

MENAXHIMI I HIPERTENSIONI T ARTERIAL

Përmbajtja

1.	Hyrje	1
2.	Qëllimi dhe fokusimi	2
	2.1. Definicioni dhe klasifikimi i hipertensionit arterial (HTA)	2
	2.2. Të dhënat epidemiologjike	2
	2.2.1. Numri i rasteve të raportuara me sëmundje hipertenzive ndër vite sipas niveleve të kujdesit shëndetësor dhe gjinisë në Kosovë ²⁷	3
	2.3. Popullata e caktuar.....	4
	2.4. Audiencia e caktuar për udhërrëfyes	4
3.	Metodologjia	5
	3.1. Burimet e financimit	6
	3.2. Rishqyrtimi i jashtëm dhe procesi i konsultimit	6
	3.3. Plani për kohën e revidimit dhe përditësimit.....	7
4.	Pyetjet	8
5.	Hipertensioni dhe rreziku i përgjithshëm kardiovaskular	9
	5.1. Vlerësimi i rrezikut global kardiovaskular (KV).....	9
	5.2. Limitimet.....	13
	5.3. Përmbledhja e rekomandimeve në vlerësimin e rrezikut të përgjithshëm kardiovaskular	13
6.	Evalrimi Diagnostik.....	14
	6.1. Matja e shtypjes së gjakut	14
	6.1.1. Shtypja e gjakut në ordinancë ose në klinikë	14
	6.1.2. Shtypja e gjakut jashtë ordinance.....	15
	6.1.3. Monitorimi ambulator i tensionit arterial	16
	6.1.4. Monitorimi shtëpiak i TA (shtypjes së gjakut).....	16
	6.1.5. Hipertensioni i mantelit të bardhë (ose izoluar në ordinancë) dhe hipertensioni i maskuar (ose ambulator)	19
	6.1.6. Indikacionet klinike të TA jashtë ordinance.....	21
	6.1.7. Shtypja e gjakut gjatë ushtrimeve fizike dhe stresit laboratorik	22
	6.1.8. Shtypja qendrore e gjakut	23
	6.2. Anamneza mjekësore	23
	6.3. Ekzaminimi fizikal.....	25

6.4. Përmbledhja e rekomandimeve të anamnezës, ekzaminimit fizikal dhe matjeve të shtypjes së gjakut	27
7. Hulumtimet laboratorike.....	28
8. Qasja e trajtimit	31
9. Strategjitë e trajtimit të HTA	34
9.1. Ndryshimet në stilin e jetës	34
9.1.1. Kufizimi i konsumimit të kripës	34
9.1.2. Moderimi i konsumimit të alkoolit.....	35
9.1.3. Ndryshimet tjera dietetike	35
9.1.4. Reduktimi i peshës.....	35
9.1.5. Ushtrimet e rregullta fizike.....	36
9.1.6. Ndërprerja e duhanit	36
9.1.7. Përmbledhje e rekomandimeve në lidhje me adaptimin e ndryshimeve në stilin e jetës.....	37
9.2. Trajtimi farmakologjik i HTA	38
9.2.1. Zgjedhja e barnave antihipertenzive	38
9.2.2. Monoterapia dhe terapia e kombinuar	42
10. Trajtimi i faktorëve të rrezikut që shoqërohen me hipertension.....	46
10.1. Terapia hipolipemike	46
10.2. Terapia antiagreguese	46
10.3. Trajtimi i hiperglikemisë.....	46
11. Referimi i pacientëve me HTA.....	48
12. Konsiderimet gjatë zbatimit të UK.....	49
13. Standardet e auditueshme	50
14. Algoritmi i trajtimit të HTA sipas moshës.....	51
15. Shtojcë	53
15.1. Grupi punues për adaptimin e UK	53
15.2. Deklarata e konfliktit të interesit	53
15.3. Procesi i adaptimit	53
16. Shkurtesat dhe akronimet	54
17. Referencat	57

MENAXHIMI I HIPERTENSIONIT ARTERIAL

1. Hyrje

Tensioni i lartë i gjakut (hipertensioni arterial) është një nga shkaktarët e sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë së parakohshme që mund të parandalohet.

Hipertensioni është një faktor i rëndësishëm i rrezikut për insultet cerebrovaskulare, iskemitë tranzitore, infarktin e miokardit, insuficiencën e zemrës, sëmundjet kronike të veshkave, dëmtimet kongnitiv dhe vdekjeve të parakohshme. Hipertensioni i patrajtuar, zakonisht shoqërohet me një rritje progresive të tensionit arterial.

Dëmtimet vaskulare dhe renale që hipertensioni mund të shkaktojë rezultojnë me gjendje rezistente ndaj trajtimit. Rreziku i lidhur me rritjen e presionit të gjakut është i vazhdueshëm, me çdo rritje prej 2 mmHg të presionit sistolik shoqërohet me rritje të rrezikut për 7% të vdekjeve nga sëmundja iskemike e zemrës dhe rritje prej 10% nga insultet cerebrovaskulare. Shtypja sistolike dhe/ose diastolike e gjakut mund të rritet në çdo individ dhe kjo e fundit më e shpeshtë e rritur të njerëzit më të rinj se 50 vjeç.

Si rezultat i stenoze progresive dhe humbjes së kompliancës së arterieve të mëdha me plakje, shtypja sistolike bëhet një problem i rëndësishëm. Së paku një e katërta e të rriturve (dhe më shumë se gjysma e atyre më të vjetër se 60 vjeç) kanë tension të lartë të gjakut.

Ky udhërrëfyes është adaptuar me qëllim të ndihmës së profesionistëve shëndetësor për të marë vendime për menaxhimin e hipertensionit arterial (HTA) në kujdesin shëndetësor.

Ky udhërrëfyes u shërben profesionistëve shëndetësor për identifikimin dhe trajtimin e hipertensionit primar (tensionit të lartë të gjakut) tek personat e moshës 18 vjeç e sipër. Gjithashtu synon të zvogëlojë rrezikun e problemeve kardiovaskulare si sulmet në zemër dhe goditjet duke ndihmuar profesionistët e kujdesit shëndetësor që të diagnostikojnë me saktësi hipertensionin dhe ta trajtojnë atë në mënyrë efektive.

2. Qëllimi dhe fokusimi

2.1 Definicioni dhe klasifikimi i hipertensionit arterial (HTA)

Hipertensionin definohet si vlera e shtypjes sistolike ≥ 140 mmHg dhe/ose vlera diastolike ≥ 90 mmHg. Bazuar në të dhënat nga RCT (studimet e kontrolluara te randomizuara), tek pacientët me këto vlera të shtypjes arteriale, trajtimi për rregullimin e shtypjes është treguar i dobishëm. Klasifikimi i njëjtë është shfrytëzuar për moshë të reja, moshë mesatare dhe te moshat e shtyera, me disa intervenime për adaptimin e tij për fëmijët dhe adoleshentët.

Tabela nr.1¹

Definicionet dhe klasifikimi i vlerave të tensionit arterial në ordinancë (mmHg)^a.

Kategoritë	Sistolike		Diastolike
Optimal	<120	dhe	<80
Normal	120–129	dhe/ose	80–84
I lartë normal	130–139	dhe/ose	85–89
Grada 1 e hipertensionit	140–159	dhe/ose	90–99
Grada 2 e hipertensionit	160–179	dhe/ose	100–109
Grada 3 e hipertensionit	≥ 180	dhe/ose	≥ 110
Hipertension i izoluar sistolik	≥ 140	dhe	<90

^a *Kategoria e shtypjes së gjakut përcaktohet nga niveli më i lartë i shtypjes së gjakut, qoftë sistolik ose diastolik.*

Hipertensionin sistolik i izoluar duhet të vlerësohet 1, 2 ose 3 sipas vlerave të shtypjes sistolike të gjakut në rangun e treguar.

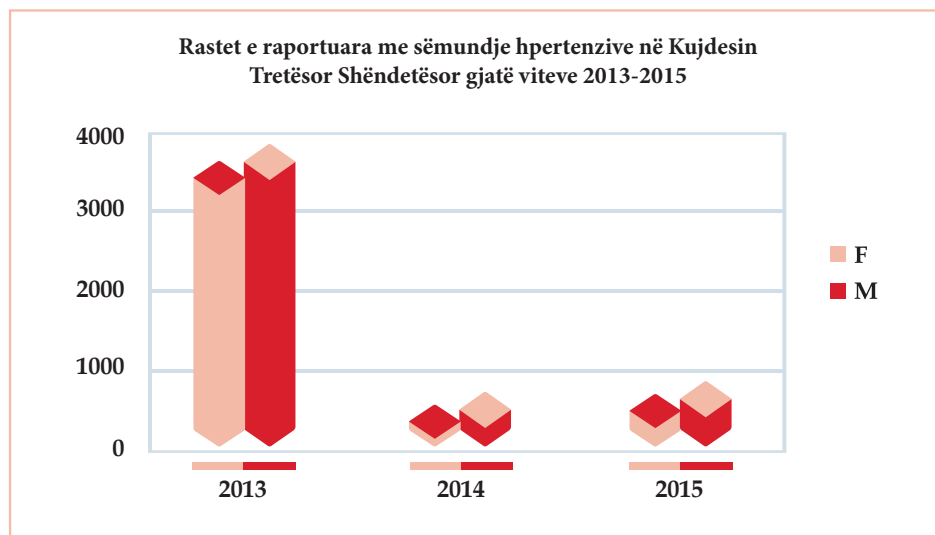
2.2 Të dhënat epidemiologjike

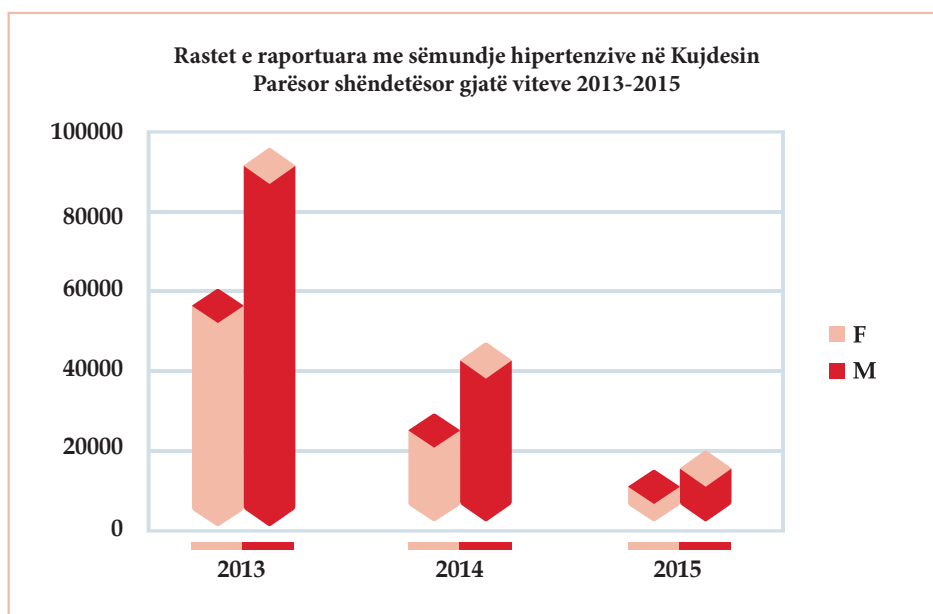
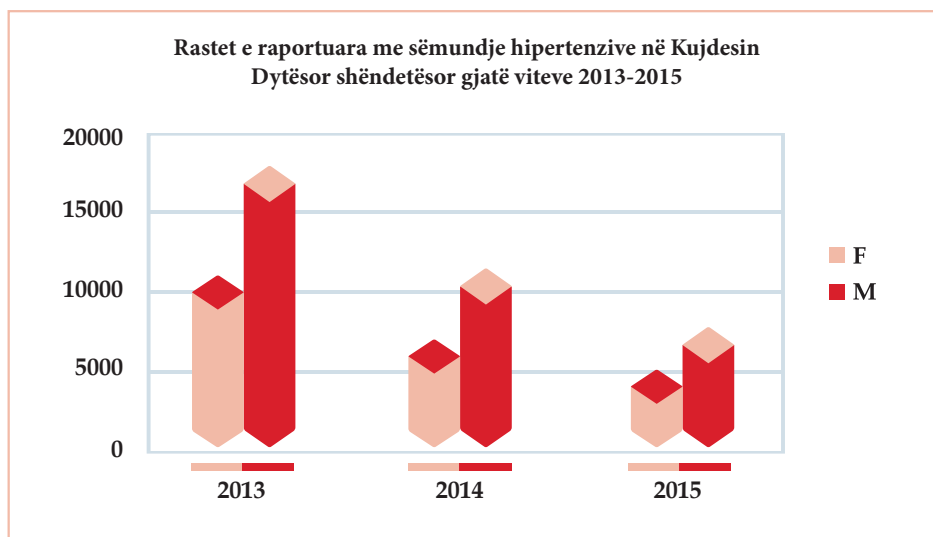
Ekzistojnë të dhëna të kufizuara krahasuese mbi prevalencën e hipertensionit dhe trendin kohor të vlerave të tensionit arterial (TA) në shtete të ndryshme Evropiane.² Prevalenca e gjithëmbarshme e hipertensionit është diku rreth 30–45% të popullatës së përgjithshme, me ngritje të ndjeshme me moshën. Janë evidente edhe ndryshimet në nivel të TA mesatar te vendet e ndryshme.³⁻²³

