J , Molina CA. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage . Eur J Neurol2013 ;20 :1277 –1283 .
- 510 Sakamoto Y , Koga M , Yamagami H , Okuda S , Okada Y , Kimura K , Shiokawa Y , Nakagawara J , Furui E , Hasegawa Y , Kario K , Arihiro S , Sato S , Kobayashi J , Tanaka E , Nagatsuka K , Minematsu K , Toyoda K. 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 . Stroke2013 ;44 :1846 –1851 .
- 511 Anderson CS , Heeley E , Huang Y , Wang J , Stapf C , Delcourt C , Lindley R , Robinson T , Lavados P , Neal B , Hata J , Arima H , Parsons M , Li Y , Wang J , Heritier S , Li Q , Woodward M , Simes RJ , Davis SM , Chalmers J , INTERACT2 Investigators . Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage . N Engl J Med2013 ;368 :2355 –2365 .
- 512 Qureshi AI , Palesch YY , Barsan WG , Hanley DF , Hsu CY , Martin RL , Moy CS , Silbergleit R , Steiner T , Suarez JI , Toyoda

- K , Wang Y , Yamamoto H , Yoon BW. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage . *N Engl J Med*2016 ;375 :1033 –1043 .
- 513 Tsvigoulis G , Katsanos AH , Butcher KS , Boviatsis E , Triantafyllou N , Rizos I , Alexandrov AV. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis . *Neurology*2014 ;83 :1523 –1529 .
- 514 Ahmed N , Wahlgren N , Brainin M , Castillo J , Ford GA , Kaste M , Lees KR , Toni D. 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 .
- 515 Wu W , Huo X , Zhao X , Liao X , Wang C , Pan Y , Wang Y , Wang Y. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study . *PLoS One*2016 ;11 :e0144260 .
- 516 Lee M , Ovbiagele B , Hong KS , Wu YL , Lee JE , Rao NM , Feng W , Saver JL. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis . *Stroke*2015 ;46 :1883 –1889 .
- 517 Zhao R , Liu FD , Wang S , Peng JL , Tao XX , Zheng B , Zhang QT , Yao Q , Shen XL , Li WT , Zhao Y , Liu YS , Su JJ , Shu L , Zhang M , Liu JR. 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 .
- 518 Jauch EC , Saver JL , Adams HP Jr , Bruno A , Connors JJ , Demaerschalk BM , Khatri P , McMullan PW Jr , Qureshi AI , Rosenfield K , Scott PA , Summers DR , Wang DZ , Wintermark M , Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association . *Stroke*2013 ;44 :870 –947 .
- 519 Sandset EC , Bath PM , Boysen G , Jatuzis D , Korv J , Luders S , Murray GD , Richter PS , Roine RO , Terent A , Thijs V , Berge E. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial . *Lancet*2011 ;377 :741 –750 .
- 520 Sandset EC , Murray GD , Bath PM , Kjeldsen SE , Berge E ; Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) Study Group . Relation between change in blood pressure in acute stroke and risk of early adverse events and poor outcome . *Stroke*2012 ;43 :2108 –2114 .
- 521 ENOS Trial Investigators . 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 .
- 522 Robinson TG , Potter JF , Ford GA , Bulpitt CJ , Chernova J , Jagger C , James MA , Knight J , Markus HS , Mistri AK , Poulter NR. 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 .
- 523 PATS Collaborating Group . Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result . *Chin Med J (Engl)* 1995 ;108 :710 –717 .
- 524 White CL , Szychowski JM , Pergola PE , Field TS , Talbert R , Lau H , Peri K , Benavente OR , Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators . Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience . *J Am Geriatr Soc*2015 ;63 :722 –729 .
- 525 Kernan WN , Ovbiagele B , Black HR , Bravata DM , Chimowitz MI , Ezekowitz MD , Fang MC , Fisher M , Furie KL , Heck DV , Johnston SC , Kasner SE , Kittner SJ , Mitchell PH , Rich MW , Richardson D , Schwamm LH , Wilson JA , American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease . 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 .
- 526 Arima H , Chalmers J , Woodward M , Anderson C , Rodgers A , Davis S , Macmahon S , Neal B , PROGRESS Collaborative Group . Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial . *J Hypertens*2006 ;24 :1201 –1208 .
- 527 Collier DJ , Poulter NR , Dahlof B , Sever PS , Wedel H , Buch J , Caulfield MJ. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) . *J*

- Hypertens2011 ;29 :583 –591 .
- 528 National Institute for Health and Clinical Excellence . Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. www.nice.org.uk/guidance/CG127 (April 2018) .
- 529 Vickrey BG , Rector TS , Wickstrom SL , Guzy PM , Sloss EM , Gorelick PB , Garber S , McCaffrey DF , Dake MD , Levin RA. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease . *Stroke*2002 ;33 :901 –906 .
- 530 Emdin CA , Rothwell PM , Salimi-Khorshidi G , Kiran A , Conrad N , Callender T , Mehta Z , Pendlebury ST , Anderson SG , Mohseni H , Woodward M , Rahimi K. 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 .
- 531 Ninomiya T , Ohara T , Hirakawa Y , Yoshida D , Doi Y , Hata J , Kanba S , Iwaki T , Kiyohara Y. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study . *Hypertension*2011 ;58 :22 –28 .
- 532 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 .
- 533 Snyder HM , Corriveau RA , Craft S , Faber JE , Greenberg SM , Knopman D , Lamb BT , Montine TJ , Nedergaard M , Schaffer CB , Schneider JA , Wellington C , Wilcock DM , Zipfel GJ , Zlokovic B , Bain LJ , Bosetti F , Galis ZS , Koroshetz W , Carrillo MC. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease . *Alzheimers Dement*2015 ;11 :710 –717 .
- 534 Levi Marpillat N , Macquin-Mavier I , Tropeano AI , Bachoud-Levi AC , Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis . *J Hypertens*2013 ;31 :1073 –1082 .
- 535 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 .
- 536 Lip GYH , Coca A , Kahan T , Boriani G , Manolis AS , Olsen MH , Oto A , Potpara TS , Steffel J , Marin F , de Oliveira Figueiredo MJ , de Simone G , Tzou WS , Chiang CE , Williams B Reviewers Dan GA , Gorenek B , Fauchier L , Savelieva I , Hatala R , van Gelder I , Brguljan-Hitij J , Erdine S , Lovic D , Kim YH , Salinas-Arce J , Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE) . *Europace*2017 ;19 :891 –911 .
- 537 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 .
- 538 Laukkanen JA , Khan H , Kurl S , Willeit P , Karppi J , Ronkainen K , Di Angelantonio E. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study . *J Am Heart Assoc*2014 ;3 :e001285 .
- 539 Lip GY. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage . *Hypertension*2016 ;68 :544 –545 .
- 540 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 .
- 541 Grundvold I , Skretteberg PT , Liestol K , Erikssen G , Kjeldsen SE , Arnesen H , Erikssen J , Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study . *Hypertension*2012 ;59 :198 –204 .
- 542 Freedman B , Potpara TS , Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation . *Lancet*2016 ;388 :806 –817 .
- 543 Schmieder RE , Kjeldsen SE , Julius S , McInnes GT , Zanchetti A , Hua TA , VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial . *J Hypertens*2008 ;26 :403 –411 .
- 544 Wachtell K , Lehto M , Gerds E , Olsen MH , Hornestam B , Dahlöf B , Ibsen H , Julius S , Kjeldsen SE , Lindholm LH , Nieminen MS , Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study . *J Am Coll Cardiol*2005 ;45 :712 –719 .

- 545 Cohn JN , Tognoni G , Valsartan Heart Failure Trial Investigators . A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure . *N Engl J Med*2001 ;345 :1667 –1675 .
- 546 Ducharme A , Swedberg K , Pfeffer MA , Cohen-Solal A , Granger CB , Maggioni AP , Michelson EL , McMurray JJ , Olsson L , Rouleau JL , Young JB , Olofsson B , Puu M , Yusuf S , CHARM Investigators . Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program . *Am Heart J*2006 ;152 :86 –92 .
- 547 Vermees E , Tardif JC , Bourassa MG , Racine N , Levesque S , White M , Guerra PG , Ducharme A . Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials . *Circulation*2003 ;107 :2926 –2931 .
- 548 GISSI-AF Investigators , Disertori M , Latini R , Barlera S , Franzosi MG , Staszewsky L , Maggioni AP , Lucci D , Di Pasquale G , Tognoni G . Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation . *N Engl J Med*2009 ;360 :1606 –1617 .