Për shkak të këtyre mangësive dhe vështirësive në posedim të rezultateve të shteteve të ndryshme përgjatë kohës, si zëvendësim është sygjëruar përdorimi i gjendjeve rezultuese të hipertensionit.²⁴ Vdekshmëria nga ICV (insultet cerebrovaskulare) është e rëndësishme sepse hipertensionin është shkaktari më i rëndësishëm i kësaj ndodhie dhe është raportuar lidhshmëri e ngushtë ndërmjet prevalencës së hipertensionit dhe vdekshmërisë nga ICV.²⁵ Incidenca dhe trendet e vdekshmërisë nga ICV në Evropë janë analizuar përmes statistikave të OBSH (World Health Organization- WHO-OBSH). Në shtetet e Evropës perëndimore vërehet trend në rënie, përderisa në ato lindore vërehet rritje e vdekshmërisë nga ICV.²⁶

2.2.1. Numri i rasteve të raportuara me sëmundje hipertenzive ndër vite sipas niveleve të kujdesit shëndetësor dhe gjinisë në Kosovë²⁷

Sipas Institutit Kombëtar të Shëndetësisë Publike në Kosovë (IKShPK) numri i gjithmbarshëm i rasteve të raportuara me sëmundje hipertenzive* për tri vitet paraprahe (2013-2015) në kujdesin parësor shëndetësor është 290816 pacientë. Sa i përket kujdesit dytësor shëndetësor për këtë periudhë numri i rasteve të raportuara me këtë sëmundje është 63836. Ndërsa në nivelin tretësor shëndetësor, ashtu si edhe pritet, numri është më i vogël me gjithsej 9639 të raportuar me sëmundje hipertenzive për periudhën e lartëcekur. Kjo tregon se rastet me këtë sëmundje fillimisht lajmërohen në nivelin parësor shëndetësor, qendrat e mjekësisë familjare, ku edhe shumica e tyre trajtohet me sukses. Rastet më rezistente dhe vështirë të menaxhuara, udhëzohen në sistemin dytësor shëndetësor dhe vetëm numri i vogël i rasteve udhëzohet për nivelin tretësor shëndetësor. Sa i përket gjinisë, për të tre vitet dhe për të tre nivelet e kujdesit ka dominim të gjinisë femërore. Struktura gjinore sa i përket asaj femrore e raportuar me sëmundje hipertenzive në kujdesin parësor është 60.42%, në atë dytësor 61.44%, respektivisht 52.83% për kujdesin tretësor shëndetësor. Në vitin 2013 janë raportuar gjithsej 163710 raste me sëmundje hipertenzive në nivelin parësor, 29767 raste në nivelin dytësor dhe 7662 raste në nivelin tretësor. Rastet e raportuara në vitin 2014 në kujdesin parësor janë gjithsej 84683, në atë dytësor 19187, respektivisht atë tretësor 820. Kurse viti i fundit i kompletuar me raportim të rasteve për këtë sëmundje pasqyron gjithsej 42423 raste në kujdesin parësor, në kujdesin dytësor 14882 raste të raportuara dhe kujdesin tretësor për po të njëjtin vit (2015) gjithsej 1157 raste. E dhënë interesante është se numri i rasteve të raportuara me sëmundje hipertenzive, për të dy gjinitë, në kujdesin parësor dhe dytësor shëndetësor kishte rënje ndër vite kurse në sistemin tretësor rastet e raportuara në vitin 2014 janë në rënje të dukshme për të pësuar ngritje të lehtë në numrin e raportuar të vitit 2015.





*Sëmundje hipertenzive duke përfshirë tri entitete të raportuara pranë IKShPK në bazë të ICD diagnozave I10, I11, dhe I12.

2.3. Popullata e caktuar

Të gjithë personat mbi moshën 18 vjeçare që nuk kanë koomorbiditet, ndërsa nuk përfshin personat nën moshën 18 vjeçare dhe gratë shtatazëna.

2.4. Audiencia e caktuar për udhërrëfyes

Specialistët e mjekësisë familjare, specialistët për sëmundjet e brendshme, mjekët e përgjithshëm, infermieret e të gjitha profileve si dhe profesionistët e lëmive tjera që e shohin këtë udhërrëfyes të dobishëm.

3. Metodologjia

Janë shqyrtuar shumë Udhërrëfytes klinik (UK) nacional dhe internacional të publikuar në 5 vitet e fundit (2012-2017) ESH dhe ESC, NICE, JNC dhe National Heart Foundation Australia, të shkruara në gjuhën angleze, të kuptueshëm për autorët, rreth diagnozës, evaluimit dhe menaxhimit të Hipertensionit arterial dhe përfundimisht grupi për adaptimin e udhërrëfytesit (GAU) është përcaktuar për Udhërrëfytesit “2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension” dhe “Clinical Management of Hypertension in Adults 2011” (NICE). GAU është përcaktuar për adaptimin e këtyre UK për shkak se kanë përfshirë përgjigjet në pyetjet të cilat janë parashtruar, janë konsideruar më të përshtatshëm duke marrë parasysh edhe aspektin gjeografik. GAU nuk ka shqyrtuar UK që nuk kanë pasur referenca të mjaftueshme ose që nuk ka gjetur përgjigje në pyetjet e UK.

GAU ka rishikuar UK të kualitetit të lartë me rekomandime të qëndrueshme që i përgjigjen diagnozës, evaluimit dhe menaxhimit të HTA te të rriturit, për t’u dhënë informacione të duhura të bazuara në dëshmitë e fundit në dispozicion për profesionistë shëndetësor.

Hulumtimi i literaturës është bërë përmes fjalëve kyçe “udhërrëfytes”, “hipertension arterial”, “menaxhimi i hipertensionit arterial”, “parandalimi i hipertensionit arterial”.

Burimi i informacionit për përzgjedhjen e të dhënave: MEDLINE, EMBASE, Regjistri Qendror Cochrane për Hulumtime të Kontrolluara (Cochrane Central Register of Controlled Trials), interneti dhe revistat online.

Analiza, përzgjedhja e evidencave, interpretimi dhe formulimi i rekomandimeve është bërë përmes koncenzusit të GAU.

Evidencat dhe rekomandimet në këtë udhërrëfytes janë shkallëzuar sipas skemës së dhënë në tabelën nr. 2 dhe tabelën nr. 3. Për secilën pyetje klinike, rekomandimet për kujdesin klinik kanë derivuar dhe janë mbështetur nga niveli më i lartë i mundshëm i evidencave.

Tabela nr.2 – Klasët e rekomandimeve¹

Klasat e rekomandimeve	Definimi	Fjalitë e sugjeruara për përdorim
Klasa I	Evidenca dhe/ose pajtueshmëria e përgjithshme që trajtimi i dhënë apo procedura është efektive, me përfitim të dobishëm.	Është e rekomanduar/ Është e indikuar
Klasa II	Të dhënat kontradiktore dhe/ose një divergjencë e opiniononeve për dobishmërinë / efikasitetin e trajtimit të dhënë ose procedurës.	
Klasa IIa	Pesha e evidences/opinionit është ne favor të dobishmërisë/efikasitetit	Duhet konsideuar
Klasa IIb	Dobishmëria/efikasiteti është më pak i mbështetur nga evidencia /opinionit	Mund të konsiderohet
Klasa III	Evidenca ose pajtimi i përgjithshëm që trajtimi i dhënë ose procedura nuk është e dobishme/ efektive dhe në disa raste ndoshta e dëmshme.	Nuk rekomandohet

Tabela nr. 3 – Niveli i evidencave¹

Niveli A	Të dhënat e nxjerra nga hulumtime klinike multiple të randomizuara apo meta-analizat
Niveli B	Të dhënat që rrjedhin nga hulumtime të vetme të randomizuara apo hulumtime të mëdha jo të randomizuara
Niveli C	Koncenzusi ose opinion i ekspertëve dhe/ose studime të vogla, studime retrospektive, regjistra

3.1. Burimet e financimit

Hartimi i udhërrëfyesit është mbështetur nga Ministria e Shëndetësisë dhe AQH project.

3.2. Rishqyrtimi i jashtëm dhe procesi i konsultimit

Drafti final i udhërrëfyesit, sipas procesit të përcaktuar është analizuar nga dy recenzentë: Dr. Rexhep Manaj, internist-kardiolog, Klinika e Kardiologjisë QKUK Prishtinë dhe Dr. Flamur Qarkaxhiu, internist, Qendra Kombëtare e Mjekësisë së Punës Gjakovë.

Drafti final i UK për menaxhimin e HTA i është dërguar për vlerësim edhe Shoqatës për mbrojtjen e të drejtave të pacientëve.

Drafti final është publikuar në web faqe të Ministrisë së Shëndetësisë ku është dhënë mundësia e komentimit publik nga të gjitha grupet e interesit si dhe të gjithë shfrytëzuesit e udhërrëfyesit. Informatat kthyesë dhe komentet janë analizuar nga grupi punues dhe bazuar në dëshmi janë përfshirë në draft final të dokumentit.

Pas finalizimit të udhërrëfytesit në aspekt përmbajtësor nga të gjithë akterët relevantë dhe grupet e interesit, drafti final do të vlerësohet nga Komisioni për vlerësim të metodologjisë së hartimit të udhërrëfytesve dhe protokolleve klinike.

3.3. Plani për kohën e revidimit dhe përditësimit

Udhërrëfytesa për menaxhimin e hipertensionit arterial të revidohet dhe përditësohet pas 2 vitesh. Procedura e revidimit përcaktohet nga Ministria e Shëndetësisë, ndërsa UK përditësohet në bazë të dëshmive të fundit të publikuara, kërkesave dhe rekomandimeve nga përdoruesit e UK.

4. Pyetjet

Gjatë punës së GAU për menaxhimin e HTA është vendosur që të shqyrtohet menaxhimi i tërësishëm i HTA, posaçërisht duke iu përgjigjur pyetjeve bazuar në çështjet në vijim:

- a.** Vlerësimi i rrezikut kardiovaskular.
- b.** Diagnoza dhe ekzaminimi klinik.
- c.** Hulumtimet laboratorike.
- d.** Qasja e trajtimit.
- e.** Ndryshimet në stilin e jetës.
- f.** Trajtimi farmakologjik i HTA.
- g.** Trajtimi i faktorëve të rrezikut që shoqërohen me HTA.
- h.** Referimi.

5. Hipertensioni dhe rreziku i përgjithshëm kardiovaskular

Për një kohë të gjatë udhërrëfyesit janë fokusuar vetëm në vlerat e shtypjes arteriale, si të vetmit parametra që përcaktojnë nevojën dhe mënyrën e trajtimit. Në vitet e hershme të '90-ta Shoqata Evropiane e Kardiologëve, ajo e hipertensionit dhe e aterosklerozës (ESC, ESH, EAS) nxorën rekomandimet e përbashkëta për prevenimin e sëmundjes koronare të zemrës (CHD).²⁸ U përcaktua që prevenimi i CHD duhet të lidhet me kuantifikimin global të rrezikut kardiovaskular (CV risk).