- 549 Goette A , Schon N , Kirchhof P , Breithardt G , Fetsch T , Hausler KG , Klein HU , Steinbeck G , Wegscheider K , Meinertz T . Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial . *Circ Arrhythm Electrophysiol*2012 ;5 :43 –51 .
- 550 Tveit A , Grundvold I , Olufsen M , Seljeflot I , Abdelnoor M , Arnesen H , Smith P . Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation . *Int J Cardiol*2007 ;120 :85 –91 .
- 551 Nasr IA , Bouzamondo A , Hulot JS , Dubourg O , Le Heuzey JY , Lechat P . Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis . *Eur Heart J*2007 ;28 :457 –462 .
- 552 Swedberg K , Zannad F , McMurray JJ , Krum H , van Veldhuisen DJ , Shi H , Vincent J , Pitt B , EMPHASIS-HF Study Investigators . Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study . *J Am Coll Cardiol*2012 ;59 :1598 –1603 .
- 553 Schaer BA , Schneider C , Jick SS , Conen D , Osswald S , Meier CR . Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study . *Ann Intern Med*2010 ;152 :78 –84 .
- 554 Hung Y , Chao TF , Liu CJ , Tuan TC , Lin YJ , Chang SL , Lo LW , Hu YF , Liao JN , Chung FP , Lin WY , Lin WS , Cheng SM , Chen TJ , Lip GY , Chen SA . Is an oral anticoagulant necessary for young atrial fibrillation patients with a CHA2DS2-VASc score of 1 (men) or 2 (women)? *J Am Heart Assoc*2016 ;5 :e003839 .
- 555 Chao TF , Liu CJ , Wang KL , Lin YJ , Chang SL , Lo LW , Hu YF , Tuan TC , Chen TJ , Lip GY , Chen SA . Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*2015 ;65 :635 –642 .
- 556 Kirchhof P , Benussi S , Kotecha D , Ahlsson A , Atar D , Casadei B , Castella M , Diener HC , Heidbuchel H , Hendriks J , Hindricks G , Manolis AS , Oldgren J , Popescu BA , Schotten U , Van Putte B , Vardas P , Agewall S , Camm J , Baron Esquivias G , Budts W , Carerj S , Casselman F , Coca A , De Caterina R , Devereux S , Dobrev D , Ferro JM , Filippatos G , Fitzsimons D , Gorennek B , Guenoun M , Hohnloser SH , Kolh P , Lip GY , Manolis A , McMurray J , Ponikowski P , Rosenehek R , Ruschitzka F , Savelieva I , Sharma S , Suwalaki P , Tamargo JL , Taylor CJ , Van Gelder IC , Voors AA , Windecker S , Zamorano JL , Zeppenfeld K . 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS . *Eur Heart J*2016 ;37 :2893 –2962 .
- 557 Zanchetti A , Crepaldi G , Bond MG , Gallus G , Veglia F , Mancia G , Ventura A , Baggio G , Sampieri L , Rubba P , Sperti G , Magni A , PHYLLIS Investigators . Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS--a randomized double-blind trial . *Stroke*2004 ;35 :2807 –2812 .
- 558 Lorenz MW , Polak JF , Kavousi M , Mathiesen EB , Volzke H , Tuomainen TP , Sander D , Plichart M , Catapano AL , Robertson CM , Kiechl S , Rundek T , Desvarieux M , Lind L , Schmid C , DasMahapatra P , Gao L , Ziegelbauer K , Bots ML , Thompson SG , PROG-IMT Study Group . Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data . *Lancet*2012 ;379 :2053 –2062 .
- 559 Laurent S , Boutouyrie P , Vascular Mechanism Collaboration . Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome . *Hypertension*2014 ;64 :709 –716 .

- 560 Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011 ;29 :1034–1042.
- 561 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.
- 562 Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, Laloux B, Ong KT, Dufouil C, Boutouyrie P, Laurent S. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens* 2010 ;28 :2336–2341.
- 563 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.
- 564 Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008 ;35 :701–708.
- 565 Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009 ;38 :66–70.
- 566 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.
- 567 Nakamura K, Stefanescu Schmidt A. Treatment of hypertension in coarctation of the aorta. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016 ;18 :40.