Kjo qasje është përkrahur dhe inkorporuar në udhërrëfyesit vijues për menaxhimin e hipertensionit arterial,^{29,30} duke u mbështetur në faktin se vetëm një pjesë e vogël e popullatës hipertenzive ka ngritje të vetmuar të shtypjes arteriale, shumica ka të involvuar faktorë shtesë të rrezikut që paraqesin rrezik të shtuar kardiovaskular.

Strategjitë e trajtimit antihipertenziv te individët me rrezikshmëri të lartë mund të ndryshojnë nga ato që realizohen te individët me rrezikshmëri të ulët.

Ekzistojnë të dhëna që te individët me rrezik të lartë, kontrolla e TA është më e vështirë dhe shpesh kërkon kombinim të antihipertenzivëve me terapi tjetër (p.sh. trajtim hipolipemik). Qasja e tillë mund të ketë ndikim edhe në kosto-efektivitet gjatë menaxhimit të nivelit të TA.

5.1. Vlerësi i rrezikut global kardiovaskular (KV)

Vlerësimi i rrezikut global KV është më i lehtë sidomos te grupet e pacientëve me sëmundje KV, diabet, sëmundje koronare të zemrës ose me ndonjë faktor të veçuar rreziku shumë të theksuar.

Në këto raste rreziku global KV është shumë i lartë, që parasheh masa të reduktimit intenziv të rrezikut KV.

Mirëpo shumica e pacientëve nuk i përket kategorive të përmendura dhe duhet që përmes modeleve të përcaktimit të rrezikut global KV të identifikohen me rrezik të ulët, mesatar, të lartë ose shumë të lartë, në mënyrë që t'u përcaktohet qasja e duhur terapeutike. Metoda të ndryshme të kompjuterizuara janë zhvilluar për të vlerësuar rrezikun global KV³¹⁻³⁸, me vlerat dhe kufizimet e tyre.³⁹

Modeli SCORE (The Systematic COronary Risk Evaluation- SCORE- Evaluimi sistematik i rrezikut koronar) është zhvilluar si rrjedhojë e studimeve të gjëra të popullatës Evropiane.

Vlerëson rrezikun nga vdekja nga sëmundjet kardiovaskulare (SKV) gjatë dhjetë viteve duke u bazuar në moshë, gjini, duhanpirje, kolesterol total dhe tension arterial sistolik (TAS).³³ me mundësi përshtatje për shtete (disa shtete Evropiane).

Në aspektin ndërkombëtar, dy grafikone janë në dispozicion: ai për shtetet me rrezikshmëri të lartë dhe ai për ato me rrezikshmëri të ulët.

Rreziku mund të jetë edhe më i lartë se sa që na tregon grafikoni te:

- Individët sedentarë dhe ata me obezitet qendror.
- Individët e pa favorizuar në aspektin social dhe ata prej minoriteteve etnike.
- Individët me glikemi të lartë (esëll) dhe/ose OGTT të çrregullt (që nuk përmbushin kriterin e diagnozës për diabet).
- Individët me nivel të lartë të triglicerideve, fibrinogjenit, apolipoproteinës B, lipoproteinës (a) dhe CRP (me senzitivitet të lartë).
- Individët me anamnezë pozitive familjare për SKV të hershme (M<55 vjeç dhe F<65 vjeç).

Te pacientët e rinj (për shkak të varshmërisë së testit me moshën) vendimet do të duhej të bazoheshin në kuantifikimin e rrezikut relativ ose duke përcaktuar moshën e zemrës dhe atë vasculare, me grafikon.⁴⁰

Një fokusim i veçantë i është kushtuar dëmtimit asimptomatik të organeve (Organ Damage- OD), pasi që alterimi asimptomatik në disa organe i lidhur me hipertensionin indikon progredim të SKV duke rritur ndjeshëm rrezikshmërinë.⁴¹⁻⁴³

Udhërrëfyesit e menaxhimit të hipertensionit (the 1999 and 2003 WHO/ International Society of Hypertension Guidelines and the 2003 and 2007 ESH/ ESC Guidelines)^{29,30,44,45} kanë shkallëzuar rrezikun KV në kategori të ndryshme varësisht prej prezencës së komponentave të përmendura (TA, faktorët e rrezikut KV, dëmtimit asimptomatik të organeve, pranisë së DM, SKV simptomatike dhe sëmundjes kronike të veshkëve (SKVe) me klasifikimin në rrezik të ulët, të mesëm, të lartë dhe tejetë të lartë që i referohet rrezikut 10 vjeçar të mortalitetit KV (the 2012 ESC prevention guidelines) (Figura 1)⁴⁰ dhe faktorët ku bazohet shkallëzimi i përmbledhur në tabelën 4.

Faktorët tjerë të rrezikut, Dëmtim asimptomatik i organeve ose sëmundje	Tensioni arterial (mmHg)			
	Normal i lartë ShS 130–139 ose ShD 85–89	Grada 1 HT ShS 140–159 ose ShD 90–99	Grada 2 HT ShS 160–179 ose ShD 100– 109	Grada 3 HT ShS ≥180 ose ShD ≥110
Jo FR tjerë		Rrezik i ultë	Rrezik i moderuar	Rrezik i lartë
1–2 FR	Rrezik i utë	Rrezik i moderuar	Rrezik i moderuar deri te i lartë	Rrezik i lartë
≥3 FR	Rrezik i ultë deri i moderuar	Rrezik i moderuar deri te rrezik i lartë	Rrezik i lartë	Rrezik i lartë
DO, SKVe shkalla 3 ose di- abet	Rrezik i moderuar deri te i lartë	Rrezik i lartë	Rrezik i lartë	Rrezik i lartë deri shumë i lartë
SKV simptomatike, SVK shkalla ≥4 ose diabet me DO/FR	Rrezik shumë i lartë	Rrezik shumë i lartë	Rrezik shumë i lartë	Rrezik shumë i lartë

*TA = tensioni arterial; SKVe = sëmundje kronike e veshkave; KV - kardiovaskular;
SKV – sëmundje kardiovaskulare; ShD - shtypje diastolike; HT - hipertension;
DO – dëmtimi i organeve; FR - faktor i rrezikut; ShS - shtypje sistolike.*

Figura 1¹ - Shtresimi i rreziku të përgjithshëm KV në kategoritë i ulët, i modeuar, i lartë dhe shumë i lartë i akorduar me ShS dhe ShD dhe prevalencë e FR, DO asimptomatike, diabetin, nivelin e SKVe ose SKV asimptomatike. Subjektet me (tension të shënuar) të lartë normal në ordinancë dhe të ngritur jashtë ordinance kanë një rrezik kardiovaskular në rangun e hipertensionit. Subjektet me (hipertension të mantelit të bardhë) TA të lartë në ordinancë dhe TA normal jashtë ordinance dhe nëse këtu nuk kemi diabet, DO, SKVe, ose SKV, kanë një rrezik më të ulët se sa hipertensionit i qëndrueshëm i vlerave të njejta të TA në ordinancë.

Tabela nr. 4 – Faktorët – tjerë nga ata të TA në ordinancë — prognoza e influencuar; të përdorur për shpërndarjen (shtrirjen, shtresimin) e rrezikut të përgjithshëm KV në Figurën 1¹

Faktorët e rrezikut
Gjinia Mashkull
Mosha (meshkujt ≥ 55 vjeç; femrat ≥ 65 vjeç)
Tymosja e duhanit
Dislipidemia
Kolesteroli Total >4.9 mmol/L (190 mg/dL) dhe/ose
Lipoprotein me densitet të ulët (LDL) >3.0 mmol/L (115 mg/dL), dhe/ose
Lipoprotein me densitet të lartë (HDL): meshkujt <1.0 mmol/L (40 mg/dL), femrat <1.2 mmol/L (46 mg/dL) dhe/ose
Trigliceridet >1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Glukoza esull në plazmë 5.6–6.9 mmol/L (102–125 mg/dL)
Testi jo normal i tolerancës së glukozës
Obeziteti ≥ 30 kg/m ² (lartësia ²)
Obezitet abdominal (circumferenca e belit: meshkujt ≥ 102 cm; femrat ≥ 88 cm)
Anamneza familjare për SKV premature (mosha e meshkujve <55 vjeç; mosha e femrave <65 vjeç)
Dëmtimi asimptomatik i organeve
Shtypja e pulsit (të moshuarit) ≥ 60 mmHg
EKG - HVM (Sokolow–Lyon index >3.5 mV; RaVL >1.1 mV; produkti i kohëzgjatjes së voltazhës Cornell >244 mV*ms), ose
EKG - HVM ëIndeksi i MVM: meshkujt >115 g/m ² ; femrat >95 g/m ² (BSA)] ^a
Trashësia e murit Carotid (IMT >0.9 mm) ose pllakëzat aterosklerotike
Shpejtësia e valës së pulsit Carotide–femoral (PWV) >10 m/s
Indeksi “Ankle-brachial” <0.9
SKVe me ShFG 30–60 mL/min/1.73 m ² (BSA)
Microalbuminuria (30–300 mg/24 h), ose niveli albumin–kreatinin (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/mmol) (e preferuar nga mostra e urinës së mëngjesit)
Diabetes mellitus
Glukoza esëll në plazmë ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) nga 2 matje të përsëritura, dhe/ose
HbA1c $>7\%$ (53 mmol/mol), dhe/ose
Glukoza në plazmë pas ushqimit >11.0 mmol/L (198 mg/dL)
Sëmundje ekzistuese KV ose renale
Sëmundje Cerebrovaskulare : ICV; hemoragji cerebrale; AIT
SKZ: infarkt miokardia; angina; revaskularizim miokardial me PCI ose CABG
Insuficiencë e zemrës, përfshirë insuficiencën me FE të ruajtur

Sëmundjet simptomatike të arterieve periferike të gjymtyrëve të poshtme

SKVe me ShFG <30 mL/min/1.73m² (BSA); proteinuria (>300 mg/24 h)

Retinopati e avancuar: hemoragji ose eksudate, papilloedema

BMI–indeksi i masës trupore; *AIT*–Atakulskemik Tranzitor; *TA*–tensionia arteriale; *BSA*–Body Surface Area; *ST*–sipërfaqja e trupit; *CABG*–coronary artery bypass graft; *SKZ*–sëmundjet koronare të zemrës; *SKVe*–sëmundjet kronike të veshkëve; *KV*–kardiovaskular; *SKV*–sëmundjet kardiovaskulare; *FE*–frakcioni e jektiv; *ShFG*–shkalla e fitrimit glomerular; *HbA1c*–hemoglobina e glikolizuar; *IMT*–trashësia e intima-media; *HVM*–hipertrofia ventrikulare e majtë; *MVM*–masa ventrikulare e majtë; *PCI*–Intervenimi perkutan koronar; *PWV*–pulse wave velocity.
^aRisk maksimal për *HVM* koncentrike: rritë indeksin e *MVM* me trashësi të murit/shkalla e rradisit prej >0.42.

5.2. Limitimet

Të gjitha modelet e vlerësimit të rrezikut KV kanë kufizime. Bazohen në atë se sa me kujdes caktojmë dëmtimin e organit; si i shkallëzojmë masat e prevencës në lidhshmëri me shtimin e rrezikshmërisë; përdorimi nga institucionet private dhe publike të kujdesit shëndetësor që tentojnë të vendosin kufij, poshtë të cilëve trajtimi nuk rekomandohet; sa mendohet në efektin e fortë të moshës në modelet e rrezikut global KV.ery

5.3. Përmbledhja e rekomandimeve në vlerësimin e rrezikut të përgjithshëm kardiovaskular

Vlerësimi i rrezikut global kardiovaskular ¹			
Rekomandimet	Klasa ^a	Niveli ^b	Ref. ^c
Te individët asimptomatik me hipertension por pa SKV, SKVe dhe diabet rreziku i përgjithshëm i shpërndarë duke përdorur modelin SCORE është rekomanduar si një kërkesë minimale.	I	B	33
Pasi që ka prova se DO parashikon vdekjen KV pavarësisht nga SCORE, duhet të merret në konsideratë një hulumtim për DO, veçanërisht në individë me rrezik të moderuar.	IIa	B	46, 47
Rekomandohet që vendimet mbi strategjitë e trajtimit të varën nga niveli fillestar i rrezikut total KV.	I	B	31, 32, 40

SKVe - sëmundjet kronike të veshkave; *KV* -kardiovaskulare; *SKV* – sëmundje kardiovaskulare; *DO* – dëmtim i organeve; *SCORE* - Systematic COronary Risk Evaluation (Evaluim i rrezikut sistematik koronar)

a Klasa e rekomandimit.

b Niveli i evidencës.

c Referenca(at) që mbështesin rekomandimin (et).