- 568 Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ, ESC Committee for Practice Guidelines. 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.
- 569 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.
- 570 Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013 ;34 :3491–3500.
- 571 Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, Otto CM. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008 ;94 :1634–1638.
- 572 Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM Jr, Elefteriades JA, Coady MA. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007 ;83 :1338–1344.
- 573 Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2013 ;128 :1281–1283.
- 574 Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, Anyfanti P, Wolf J, Narkiewicz K, Mancia G. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens* 2011 ;29 :403–407.
- 575 Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 2013 ;381 :153–165.
- 576 Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011 ;58 :1378–1385.
- 577 La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Catanzariti D. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry* 2015 ;48 :1–6.
- 578 Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, Mancia G. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004 ;17 :1135–1142.
- 579 Foy CG, Newman JC, Berlowitz DR, Russell LP, Kimmel PL, Wadley VG, Thomas HN, Lerner AJ, Riley WT. Blood pressure, sexual activity, and dysfunction in women with hypertension: baseline findings from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Sex Med* 2016 ;13 :1333–1346.

- 580 Jain M , Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade . *Curr Hypertens Rep*2007 ;9 :320–328 .
- 581 Abi Aad S , Pierce M , Barmaimon G , Farhat FS , Benjo A , Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge . *Crit Rev Oncol Hematol*2015 ;93 :28–35 .
- 582 Maitland ML , Bakris GL , Black HR , Chen HX , Durand JB , Elliott WJ , Ivy SP , Leier CV , Lindenfeld J , Liu G , Remick SC , Steingart R , Tang WH. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors . *J Natl Cancer Inst*2010 ;102 :596–604 .
- 583 Chang HM , Okwuosa TM , Scarabelli T , Moudgil R , Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 2 . *J Am Coll Cardiol*2017 ;70 :2552–2565 .
- 584 Milan A , Puglisi E , Ferrari L , Bruno G , Losano I , Veglio F. Arterial hypertension and cancer . *Int J Cancer*2014 ;134 :2269–2277 .
- 585 Aronson S , Mythen MG. Perioperative management of high-risk patients: going beyond "avoid hypoxia and hypotension" . *JAMA*2017 ;318 :1330–1332 .
- 586 Kristensen SD , Knuuti J , Saraste A , Anker S , Botker HE , Hert SD , Ford I , Gonzalez-Juanatey JR , Gorenek B , Heyndrickx GR , Hoeft A , Huber K , Iung B , Kjeldsen KP , Longrois D , Luscher TF , Pierard L , Pocock S , Price S , Roffi M , Simes PA , Sousa-Uva M , Voudris V , Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) . *Eur Heart J*2014 ;35 :2383–2431 .
- 587 Futier E , Lefrant JY , Guinot PG , Godet T , Lorne E , Cuvillon P , Bertran S , Leone M , Pastene B , Piriou V , Molliex S , Albanese J , Julia JM , Tavernier B , Imhoff E , Bazin JE , Constantin JM , Pereira B , Jaber S. 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 .
- 588 Bouri S , Shun-Shin MJ , Cole GD , Mayet J , Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery . *Heart*2014 ;100 :456–464 .
- 589 Blessberger H , Kammler J , Domanovits H , Schlager O , Wildner B , Azar D , Schillinger M , Wiesbauer F , Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity . *Cochrane Database Syst Rev*2018 ;3 :CD004476.
- 590 Zou Z , Yuan HB , Yang B , Xu F , Chen XY , Liu GJ , Shi XY. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults . *Cochrane Database Syst Rev*2016 ;1 :CD009210.
- 591 Roshanov PS , Rochweg B , Patel A , Salehian O , Duceppe E , Belley-Cote EP , Guyatt GH , Sessler DI , Le Manach Y , Borges FK , Tandon V , Worster A , Thompson A , Koshy M , Devereaux B , Spencer FA , Sanders RD , Sloan EN , Morley EE , Paul J , Raymer KE , Punthakee Z , Devereaux PJ. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN Prospective Cohort . *Anesthesiology*2017 ;126 :16–27 .
- 592 London MJ , Hur K , Schwartz GG , Henderson WG. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery . *JAMA*2013 ;309 :1704–1713 .