6. Evaluimi Diagnostik

Evaluimi inicial i një pacienti me hipertension duhet të:

1. konfirmoj diagnozën e hipertensionit,
2. zbuloj shkaktarët e hipertensionit sekondar dhe
3. vlerësoj rrezikun kardiovaskular, Dëmtimin e Organeve (DO) dhe gjendjet shoqëruese klinike.

Kjo kërkon dhe na thërret për matjet e TA, anamnezës mjekësore përfshirë edhe anamnezën familjare, ekzaminimin fizikal, hulumtimet laboratorike dhe testet e mëtejshme diagnostike. Disa nga hulumtimet janë të nevojshme tek të gjithë pacientët; të tjerat vetëm në grupe të veçanta të pacientëve.

6.1. Matja e shtypjes së gjakut

6.1.1. Shtypja e gjakut në ordinancë ose në klinikë

Aktualisht, në shumë vende Evropiane edhe pse jo në të gjitha, shtypja e gjakut nuk mund të matet me sfigmomanometër me merkur. Në vend të kësaj përdoren sfigmomanometrat me auskultim ose sfigmomanometrat gjysmëautomatik oscilometrik. Këto pajisje duhet të vërtetohen sipas protokolleve të standardizuara dhe saktësia e tyre duhet të kontrollohet periodikisht përmes kalibrimit në një laborator teknik.⁴⁸ Është e preferuar matja e shtypjes së gjakut në krahun e sipërm dhe dimenzionet e manzhetës dhe të qeskës duhet të përshtaten me perimetrin e krahut. Në rast që shtypja sistolike në të dy krahët ndryshon në mënyrë sinjifikante (>10 mmHg) dhe që është treguar të ketë një rrezik të rritur kardiovaskular⁴⁹, duhet të përdoret krahu me vlera më të larta të shtypjes së gjakut. Dallimi i shtypjes ndërmjet duarve ka kuptim nëse demonstron matja simultane (e njëkohshme) në të dy krahët; nëse dikush fiton ndryshim midis krahëve me matje të njëpasnjëshme, kjo mund të jetë për shkak të variabilitetit të shtypjes së gjakut. Te personat e moshuar, pacientët diabetikë dhe në gjendjet tjera në të cilat hipotensioni ortostatik mund të jetë i rregullt ose i dyshuar, rekomandohet që shtypja e gjakut të matet 1 min. dhe 3 min. pas supozimit të pozicionit në këmbë. Hipotensioni Ortostatik – definohet si një reduktim i Shtypjes Sistolike prej ≥ 20 mmHg ose të Shtypjes Diasotlike prej ≥ 10 mmHg brenda 3 min. të qëndrimit në këmbë – është treguar të ketë një prognozë më të keqe për vdekshmërinë dhe ngjarjet kardiovaskulare.^{50,51} Nëse është e mundur, regjistrimi automatik i leximeve të shumta të shtypjes së gjakut në ordinancë me pacientin të ulur dhe në një dhomë të izoluar, sado që siguron më pak informacione në përgjithësi, mund të konsiderohet si një mjet për të përmirësuar riprodhueshmërinë dhe i bën vlerat e shtypjes së gjakut në ordinancë më pranë atyre që ofrohen nga monitorimi ambulantor i shtypjes së gjakut ose monitorimit shtëpiak i shtypjes së gjakut.^{52,53} Matjet e shtypjes së gjakut duhet gjithmonë të shoqërohen me matjen e frekuencës së zemrës, sepse vlerat e pauzës së zemrës në mënyrë të pavarur mund të parashikojnë sëmundjet kardiovaskulare dhe ndodhitë fatale në disa raste, përfshirë edhe hipertensionin.^{54,55} Instruksionet për matjen e drejtë të shtypjes së gjakut janë të përmbledhura në tabelën nr.5.

Tabela nr. 5 - Matja e shtypjes së gjakut në ordinancë¹

Kur masim TA në ordinancë duhte të ndërmerren këto masa:
• Të lejohet që pacienti të pushoj ulur për 3-5 minuta para se të filloni ta matni TA.
• Të bëhen së paku dy matje të TA, në pozitën ulur, me interval ndërmjet prej 1-2 minutash dhe matje plotësuese nëse dy të parat janë të ndryshme. Konsideroni si më të përshtatshme mesataren e TA .
• Të përsëritet matja e TA që të përmirësohet saktësia, te pacientet me aritmi, sikur që është fibrilacioni atrial.
• Të përdoret manzheta standarde (12-13 cm. e gjërë dhe 35 cm. e gjatë), por duhet pasur në dispozicion edhe manzheta më të mëdha (cirkumferenca e krahut >32 cm) dhe më të vogla për krahë të trashë respektivisht të hollë.
• Të mbahet manzheta në nivel të zemrës, pa marrë parasysh pozitën e pacientit.
• Kur e aplikon metodën auskultatore, përdorni fazën I dhe V (zhdukja) të tingullit Korotkof për t'i identifikuar shtypjen sistolike respektivisht diastolike të gjakut.
• Të matet TA në dy krahët në vizitën e parë për të detektuar dallimet e mundshme. Në këtë rast, si referencë merr krahun që tregon vlera më të larta.
• Të matet TA në vizitën e parë, 1 dhe 3 minuta pas supozimit të qëndrimit në pozitën në këmbë te personat e moshuar, pacientët me diabet dhe në gjendjet tjera tek të cilat hipotensioni ortostatik është më i shpeshtë ose dyshohet.
• Të matet, në raset e matjeve tradicionale të TA, frekuenca e zemrës duke palpuar pulsën (së paku për 30 sec.) pas matjes së dytë në pozitën me qëndrim ulur.

TA – *tensioni arterial*

6.1.2. Shtypja e gjakut jashtë ordinance

Avantazhi kryesor i monitorimit jashtë-ordinance i TA është që ai siguron një numër më të madh të matjeve të TA larg nga ambientet mjekësore, i cili përfaqëson një vlerësim më të besueshëm aktual të TA se ai që monitorohet në ordinancë. TA jashtë nga ordinance shpesh është vlerësuar si Monitorimi Ambulantor i TA (MATA) ose Monitorimi Shtëpiak i TA (MShTA), zakonisht me vetëmatjet.

Duhet mbajtur mend disa principe dhe komente të përgjithshme për të dy llojet e monitorimit, përveç rekomandimeve për matjet e TA në ordinancë:⁵⁶⁻⁵⁹

- Procedurat duhet sqaruar pacientit në mënyrë adekuate, përmes instruksioneve verbale dhe të shkruara, përkundër, që vet matja e TA kërkon trajnim nën mbikëqyrjen mjekësore.
- Interpretimi i rezultateve duhet të merr parasysh atë, që riprodhueshmëria e matjeve të TA jashtë ordinance gjatë 24 orëve është relativisht e mirë për mesataret e vlerave të TA gjatë ditës dhe gjatë natës, por më pak për periudha më të shkurtëra brenda 24 orësh dhe për indekset komplekse dhe rrjedhëse.⁶⁰
- Monitorimi Ambulantor i TA dhe Monitorimi Shtëpiak i TA ofrojnë informacione disi të ndryshme mbi statusin dhe rrezikun e TA të personit dhe të dyja metodat duhet të konsiderohen si plotësuese (komplementare) dhe jo konkurruese ose alternative.

- TA në ordinancë zakonisht është më i lartë se TA Ambulator dhe TA shtëpiak dhe dallimet rriten siç rritet TA në ordinancë. Vlerat kufitare për definimin e hipertensionit për TA shtëpiak dhe ambulator, duke u thirrur nga Grupi punues i ESH në monitorimin e TA, janë të paraqitura në tabelën nr. 6.⁵⁶⁻⁵⁹
- Pajisjet duhet të jenë vlerësuar dhe vërtetuar sipas protokolleve të standardizuara ndërkombëtare dhe duhet të mirëmbahen siç duhet si dhe të kalibrohen rregullisht; të paktën çdo 6 muaj. Statusi i vlefshmërisë mund të merret në faqet e dedikuara të internetit.

Tabela nr. 6 - Definimi i hipertensionit sipas vlerave të shtypjes së gjakut në ordinancë dhe jashtë ordinancë¹

Kategoritë	TA Sistolik (mmHg)		TA Diastolik (mmHg)
TA në Ordinancë	≥ 140	dhe/ose	≥ 90
TA Ambulator			
Gatë ditës (ose zgjuar)	≥ 135	dhe/ose	≥ 85
Gjatë natës (ose në gjumë)	≥ 120	dhe/ose	≥ 70
24-h	≥ 130	dhe/ose	≥ 80
TA në Shtëpi	≥ 135	dhe/ose	≥ 85

TA – tensioni arterial

6.1.3. Monitorimi ambulator i tensionit arterial

6.1.3.1 Aspektet metodologjike

Në monitorimin e shtypjes së gjakut janë adresuar një numër i aspekteve metodologjike nga Grupi Punues i ESH.^{56,57} MATA kryhet te pacienti që mban një pajisje portative për matjen e TA, zakonisht në krahun jo-dominues, për një periudhë 24-25 h, në mënyrë që të japë informacion për TA gjatë aktiviteteve ditore dhe gjatë gjumit, natën. Në kohën e montimit dhe provës së pajisjes portative, dallimi midis vlerës fillestare të TA dhe vlerës së TA nga matja e punëtorit të kualifikuar ose operatori nuk duhet të jetë më i madh se 5 mmHg. Në rast të dallimeve të mëdha, manzheta për MATA duhet të largohet (hiqet nga krahu) dhe të vendoset përsëri. Pacienti udhëzohet që të angazhohet në aktivitete normale ditore, por të përmbahet nga stërvitja e sforcuar dhe në kohën e inflacionit të manzhetës, të mos flasë dhe mos të lëvizë e gjithashtu ta mbajë krahun me manzhetë në nivel të zemrës. Pacientit i kërkohet të mbajë dhe të siguroj informata në një ditar mbi simptomat dhe ngjarjet që mund të ndikojnë në TA, kohës së përdorimit të medikamentit, ngrënies dhe kohës kur bie dhe ngritet nga shtrati.

Në praktikën klinike, matjet shpesh bëhen në intervale prej 15 minutash gjatë ditës dhe çdo 30 minuta gjatë natës; Intervalet e gjata ndërmjet leximeve të TA duhet të shmangen sepse zvogëlojnë saktësinë e vlerësimeve 24-h të TA.⁶¹ Mund të rekomandohet që matjet të bëhen në frekuencë të njejtë si gjatë ditës ashtu edhe gjatë natës - për shembull çdo 20

minuta gjatë gjithë kohës. Matjet shkarkohen në kompjuter dhe mund të kryhen një sërë analizash.

Të paktën 70% e vlerësimeve të TA të regjistruara gjatë periudhave të ditës dhe natës së monitorimit, duhet të jenë të pranueshme, në të kundërtën duhet të përsëritet monitorimi.

Zbulimi i leximeve të gabueshme (artefakteve) dhe trajtimi i vlerave të jashtme kanë qenë subjekt i debatit, por nëse ka matje të mjaftueshme, editimi nuk konsiderohet i domosdoshëm dhe duhet të fshihen vetëm leximet shumë të gabuara. Vlen të përmendet se leximet mund të mos jenë të sakta kur ritmi i zemrës është irregular.⁶²

6.1.3.2. Shtypja e gjakut ditën, natën dhe 24 orë

Përveç lakores vizuale, mesatarja e ditës, natës dhe 24-orëshe e TA, janë variablat më të përdorura në praktikën klinike. Mesatarja ditore dhe e natës e TA, mund të llogaritet nga ditari bazuar në kohën e shkuarjes në shtrat dhe ngritjes nga shtrati. Një metodë alternative është shfrytëzimi i periudhave kohore të shkurtëra dhe të fiksuara, nga të cilat eliminohen periudhat e ngritjes dhe uljes - të cilat ndryshojnë nga pacienti në pacient.

Për shembull, është treguar se mesataret e shtypjeve të gjakut prej orës 10 deri në orën 20 dhe nga mesnata deri në orën 6, korrespondojnë mirë me shtypjen e gjakut gjatë ecjes dhe të gjumit,⁶³ por janë propozuar periudha tjera të shkurtëra dhe të caktuara, si p.sh. nga ora 9 në orën 21 dhe nga ora 1 deri në orën 6 të mëngjesit. Në rast të përdorjes të intervaleve matëse të ndryshme, të matjes gjatë ditës dhe natës si dhe për të llogaritur vlerat e zhdukura, rekomandohet që të konsiderohet mesatarja 24 orëshe e TA e llogaritur për intervalet midis leximeve të njëpasnjëshme ose të llogaritet mesatarja e mesatareve 24 orëshe për t'ju shmangur mbivlerësimeve të mesatares 24-h të TA.⁶⁴

Raporti natë-ditë i TA përfaqëson raportin ndërmjet mesatares së natës dhe të ditës së TA. TA normalisht zvogëlohet gjatë natës - dhe definohet si "zhytje". Megjithëse shkalla e uljes gjatë natës ka një shpërndarje normale në mjedisin e popullacionit, përgjithësisht pajtohemi që gjetjet e rënjes të TA natën prej >10% të vlerave të ditës (raporti natë-dite i TA <0.9) do të pranohet si një ndërprerje arbitrare për të përcaktuar personat si "zhytës". Kohët e fundit janë propozuar më shumë kategori të "zhytjes": mungesë e "zhytjes", dmth rritja e TA natën (raporti >1.0); "zhytje" e butë (0.9 < raporti ≤1.0); "zhytje" (0.8 <raporti ≤0.9); dhe "zhytje" ekstreme (raporti ≤0.8). Një duhet patur parasysh, se riprodhueshmëria e modelit të "zhytjes" është e kufizuar.^{65,66} Arsyet e mundshme për mungesën e "zhytjes" janë shqetësimet e gjumit, apnea obstruktive e gjumit, obeziteti, konsumimi i madh i kripës te personat të ndieshëm në kripë, hipotensioni ortostatik, mosfunksionimi autonom, sëmundja kronike e veshkëve (SKVe), neuropatia diabetike dhe mosha e vjetër.

6.1.3.3. Analizat plotësuese

Një numër treguesish shtesë mund të rrjedhin nga regjistrimet e Monitorimit Ambulantor të TA.⁶⁷⁻⁷³ Ata janë: variabiliteti i TA,⁶⁷ TA i rritur në mëngjes,^{68,69,73} ngarkesa e shtypjes së gjakut⁷⁰ dhe indeksi i rigjeditetit arterial ambulant.^{71,72} Megjithatë, vlera e shtuar parashikuese e tyre ende nuk është e qartë prandaj ato duhet të konsiderohen si eksperimentale, pa përdorimin klinik rutinor.

Disa prej këtyre indekseve janë diskutuar në detaje në dokumentet dhe udhëzimet e ESH-së^{56,57} duke përfshirë informacionin mbi lehtësirat e rekomanduara për programin e MATA në praktikën klinike, të cilat përfshijnë nevojën për një raport klinik të standardizuar, një raport interpretues, një raport trendi për të krahasuar regjistrimet marrë me kalimin e kohës dhe një raport hulumtimi, duke ofruar një sërë parametrash shtesë si ato të listuara më sipër.

6.1.3.4. Rëndësia prognostike e shtypjes ambulatore të gjakut

Disa studime kanë treguar se hipertrofia e ventrikulit të majtë (HVM) të pacientëve hipertenziv, rritja e trashësisë intima-media të karotideve (IMT) dhe treguesit e tjerë të dëmtimeve të organeve (DO) lidhen me TA ambulator më shumë se me TA në ordinancë.^{74,75} Për më tepër, mesatarja 24 orëshe e TA është treguar vazhdimisht të ketë një marrëdhënie më të afërt me ngjarjet morbide ose fatale se sa TA në ordinancë (zyrë).⁷⁶⁻⁷⁹ Ka studime në të cilat tregojnë se saktësia e TA të matur në ordinancë (zyrë) kishte një vlerë parashikuese të ngjashme me TA ambulator.⁷⁹ Dëshmitë nga meta-analizat e studimeve observuese të publikuara dhe të dhëna individuale të grumbulluara⁸⁰⁻⁸² megjithatë, kanë treguar se TA ambulator në përgjithësi është një parashikues më i ndjeshëm i rrezikut të rezultateve klinike kardiovaskulare, siç janë sëmundjet koronare morbide ose fatale dhe insulti cerebrovaskular (ICV) se TA në ordinancë. Superioriteti i TA ambulator është treguar në përgjithësi në popullatë, te të rinjtë dhe të moshuarit, te meshkujt dhe te femrat, pacientët hipertenziv të trajtuar dhe të pa trajtuar, te pacientët me rrezik të lartë dhe te pacientët me sëmundje kardiovaskulare ose renale.⁸¹⁻⁸⁵ Studimet që kanë llogaritur TA gjatë ditës dhe gjatë natës me të njëjtin model statistikor kanë gjetur që TA gjatë natës është parashikues (variabël) më i fortë se TA gjatë ditës.^{82,86} Raporti natë-ditë është një prediktor (variabël) sinjifikant i rezultateve klinike kardiovaskulare por mbledh pak informacione prognostike mbi dhe përtej TA 24 orësh.^{86,87} Lidhur me modelin e “zhytjes” (rënies), të dhënat më konsistente janë se incidenca e ndodhive kardiovaskulare është më e lartë te pacientët me një rënie më të vogël ose pa rënie fare të TA gjatë natës, se sa në ata me rënie (zhytje) më të madhe^{81,83,84,87,88} edhe pse riprodhueshmëria e kufizuar e këtij fenomeni kufizon besueshmërinë e rezultateve për dallimet e vogla ndërmjet grupit.^{81,83,84,87} “Zhytjet” (rëniet) ekstreme mund të kenë në rritje rrezikun për goditje në tru (ICV).⁸⁹ Mirëpo, të dhënat për rritje të rrezikut kardiovaskular të “zhytjet” ekstreme janë në kundërshtim dhe kështu rëndësia klinike e këtij fenomeni është e pasigurt.^{81,87}

6.1.4. Monitorimi shtëpiak i TA (shtypjes së gjakut)

6.1.4.1. Aspektet metodologjike

Grupi punues i ESH për Monitorimin e TA ka propozuar një numër të rekomandimeve për Monitorimin shtëpiak të TA.^{58,59} Zakonisht teknika involvon vet matjen e TA por, te disa pacientë, ndoshta kërkohet edhe mbështetja nga një ofruar i trajnuar shëndetësor ose anëtar i familjes. Pajisjet që barten në dorë (kyç), aktualisht nuk janë të rekomanduara, por përdorimi i tyre mund të justifikohet te personat obez me cirkumferencë të krahut jashtëzakonisht të madhe. Për evaluim diagnostik TA duhet të matet çdo ditë, në mëngjes dhe në mbrëmje, së paku 3-4 ditë dhe mundësisht 7 ditë rresht. TA duhet të matet në një dhomë të qetë, me pacientë në pozitë të ulur, me shpinë dhe krahë të mbështetur mirë, pas 5 minutash pushimi dhe me dy matje të bëra në intervale 1-2 minuta; rezultatet

të shënohen në një ditë të standardizuar menjëherë pas çdo matjeje. Mirëpo, vlerat e raportuara të TA nga pacientët mund të mos jenë gjithmonë të besueshme, të cilat mund të kapërcehen duke u ruajtur në memorijen e pajisjes. TA shtëpiak është mesatarja e këtyre leximeve, me përjashtim të ditës së parë të monitorimit. Përdorimi i telemonitorimit dhe aplikimeve në smartfona për monitorim shtëpiak të shtypjes së gjakut mund të kenë përparësi të mëtejshme.^{90,91} Interpretimi i rezultateve duhet gjithnjë me qenë nën udhëheqjen e afërt të mjekut. Kur krahasohet me TA të ordinancës (zyrës), monitorimi shtëpiak i TA siguron matje të shumëfishta gjatë disa ditëve, ose edhe periudhave më të gjata, të marra në mjedisin e zakonshëm të individit. Krahasuar me TA ambulator, kjo ofron matje gjatë një periudhe të zgjatur dhe ndryshimeve të TA nga dita në ditë, është më e lirë,⁹² shumë më shumë në dispozicion dhe shumë më e lehtë të përsëritet. Megjithatë, ndryshe nga Monitorimi ambulator i TA, ai nuk siguron të dhëna të shtypjes së gjakut gjatë aktiviteteve rutinore ditore dhe gjatë periudhës së gjumit, ose kuantifikimit të variabilitetit afatshkurtër të TA.⁹³

6.1.4.2. Rëndësia prognostike e TA në shtëpi

Vlerat e shtypjes së gjakut të matur në shtëpi janë tregues më i besueshëm që indikon dëmtimet e organeve se sa vlerat e matjes së TA në ordinancë, pjesërisht me HVM^{74,75} dhe meta-analizat e disa studimeve prospektive në popullatë në përgjithësi, në KPSH dhe pacientët me hipertension, tregojnë se parashikimi i morbiditetit dhe mortalitetit kardiovaskular është dukshëm më i madh me vlerat e matjes së TA në shtëpi se sa vlerat e matjes së TA në ordinancë.^{94,95} Studimet në të cilat janë kryer monitorimi ambulator i TA dhe monitorimi shtëpiak i TA, tregojnë se TA në shtëpi është së paku po aq i lidhur me dëmtimet e organeve si edhe TA ambulator,^{74,75} dhe se sinjifikanca prognostike e TA në shtëpi është e ngjashme me atë të TA ambulator pas përshtatjes për moshë dhe gjini.^{96,97}

6.1.5. Hipertensioni i mantelit të bardhë (ose izoluar në ordinancë) dhe hipertensioni i maskuar (ose ambulator)

TA në ordinancë zakonisht është më i lartë se TA i matur jashtë ordinance, i cili i është atribuar përgjigjes paralajmëruese, ankthit dhe/ose një përgjigje të kushtëzuar ndaj situatës së pazakontë⁹⁸ dhe në këtë kuptim regresioni i vlerës mesatare mund të luajë rol. Megjithëse mund të përfshihen disa faktorë në modulimin e TA në ordinancë apo jashtë ordinancë⁹⁹, dallimi në mes të dyjave zakonisht i është referuar - megjithëse disi i parregullt - të ashtuquajturit “efekti i mantelit të bardhë”,^{99,100} përderisa “mantel i bardhë” ose “izoluar në ordinancë” ose “hipertensioni i izoluar i klinikës” i referohet gjendjes në të cilën TA ngritet në ordinancë në vizitat e përsëritura dhe jashtë ordinance vlerat janë normale, qoftë gjatë monitorimit ambulator të TA ose monitorimit shtëpiak të TA. Në anën tjetër, vlerat e TA mund të jenë normale në ordinancë dhe abnormale të rritura jashtë ambientit mjekësor, për ç’arsye edhe quhet “i maskuar” ose “hipertension ambulator i izoluar”. Termat “i vërtetë” ose “normotension konsistent” dhe “hipertension i qëndrueshëm” përdoren kur të dyja llojet e matjes së TA përkatësisht janë, normale ose jo normale. Ndërsa vlera e prerë e TA në ordinancë është tradicionalisht 140/90 mmHg, shumica e studimeve në hipertensionin e mantelit të bardhë ose hipertensionin e maskuar kanë përdorur vlerën kufitare prej 135/85 mmHg për TA jashtë ordinance gjatë orarit të ditës ose TA në shtëpi dhe 130/80 mmHg për TA 24 orësh. Veçanërisht, ekziston vetëm një marrëveshje e pajtuar ndërmjet definicionit të hipertensionit “të mantelit të

bardhë” ose “hipertensionit të maskuar” të diagnostikuar nga monitorimi ambulantor i TA ose monitorimit shtëpiak i TA.⁹³ Rekomandohet që termat “hipertensioni i mantelit te bardhë” dhe “hipertensioni i maskuar” të rezervohen për të përcaktuar individët e patrajtuar.