- 593 Andersson C , Merie C , Jorgensen M , Gislason GH , Torp-Pedersen C , Overgaard C , Kober L , Jensen PF , Hlatky MA. Association of beta-blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: a Danish nationwide cohort study . *JAMA Intern Med*2014 ;174 :336–344 .
- 594 Kwon S , Thompson R , Florence M , Maier R , McIntyre L , Rogers T , Farrohki E , Whiteford M , Flum DR. Beta-blocker continuation after noncardiac surgery: a report from the surgical care and outcomes assessment program . *Arch Surg*2012 ;147 :467–473 .
- 595 Chapman MJ , Ginsberg HN , Amarenco P , Andreotti F , Boren J , Catapano AL , Descamps OS , Fisher E , Kovanen PT , Kuivenhoven JA , Lesnik P , Masana L , Nordestgaard BG , Ray KK , Reiner Z , Taskinen MR , Tokgozoglu L , Tybjaerg-Hansen A , Watts GF , European Atherosclerosis Society Consensus Panel . Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein

- cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management . *Eur Heart J*2011 ;32 :1345 – 1361 .
- 596 Sever PS , Dahlof B , Poulter NR , Wedel H , Beevers G , Caulfield M , Collins R , Kjeldsen SE , Kristinsson A , McInnes GT , Mehlsen J , Nieminen M , O'Brien E , Ostergren J , ASCOT Investigators . 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 .
- 597 Ridker PM , Danielson E , Fonseca FA , Genest J , Gotto AM Jr , Kastelein JJ , Koenig W , Libby P , Lorenzatti AJ , MacFadyen JG , Nordestgaard BG , Shepherd J , Willerson JT , Glynn RJ , JUPITER Study Group . Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein . *N Engl J Med*2008 ;359 :2195 –2207 .
- 598 Yusuf S , Bosch J , Dagenais G , Zhu J , Xavier D , Liu L , Pais P , Lopez-Jaramillo P , Leiter LA , Dans A , Avezum A , Piegas LS , Parkhomenko A , Keltai K , Keltai M , Sliwa K , Peters RJ , Held C , Chazova I , Yusoff K , Lewis BS , Jansky P , Khunti K , Toff WD , Reid CM , Varigos J , Sanchez-Vallejo G , McKelvie R , Pogue J , Jung H , Gao P , Diaz R , Lonn E , HOPE-3 Investigators . Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease . *N Engl J Med*2016 ;374 :2021 – 2031 .
- 599 Authors/Task Force Members Catapano AL , Graham I , De Backer G , Wiklund O , Chapman MJ , Drexel H , Hoes AW , Jennings CS , Landmesser U , Pedersen TR , Reiner Z , Riccardi G , Taskinen MR , Tokgozoglu L , Verschuren WM , Vlachopoulos C , Wood DA , Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias . *Eur Heart J*2016 ;37 :2999 –3058 .
- 600 Boekholdt SM , Hovingh GK , Mora S , Arsenault BJ , Amarencio P , Pedersen TR , LaRosa JC , Waters DD , DeMicco DA , Simes RJ , Keech AC , Colquhoun D , Hitman GA , Betteridge DJ , Clearfield MB , Downs JR , Colhoun HM , Gotto AM Jr , Ridker PM , Grundy SM , Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials . *J Am Coll Cardiol*2014 ;64 :485 –494 .
- 601 Brugs JJ , Yetgin T , Hoeks SE , Gotto AM , Shepherd J , Westendorp RG , de Craen AJ , Knopp RH , Nakamura H , Ridker P , van Domburg R , Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials . *BMJ*2009 ;338 :b2376 .
- 602 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration , Fulcher J , O'Connell R , Voysey M , Emberson J , Blackwell L , Mihaylova B , Simes J , Collins R , Kirby A , Colhoun H , Braunwald E , La Rosa J , Pedersen TR , Tonkin A , Davis B , Sleight P , Franzosi MG , Baigent C , Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials . *Lancet*2015 ;385 :1397 –1405 .
- 603 Lip GY. Hypertension and the prothrombotic state . *J Hum Hypertens*2000 ;14 :687 –690 .
- 604 Lip GY , Felmeden DC , Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension . *Cochrane Database Syst Rev*2011 ;12 :CD003186 .
- 605 Friberg L , Rosenqvist M , Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study . *Eur Heart J*2012 ;33 :1500 –1510 .