6.1.5.1. Hipertensioni i mantelit të bardhë

Bazuar në katër studime të popullsisë, prevalenca e përgjithshme e hipertensionit të mantelit bardhë kishte mesatare 13% (vargu 9-16%) dhe arrinë në rreth 32% (vargu 25-46%) në mesin e personave hipertenziv në këto anketime.¹⁰¹ Faktorët që lidhen me rritjen e prevalencës së hipertensionit të mantelit të bardhë janë: mosha, gjinia femërore dhe mos tymasja e duhanit. Prevalenca është më e ulët në rastin e dëmtimit të organeve të caktuar ose kur TA në ordinancë bazohet në matje të përsëritura ose kur matet nga një infermiere ose një tjetër ofruer i kujdesit shëndetësor.^{102,103} Prevalenca gjithashtu është e lidhur edhe me vlerat e TA në ordinancë: për shembull, përqindja e hipertensionit të mantelit të bardhë arrinë në rreth 55% në hipertensionin e shkallës 1 dhe vetëm rreth 10% në hipertensionin e shkallës 3.¹⁰² Dëmtimi i organeve është më pak i përhapur te hipertensioni i mantelit te bardhë, se sa në hipertensionin e qëndrueshëm dhe studimet prospektive vazhdimisht kanë treguar që kjo është rast edhe për ngjarjet kardiovaskulare.^{97,101,104,105} Nëse personat me hipertension të mantelit të bardhë mund të jenë të barabartë me individët e vërtetë normotenziv, është një çështje ende në debat, sepse në disa studime rreziku afatgjatë kardiovaskular i kësaj gjendje është gjetur që është i ndërmjetëm në mes të hipertensionit të qëndrueshëm dhe normotensionit të vërtetë,⁹⁷ ndërsa në meta-analiza nuk ishte shumë i ndryshëm nga normotensioni i vërtetë kur u përshtat për moshën, gjininë dhe kovariablat tjera.^{101,104,105} Ekziston mundësia që, për shkak se pacientët me hipertension të mantelit të bardhë shpesh trajtohen, reduktimi i TA në klinikë çon në një reduktim të incidencës të ngjarjeve kardiovaskulare.¹⁰⁴ Faktorë tjerë që duhet marrë parasysh te pacientët me hipertension të mantelit të bardhë, krahasuar me personat normotenziv, janë: (i) TA jashtë ordinancës është më e lartë,^{97,101} (ii) dëmtimet asimptomatike të organeve si HVM mund të jenë më të shpeshta,¹⁰⁶ dhe (iii) faktorët e rrezikut metabolik dhe rrezikut afatgjatë të fillimit të papritur të diabetit dhe avancimi i hipertensionit në hipertension të qëndrueshëm.^{107,108} Rekomandohet që diagnoza e hipertensionit të mantelit të bardhë të konfirmohet brenda 3-6 muajsh dhe këta pacientë të hulumtohen dhe përcillen nga afër, duke përfshirë matjet e përsëritura të TA.

6.1.5.2. Hipertensioni i maskuar

Prevalenca e hipertensionit të maskuar në studimet e bazuara në popullsi është mesatarisht rreth 13% (vargu 10-17%).¹⁰¹ Disa faktorë mund të rrisin TA jashtë ordinancës në krahasim me TA në ordinancë, siç janë mosha më e re, gjinia mashkullore, duhanpirja, konsumimi i alkoolit, aktiviteti fizik, hipertensioni i nxitur nga stërvitja, ankthi, stresi i punës, adipoziteti, diabeti, sëmundjet kronike të veshkave, anamneza familjare për hipertension dhe prevalenca është më e lartë kur TA në ordinancë është në rangun e lartë normal.¹⁰⁹ Hipertensioni i maskuar shpesh lidhet me faktorë tjerë të rrezikut, dëmtimet asimptomatike të organeve dhe rrezikun e rritur për diabet dhe hipertension të qëndrueshëm.¹⁰⁶⁻¹¹¹ Meta-analizat e studimeve prospektive tregojnë se incidenca e ngjarjeve kardiovaskulare është rreth dy herë më e lartë se sa te normotensioni i vërtetë dhe është e ngjashme me incidencën në hipertension të qëndrueshëm.^{101,104,109} Fakti

që hipertensioni i maskuar është kryesisht i pazbuluar dhe i patrajtuar mund të ketë kontribuar në këtë zbulim. Në pacientët diabetikë hipertensioni i maskuar shoqërohet me një rrezik në rritje për nefropati, sidomos kur rritja e TA ndodhë kryesisht gjatë natës.^{112,113}

6.1.6. Indikacionet klinike të TA jashtë ordinance

Tani është pranuar përgjithësisht se TA jashtë ordinance është një ndihmës i rëndësishëm për matjen e TA në mënyrë tradicionale (konvencionale), por ky i fundit aktualisht mbetet “standardi i artë” për shqyrtimin, diagnostikimin dhe menaxhimin e hipertensionit. Megjithatë, vlerat e përhershme të TA në ordinancë duhet të balancohen kundër kufizimeve të saja të rëndësishme, të cilat kanë çuar në sugjerimet gjithnjë e më të shpeshta se matjet e TA jashtë ordinancës luajnë një rol të rëndësishëm në menaxhimin e hipertensionit. Megjithëse ekzistojnë dallime ndërmjet monitorimit ambulator të TA dhe monitorimit shtëpiak të TA, zgjedhja midis dy metodave do të varet nga indikacionet, disponueshmëria, lehtësia, kostoja e përdorimit dhe nëse është e përshtatshme, preferenca e pacientit. Për vlerësimin fillestar të pacientit, monitorimi shtëpiak i TA është më i përshtatshëm në kujdesin parësor përderisa monitorimi ambulator i TA në kujdesin e specializuar. Sidoqoftë, është e këshillueshme që të vërtetohen të dhënat kufizuese ose jonormale për monitorimin shtëpiak të TA me monitorimin ambulator të TA,¹¹⁴ i cili aktualisht konsiderohet referencë për TA jashtë ordinancës, me përparësitë shtesë të ofrimit të vlerave gjatë natës të TA. Për më tepër, pjesa më e madhe - nëse jo të gjithë pacientët duhet të familjarizohen me vetë-kontrollimin e TA me qëllim të optimizimit të përcjelljes, për të cilën monitorimi shtëpiak i TA është më i përshtatshëm se monitorimi ambulator për TA. Sidoqoftë, (vetë-kontrollimi) monitorimi shtëpiak i TA mund të mos jetë i mundshëm për shkak të mosnjohurive ose kufizimeve fizike, ose mund të kundërrindikohet për shkak të ankthit ose sjelljes obsesive të pacientit, në të cilin rast Monitorimi ambulator i TA mund të jetë më i përshtatshëm. Kushtet që konsiderohen si indikacione klinike për matjen e TA jashtë ordinancës për qëllime diagnostikuese janë të listuara në tabelën nr.7.

Tabela nr. 7 - Indikacionet klinike të matjes jashtë ordinance të TA për qëllime diagnostike¹

Indikacionet klinike për MShTA ose MATA
• Dyshimet për hipertension të mantelit të bardhë
- Shkalla e 1 e hipertensionit në ordinancë
- Shtypja e lartë e gjakut në ordinancë te individët pa simptome për dëmtime të organeve dhe të rrezikut të vogël kardiovaskular në përgjithësi
• Dyshimet e hipertensionit të maskuar
- TA normal i lartë në ordinancë
- TA normal në ordinancë te individët me simptome të dëmtimit të organeve ose të rrezikut të lartë të përgjithshëm kardiovaskular
• Identifikimi i efektit të mantelit të bardhë te pacientët hipertenziv
• Variabilitetet e konsiderueshme të TA në ordinancë gjatë vizitës së njëjtë ose të vizitave të ndryshme
• hipotensioni autonom, postural, post-prandial, pas gjumit dhe i ndikuar nga barnat
• TA i ngritur në ordinancë ose pre-eclampsia e dyshuar te femrat shtatzëna

- Identifikimi i hipertensionit rezistent të vërtetë ose të rremë

Ndikimet specifike për Monitorimin ambulator të TA

- Dallimi i dukshëm ndërmjet TA në ordinancë dhe TA në shtëpi
- Vlerësimi i statusit të rënjes
- Dyshimi për hipertension nokturnal ose mungesë e rënjes, siç është te pacientët me apne të gjumit, sëmundje kronike të veshkëve (SKVe) ose diabet
- Vlerësimi i variabilitetit të TA

TA – tensioni arterial; MATA – monitorimi ambulator i tensionit arterial;
MShTA – monitorimi shtëpiak i tensionit arterial; SKVe – sëmundjet kronike të veshkëve;
KV - kardiovaskulare;

6.1.7. Shtypja e gjakut gjatë ushtrimeve fizike dhe stresit laboratorik

TA rritet gjatë ushtrimeve dinamike dhe statike, ku rritja është më e theksuar për TA sistolik se sa për TA diastolik.¹¹⁵ Testimi i ushtrimeve fizike zakonisht përfshin ushtrimet dinamike, ose në ergometri me biçikletë ose me shirit (treadmill). Veçanërisht, vetëm TA sistolik mund të matet në mënyrë të besueshme me metodat jo invazive. Aktualisht nuk ka konsensus për përgjigjen normale të TA gjatë testimit të ushtrimeve dinamike. Një TA sistolik prej ≥ 210 mmHg për meshkujt dhe ≥ 190 mmHg për femrat një numër studimesh është quajtur “hipertensionit i sforcimeve”, por janë përdorur edhe përkufizime tjera të një përgjigje të ekzagjeruar të TA të sforcuar.^{116,117} Për më tepër, rritja e TA sistolik në sforcimet submaksimale fikse lidhen me TA para sforcimit, moshën, ngurtësinë arteriale dhe obezitetin abdominal që është disi më i madh tek femrat sesa te meshkujt dhe më pak te individët e shëndetshëm se sa tek individët jo të shëndetshëm.¹¹⁵⁻¹¹⁹ Shumica, por jo të gjitha studimet kanë treguar se një rritje e tepruar e TA gjatë sforcimeve fizike parashikon zhvillimin e hipertensionit në individët normotenziv, pavarësisht nga TA në gjendje pushimi ose qetësie.^{115,116,120} Megjithatë, testimi i sforcimeve fizike për të parashikuar hipertensionin e ardhshëm nuk rekomandohet për shkak të një numri kufizimesh, siç është mungesa e standardizimit të metodologjisë dhe definicioneve. Për më tepër, nuk ka unanimitet në lidhje të TA në sforcime me dëmtimet e organeve, të tilla si hiperterofia e majtë ventrikulare, pas rregullimit për TA në gjendje pushimi dhe gjendjet tjera, si te pacientët normotenziv ashtu edhe te ata hipertenziv.^{115,116} Gjithashtu rezultatet mbi rëndësinë prognostike të TA në sforcime fizike nuk janë të qëndrueshme,¹¹⁷ të cilat mund të jenë për shkak të faktit se dy komponentat hemodinamike të ndryshimeve të TA në drejtime të kundërta gjatë sforcimeve fizike dinamike: rezistenca sistemike vaskulare zvogëlohet derisa tensioni i zemrës rritet. Është e mundur që faktori vendimtar prognostik është një reduktim i ndjeshëm i rezistencës vaskulare sistemike gjatë sforcimeve fizike, në përputhje me ndryshimet strukturore patofiziologjike në arterie dhe arteriole.^{115,121} Pa marrë parasysh nëse dilatimi arterial i dëmtuar është shndërruar në një rritje të shtuar të TA, mundet të paktën pjesërisht të varet nga outputi kardiak. Në individët normotenziv dhe në pacientët me hipertension të lehtë me rritje adekuate të tensionit kardiak, një përgjigje e ekzagjeruar e TA parashikon një rezultat më të dobët afatgjatë.^{117,122} Në rastin e TA në gjendje normale pushimi, hipertensionin i stërngarkuar mund të konsiderohet një tregues për MATA për shkak të lidhjes së saj me hipertension të maskuar.¹²³ Nga ana tjetër,

kur hipertensioni është i lidhur me mosfunksionim kardiak dhe rritja e prodhimit kardiak të nxitur nga stërviçja, mund të humbet rëndësia prognostike e TA gjatë sforcimit fizik.¹²¹ Së fundmi, një TA më i lartë gjatë sforcimit fizik madje mund të sjellë një prognozë më të mirë, siç janë individët 75-vjeçarë,¹²⁴ në pacientë me sëmundje të dyshuar kardiake,¹²⁵ ose me insuficiencë të zemrës,¹²⁶ në të cilët një TA i lartë gjatë sforcimit fizik përfshinë ruajtjen e funksionit sistolik kardiak.¹¹⁷ Në përfundim, rezultatet e përgjithshme vënë në pikëpyetje dobishmërinë klinike të matjeve të TA gjatë testimit të sforcimit fizik për qëllime diagnostike dhe prognostike në pacientët me hipertension. Megjithatë, testimet e sforcimeve fizike janë të dobishme si një indikator i përgjithshëm prognostik duke përdorur kapacitetin e sforcimeve fizike dhe të dhënave të elektrokardiogramit (EKG) dhe një përgjigje jonormale e TA mund të kërkojë MATA. Një numër i testeve të stresit mendor janë aplikuar për të provokuar stresin dhe për të rritur TA nëpërmjet një problemi matematikor, teknik ose të natyrës vendimmarrëse.¹¹⁵ Megjithatë, këto teste të stresit laboratorik në përgjithësi nuk pasqyrojnë stresin e jetës reale dhe nuk janë të standardizuara mirë, kanë reduktueshmëri të kufizuar dhe korelacionet ndërmjet përgjigjeve të TA ndaj stresorëve të ndryshëm janë të kufizuara. Përveç kësaj, rezultatet në marrëdhëniet e pavarura të reagimit të TA ndaj stresorëve mendor me hipertension në të ardhmen nuk janë unanime dhe nëse është e rëndësishme, mospërputhja e shpjeguar shtesë është zakonisht e vogël.^{115,127} Një meta-analizë e kohëve të fundit sugjeroi që reagimi më i madh ndaj stresit akut mendor ka një efekt të kundërt në statusin e rrezikut të ardhshëm kardiovaskular: një përzierje e TA të ngritur, hipertensionit, hipertrofisë së majtë ventrikulare, aterosklerozës subklinike dhe ngjarjeve klinike kardiake.¹²⁸ Rezultatet në përgjithësi sugjerojnë se matjet e TA gjatë testeve të stresit mendor nuk janë aktualisht klinikisht të dobishme.

6.1.8. Shtypja qendrore e gjakut

Matja e shtypjes qendrore të gjakut në pacientët me HTA bëhet në nivelin dytësor dhe tretësor të kujdesit shëndetësor dhe ndihmon në evaluimin për ngjarjet kardiovaskulare¹²⁹ çka është dokumentuara nga grupe të ekspertëve.¹³⁰ Të dhënat për shtypjen qendrore të gjakut ndihmuan si parashikues të pavarur të të gjithë shkaktarëve dhe vdekshmërisë kardiovaskulare në pacientët me ESRD (End Stage Renal Disease- sëmundjet e stadi terminal të veshkëve).^{131,132}

Përkundër udhëzimeve të deritanishme, nevojiten më shumë hulumtime përpara se të rekomandohet përdorimi i tyre klinik rutinor.^{133,134}

Përjashtimi i vetëm mund të jetë hipertensioni i izoluar sistolik (ISH) tek të rinjtë: në disa prej këtyre individëve rritja e shtypjes sistolike të gjakut në nivelin brahial mund të jetë për shkak të përforcimit të lartë të valës qendrore të shtypjes, përderisa shtypja qendrore e gjakut është normale.¹³⁵

6.2. Anamneza mjekësore

Anamneza mjekësore duhet të adresoj kohën e diagnozës së parë të hipertensionit arterial, matjet momentale dhe të kaluara të shtypjes së gjakut dhe medikamentet antihipertenzive momentale dhe të kaluara. Kujdes të caktuar duhet kushtuar indikacioneve të shkaktarëve sekondar të hipertensionit. Femrat duhet pyetur për hipertensionin që do të lidhej me shtatzëninë.

Anamneza e kujdeseshme për sëmundjet koronare të zemrës duhet të merret në të gjithë pacientët, që të mundësohet vlerësimi i rrezikut të përgjithshëm kardiovaskular, përfshirë edhe sëmundjet shoqëruese sikur që është diabeti, shenjat klinike për një histori të insuficiencës së zemrës, sëmundjet koronare të zemrës ose sëmundje e arterieve periferike (PAD- peripheral artery disease), sëmundjet e valvulave të zemrës, palpitationet, epizode të sinkopave, çrregullimet neurologjike me theks në ICV dhe atak iskemik tranzitor (AIT).

Një anamnezë pozitive për sëmundje kronike të veshkave duhet të përfshijë llojin dhe kohëzgjatjen e sëmundjeve të veshkave. Duhet të kërkohet për abuzim me nikotinë dhe të dhënat për dislipidemi.

Një anamnezë familjare pozitive të hipertensionit prematur dhe/ose sëmundje kardiovaskulare premature është një indikator i parë për predispozita famljare (gjenetika) të hipertensionit dhe sëmundjeve koronare të zemrës dhe mund të shkaktojnë teste gjenetike të indikuara klinikisht. Detajet për anamnezën familjare dhe mjekësore janë të përmbeldhura në tabelën nr. 8.

Tabela nr. 8 - Anamneza mjekësore personale dhe familjare ¹

1. Kohëzgjatja dhe niveli i kaluar i shtypjes së lartë të gjakut, përfshirë edhe matjet në shtëpi.
2. Hipertensioni sekondar
a) Historia familjare për SKVe (veshkë policistike).
b) Historia për sëmundje të veshkëve, infeksion të traktit urinar, hematuri, keqpërdorim të analgjetikëve (sëmundje parenkimale e veshkëve)
c) Përdorimi i medikamenteve/substancave, psh. kontraktivëve oral, carbenoxolone, pika nazale vazokonstriktive, kokainë, amfetaminë, gluco- dhe mineralokortikosteroide, medikamente josteroidike antiinflamatorë, eritropoetin, ciklosporina.
d) Episoda të përsëritura të djersitjes, dhimbjes së kokës, anksozitetit, palpitationeve (pheochromocytoma)
e) Episoda të plogështisë muskulare dhe tetanisë (hyperaldosteronizmi).
f) Simptoma sugjestive të sëmundjes së tiroidesë.
3. Faktorët e rrezikut
a) Anameza pozitive famljare dhe personale për hipertension dhe SKZ
b) Anameza pozitive famljare dhe personale për dislipidemi.
c) Anameza pozitive famljare dhe personale për diabetes mellitus (medikamentet, niveli i glukozës në gjak, poliuria).
d) Shprehitë e tymosjes.
e) Shprehitë dietetike.
f) Ndryshimet momentale në peshë; obeziteti.
g) Sasia e ushtrimeve fizike.
h) Gërhitja; apnea e gjumit (informata poashtu nga partneri).
i) Pësia e vogël në lindje.

4. Historia dhe simptomet e dëmtimit të organeve dhe sëmundjes kardiovaskulare

- a) Truri dhe sytë: kokëdhimbja, vertigo, çrregullim i të pamurit, AIT, deficitet senzitive dhe motorike, ICV, revaskularizim karotid
- b) Zemra: dhimbja e gjoksit, dispnea, edema në nyje, infarkt miokardial, revaskularizim, sinkopa, historia për palpitacione, aritmia, veçanërisht fibrilacioni atrial.
- c) Veshkët: etja, poliuria, nokturia, hematuria.
- d) Arteriet periferike: ekstremitetet e ftohta, claudicatio intermittens, dhimbje – në distancë gjatë ecjes, revaskularizimi periferik.
- e) Histori e gërhitjes/sëmundja kronike e mushkërive/apnea e gjumit.
- f) Disfunzioni kognitiv.

5. Menaxhimi i hipertensionit

- a) Trajtimi momental me antihipertenziv .
- b) Trajtimi në të kaluarën me antihipertenziv.
- c) Të dhëna për adherencë ose mungesë të adherencave në terapi.
- d) Efikasiteti dhe efektet anësore të medikamenteve.

TA- tensioni arterial; SKVe- sëmundjet kronike e veshkëve; SKV- sëmundjet kardiovaskulare; AIT- ataku iskemik tranzitor; ICV- Insult Cerebro Vaskular; SKZ – Sëmundje Kronike e Zembrës;

6.3. Ekzaminimi fizikal

Qëllimet e ekzaminit fizikal janë formimi ose verifikimi i diagnozës së hipertensionit, caktimi i TA momental, skreningu për shkaktarët sekondarë të hipertensionit dhe gjetja e vlerësimit të përgjithshëm të rrezikut kardiovaskular. TA duhet të matet siç është përmbledhur në seksionin 6.1 dhe duhet të përsëritet që ta konfirmojmë diagnozën e hipertensionit. Së paku një herë, TA duhet të matet në të dy krahët dhe dallimet ndërmjet dy krahëve, të TA sistolik >20 mmHg dhe/ose të TA diastolik >10 mmHg – nëse konfirmohet – duhet të na shtyejë për hulumtime të mëtejme të abnormaliteteve vaskulare.

Të gjithë pacientëve duhet auskultuar arteriet karotide, zembrën dhe arteriet renale. Zhurmat duhet sugjeruar për hulumtime të mëtejme (ultratingull të karotideve, ekokardiografi, eko e arterieve renale dhe vartësitë e lokalizimit të zhurmave). Lartësia, pesha dhe cirkumferenca e belit duhet t’u maten pacientëve duke qëndruar në këmbë dhe duhet kalkuluar Indeksi i Masës Trupore (BMI). Palpimi i pulsit dhe auskultimi kardiak mund të zbulojnë aritmi. Në të gjithë pacientët, duhet matur frekuenca e zembrës përderisa pacientët janë në qetësi. Rritja e frekuencës së zembrës indikon rrezik të shtuar për sëmundje të zembrës. Pulsu jo i rregullt duhet ngritur dyshimin për fibrilacion atrial, përfshirë edhe fibrilacionin atrial të heshtur. Detajet për ekzaminim fizikal janë përmbledhur në tabelën nr. 9.

Tabela nr. 9 - Ekzaminimi fizikal për hipertensionin sekondar, dëmtim të organeve dhe obezitet¹

Shenjat që sugjerojnë hipertension sekondar
• Karakteristikat e Sindromës Cushing.
• Feokromocitoma.
• Palpimi i veshkëve të zmadhuar (veshka policistike).
• Auskultim i zhurmave të zemrës (hypertension renovaskular).
• Auskultimi i zhurmave prekordiale në gjoks (koarktacion i aortës; sëmundje aortike; sëmundje e arterive të ekstremiteteve të sipërme).
• Pulsu femoral i vonuar dhe i zvogëluar dhe shtypja femorale e gjakut e reduktuar në krahasim me shtypjen simultane të gjakut të krahut (koarktacion i aortes; sëmundja aortale; sëmundja e arterieve të ekstremiteteve të poshtme).
• Dallimi i TA në krahun e majtë dhe të djathtë (koraktacion arotal; stenoza e arteries subklavia).
Shenjat e dëmtimit të organeve
• Truri: defekte motorike dhe senzitive.
• Retina: abnormalitete me fundoskopi.
• Zemra: frekuenca e zemrës, tingulli i 3-të ose 4-të, zhurmat e zemrës, aritmitë, lokalizimi pulsit apikal, rale pulmonare, edema periferike.
• Arteriet periferike: mungesë, reduktim ose asimetri e pulsit, ekstremitete të ftohta, leziona iskemike të lëkurës.
• Arteriet karotide: zhurmë sistolike.
Të dhëna për obezitet
• Pesha dhe lartësia.
• Kalkulimi i BMI: pesha e trupit/lartësia ² (kg/m ²).
• Cirkumferenca e belit

TA- tensioni arterial; BMI- Body Mass Index (Indeksi i Masës Trupore)