- 606 Lip GY , Andreotti F , Fauchier L , Huber K , Hylek E , Knight E , Lane D , Levi M , Marin F , Palareti G , Kirchhof P. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*2011 ;106 :997 –1011 .
- 607 Lip GY , Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores . *J Thromb Haemost*2016 ;14 :1711 –1714 .
- 608 Marso SP , Daniels GH , Brown-Frandsen K , Kristensen P , Mann JF , Nauck MA , Nissen SE , Pocock S , Poulter NR , Ravn LS , Steinberg WM , Stockner M , Zinman B , Bergenstal RM , Buse JB , LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators . Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes . *N Engl J Med*2016 ;375 :311 –322 .
- 609 Marso SP , Bain SC , Consoli A , Eliaschewitz FG , Jodar E , Leiter LA , Lingvay I , Rosenstock J , Seufert J , Warren ML , Woo V , Hansen O , Holst AG , Pettersson J , Vilsboll T , SUSTAIN-6 Investigators . Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes . *N Engl J Med*2016 ;375 :1834 –1844 .

- 610 Birtwhistle RV , Godwin MS , Delva MD , Casson RI , Lam M , MacDonald SE , Seguin R , Ruhland L. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners . *BMJ*2004 ;328 :204 .
- 611 Clark CE , Smith LF , Taylor RS , Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis . *BMJ*2010 ;341 :c3995 .
- 612 Bray EP , Holder R , Mant J , McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials . *Ann Med*2010 ;42 :371 –386 .
- 613 Niiranen TJ , Hanninen MR , Johansson J , Reunanen A , Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study . *Hypertension*2010 ;55 :1346 –1351 .
- 614 Cook NR , Cutler JA , Obarzanek E , Buring JE , Rexrode KM , Kumanyika SK , Appel LJ , Whelton PK. 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 .
- 615 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 .
- 616 Sacks FM , Svetkey LP , Vollmer WM , Appel LJ , Bray GA , Harsha D , Obarzanek E , Conlin PR , Miller ER III , Simons-Morton DG , Karanja N , Lin PH , DASH-Sodium Collaborative Research Group . Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group . *N Engl J Med*2001 ;344 :3 –10 .
- 617 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 .
- 618 Viera AJ , Bangura F , Mitchell CM , Cerna A , Sloane P. Do clinicians tell patients they have prehypertension? *J Am Board Fam Med*2011 ;24 :117 –118 .
- 619 Gale NK , Greenfield S , Gill P , Gutridge K , Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study . *BMC Fam Pract*2011 ;12 :59 .
- 620 Krousel-Wood M , Joyce C , Holt E , Muntner P , Webber LS , Morisky DE , Frohlich ED , Re RN. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults . *Hypertension*2011 ;58 :804 –810 .
- 621 Mazzaglia G , Ambrosioni E , Alacqua M , Filippi A , Sessa E , Immordino V , Borghi C , Brignoli O , Caputi AP , Cricelli C , Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients . *Circulation*2009 ;120 :1598 –1605 .
- 622 Burnier M , Wuerzner G , Struijker-Boudier H , Urquhart J . Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension . *Hypertension*2013 ;62 :218 –225 .
- 623 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.e1 .
- 624 Tomaszewski M , White C , Patel P , Masca N , Damani R , Hepworth J , Samani NJ , Gupta P , Madira W , Stanley A , Williams B. 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 .
- 625 Berra E , Azizi M , Capron A , Hoiegggen A , Rabbia F , Kjeldsen SE , Staessen JA , Wallemacq P , Persu A. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension . *Hypertension*2016 ;68 :297 –306 .
- 626 Burnier M. Managing ‘resistance’: is adherence a target for treatment? *Curr Opin Nephrol Hypertens*2014 ;23 :439 –443 .
- 627 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 .
- 628 Burnier M , Brede Y , Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril . *Int J Clin Pract*2011 ;65 :127 –133 .

- 629 Lowy A , Munk VC , Ong SH , Burnier M , Vrijens B , Tousset EP , Urquhart J. Effects on blood pressure and cardiovascular risk of variations in patients' adherence to prescribed antihypertensive drugs: role of duration of drug action . *Int J Clin Pract* 2011 ;65 :41–53 .