6.4. Përmbledhja e rekomandimeve të anamnezës, ekzaminimit fizikal dhe matjeve të shtypjes së gjakut

Matja e TA, marrja e anamnezës dhe ekzaminimi fizik ¹			
Rekomandimet	Klasa^a	Niveli^b	Ref.^c
Rekomandohet që të merrni një anamnezë mjekësore gjithëpërfshirëse dhe ekzaminim fizik në të gjithë pacientët me hipertension për të verifikuar diagnozën, për të zbuluar shkaktarët e hipertensionit sekondar, regjistrimin e faktorëve të rrezikut kardiovaskular (KV) dhe të evidentohet DO dhe SKV tjera.	I	C	-
Rekomandohet marrja e një anamneze familjare për të hulumtuar predispozitën familjare ndaj hipertensionit dhe SKV.	I	B	136,137
TA në ordinancë është i rekomanduar për shqyrtim (sekrening) dhe diagnozë të hipertensionit.	I	B	138
Rekomandohet që diagnoza e hipertensionit të bazohet në të paktën dy matjet e TA në vizitë dhe në të paktën dy vizitat e fundit.	I	C	-
Rekomandohet që të gjithë pacientët hipertenziv t'i nënshtrohen palpimit të pulsit në gjendje qetësie (pushimi) për të përcaktuar frekuencën e zembrës dhe për të kërkuar aritmitë, veçanërisht fibrilacionin atrial.	I	B	54,55
TA jashtë ordinance duhet të konsiderohet për të konfirmuar diagnozën e hipertensionit, për të identifikuar llojin e hipertensionit, për të zbuluar episodet hipotensive dhe për të rritur në maksimum parashikimin e rrezikut kardiovaskular.	II a	B	81,82 95,97 101,105 109
Për matjet e TA jashtë ordinance, varësisht nga indikacioni, disponueshmëria, lehtësia, kostoja e përdorimit dhe nëse është e përshtatshme, preferencat e pacientit, mund të konsiderohen MATA dhe MShTA	II b	C	-

MATA– monitorimi ambulator i tensionit arterial; TA– tensioni arterial; KV- kardiovaskular; SKV- sëmundje kardiovaskulare; MShTA– monitorimi shtëpiak i tensionit arterial; DO – dëmtimi i organeve.

a Klasa e rekomandimit.

b Niveli i evidencës.

c Referenca(t) mbështetje e rekomandimit (-eve).

7. Hulumtimet laboratorike

Hulumtimet laboratorike ndihmojnë në diagnostifikimin e HTA dhe vlerësimin e rrezikut nga sëmundjet kardiovaskulare, në sigurimin e provave për praninë e faktorëve shtesë të rrezikut, në hulumtimin e hipertensionit sekondar dhe në kërkim të mungesës ose pranisë së dëmtimit të organeve të caktuar.

Për të gjithë pacientët të dyshuar për HTA kryhen hulumtime laboratorike rutinore, ndërsa kur dyshohet për HTA sekondar apo për dëmtimin e organeve të caktuar, kërkohen hulumtime laboratorike shtesë. Spektri i analizave laboratorike të rekomanduara për pacientët me HTA janë të përmbledhura në tabelën nr. 10

Tabela nr. 10 - Hulumtimet laboratorike ¹

Testet rutinore
• Hemoglobina dhe/ose hematokriti.
• Glukoza e plazmës, esëll.
• Kolesterolit total në serum, LDL (low-density lipoprotein cholesterol), HDL (high density lipoprotein)
• Trigliceridet në serum, esëll.
• Kaliumi dhe natriumi në serum.
• Acidi urik në serum.
• Kreatinina në serum (me vlerësimin e Shkallës së Filtrimit Glomerular- ShFG).
• Analiza e urinës: ekzaminimi mikroskopik; proteinat në urinë test shirit; testi për mikroalbuminuri.
• EKG 12 kanalëshe.
Testet plotësuese, të bazuara në anamnezë, ekzaminim fizik dhe gjetjet nga testet rutinore laboratorike
• Hemoglobina A1c (nëse glukoza në plazmë esëll është >5.6 mmol/L (102 mg/dL) ose diagnozë e mëparshme e diabetit).
• Proteinuria kuantitative (nëse testi me shirit është pozitiv); përqëndrimi i kaliumit dhe natriumit dhe raporti ndërmjet tyre.
• Monitorimi në shtëpi dhe monitorimi ambulantor 24-orësh i TA.
• Echocardiograma.
• Holter monitorimi në rast të aritmisë.
• Testet e ngarkesës fizike.
• Ultratingulli i karotideve.
• Ultratingulli abdominal/ arterieve periferike.
• Shpejtësia e valës së pulsit.

- Indeksi brakial-kyçi i këmbës (“Ankle-brachial index”).

- Fundoskopia.

Evalimi i zgjeruar (kryesisht në domenin e specialistëve)

- Hulumtime të mëtejme për dëmtimet cerebrale, kardiake, renale dhe vaskulare, mandatore në hipertension rezistent dhe të komplikuar.

- Hulumtime për hipertension sekondar kur sugjerohet nga anamneza, ekzaminimi fizikal, ose testet rutinore dhe testet plotësuese.

BP - blood pressure; ECG - electrocardiogram; GFR - glomerular filtration rate.

Hulumtimet për dëmtimet asimptomatike të organeve të caktu, sëmundjet kardiovaskulare dhe sëmundjet kronike të veshkave¹

Rekomandimet	Klasa ^a	Niveli ^b	Ref. ^c
Zemra			
Te të gjithë pacientët hipertenziv rekomandohet EKG për të detektuar hipertrofinë e majtë ventrikulare, dilatimin atrial të majtë, aritmitë ose sëmundjet e zemrës.	I	B	139, 140, 141, 142
Te të gjithë pacientët me një anamnezë ose një ekzaminim fizikal që sugjerojnë për aritmi, monitorimi afatgjatë me EKG dhe stress test EKG, duhet të merret parasysh, në rast të aritmime të indukuara nga ngareksat fizike.	Ila	C	-
Një ekokardiogram duhet të merret parasysh që të zbulojmë rrezikun kardiovaskular dhe konform diagnostikimit me EKG të hipertrofisë së majtë ventrikulare ose ndonjë sëmundje shoqëruese të zemrës, kur dyshojmë për këto.	Ila	B	143, 144, 145, 146, 147
Kur anamneza sygjeron për iskemi miokardi, rekomandohet një stress test EKG dhe nëse testi është pozitiv ose i paqartë, rekomandohet stress testi imazherik (stress echocardiografia, stress rezonanca magnetike e zdemrës ose scintigrafia nukleare).	I	C	-
Arteriet			
Skanimi ultrasonik i arterieve karotide duhet të merret parasysh për të detektuar hipertrofinë vaskulare ose atherosklerozën asimptomatike, pjesërisht tek të moshuarit.	Ila	B	46,151 152, 153
Për të detektuar PWV karotide–femorale duhet të konsiderojmë detektimin e ngurtësimit të arterieve të mëdha.	Ila	B	46, 130 154-157
Indeksi brakial – kyçi i këmbës duhet të konsiderohet për të zbuluar sëmundjet e arterieve periferike (PAD).	Ila	B	158,159
Veshkat			
Matja e kreatininës së serumit dhe vlerësimi i ShFG (GFR) rekomandohet te të gjithë pacientët hipertenzivë. ^d	I	B	160-162

Vlerësimi i proteinave në urinë me shirit testues rekomandohet për të gjithë pacientët hipertenzivë.	I	B	163,164
Lidhur me ekskretimin e kreatininës në urinë rekomandohet edhe vlerësimi i mikroalbuminurisë në mostrën e urinës.	I	B	160, 165, 166, 167

Hulumtimet për dëmtimet asimptomatike të organeve të caktuara, sëmundjet kardiovaskulare dhe sëmundjet kronike të veshkave¹ (vazhdim)			
Rekomandimet	Klasa ^a	Niveli ^b	Ref. ^c
Fundoskopia			
Ekzaminimi i retinës duhet të merret parasysh te pacientët me vështirësi për ta kontrolluar HTA ose te pacientët me hipertension rezistent, me qëllim që të zbulojmë hemoragjitë, eksudatet dhe papilloedemën, të cilat janë të shoqëruara me rritje të rrezikut kardiovaskular.	IIa	C	-
Përveç te pacientët e rinjë, ekzaminimi i retinës nuk rekomandohet te pacientët me hipertension të lehtë deri të moderuar pa diabet.	III	C	-
Truri			
Te pacientët hipertenziv me keqësim kognitiv, rezonanca magnetike e trurit ose tomografia e kompjuterizuar mund të konsiderohen për zbulimin e infarkteve të heshtura të trurit, infarkteve lakunare, mikrogjakderdhjeve dhe lezioneve të masës së bardhë.	IIb	C	-

EKG - elektrokardiogram; GFR - glomerular filtration rate; ShFG- Shkalla e filtrimit glomerular; PAD -peripheral artery disease; PWV -pulse wave velocity.

a Klasa e rekomandimeve.

b Niveli i evidencës.

c Referenca(-t) rekomandimet mbështetëse(s).

d Aktualisht rekomandohet formula e modifikimit të dietës në sëmundjet e veshkëve, mirëpo metoda të reja të tilla si metoda CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – EPIdemiology collaboration) kanë për qëllim përmirësimin e saktësisë së matjes.

8. Qasja e trajtimit

Rekomandohet fillimi i terapisë antihipertenzivë në gjendjet dhe te pacientët si në vijim:

Pacientët me hipertension të shkallës së parë edhe në mungesë të faktorëve të rrezikut ose dëmtimit të organeve të caktuar, “nëse trajtimi jo farmakologjik ka qenë i pasuksesshëm”. Ky rekomandim gjithashtu përfshinë në mënyrë specifike edhe pacientët e moshuar me hipertension.

Pacientët me hipertension të klasës së dytë (2) dhe tretë (3) si dhe pacientët e klasës së parë (1) me rrezikshmëri të lartë.

Pacientët me hipertension të klasës së parë me rrezikshmëri të ulët deri të moderuar (të mesëm). Provat që favorizojnë trajtimin me barëra në këta individë janë të pakta.

Hipertension i izoluar te të rinjtë: Një numër i meshkujve të rinj të shëndetshëm kanë vlera të larta të shtypjes sistolike >140 dhe vlera normale të shtypjes diastolike. Asnjë evidencë nuk është në dispozicion që ata do të përfitojnë nga trajtimi me antihipertenzivë; në të kundërtën ka të dhëna të mundshme që gjendja jo domosdoshmërisht do të vazhdojë në hipertension sistolik/diastolik.¹³⁵ Në bazë të evidencave aktuale, këta individë të rinj mundën vetëm të marrin rekomandime për mënyrën e jetesës, por për shkak se këto evidenca që janë në dispozicion janë të pakta dhe të diskutueshme këta të rinjë duhet të ndiqen nga afër.

Hipertension i klasës së 1 në të moshuarit: është e njohur që të gjitha provat tregojnë përfitimet me antihipertenzivë te pacientët e moshuar me shtypje arteriale ≥ 160 mmHg (klasat 2 dhe 3).^{134, 168}

Shtypja e lartë normale e gjakut- Hipertension i klasës së parë: Trajtimi me medikamente kur TA është në shkallën e lartë normale (130-139/85-89 mmHg) në pacientë me rrezikshmëri të lartë për shkak të diabetit ose SKV-ve shoqëruese ose sëmundjes renale. Dokumenti i rivlerësimit 2009 vuri në dukje se provat ishin të pakta në favor të kësaj ndërhyrjeje të hershme.^{134, 168}

Për diabetin, evidencat janë të kufizuara në: (i) Grup të vogël “normotenziv” Shtypja e lartë (tensioni arterial) e gjakut e përshtatshme në diabet (SHGJPD), në të cilin përkufizimi i normotensionit ishte i pazakontë (<160 mmHg TAS) dhe përfitimet e trajtimit janë parë vetëm në një nga disa raste të SKV.¹⁶⁹

Fillimi i trajtimit me medikamente antihipertenzive:¹			
Rekomandimet	Klasa^a	Niveli^b	Ref.^c
Fillimi i menjëhershëm me medikamente rekomandohet në individë me hipertension të klasës 2 dhe 3 në çdo nivel të rrezikut për SKV, pak javë pas ose në të njëjtën kohë me fillimin e ndryshimeve të stilit të jetës.	I	A	168, 170, 171
Ulja e TA me barna rekomandohet gjithashtu kur rreziku total KV është i lartë për shkak të DO, diabetit, SKV ose SKVe edhe kur hipertensioni është në rangun e klasës 1.	I	B	170, 171
Fillimi i trajtimit me barna antihipertenzive duhet gjithashtu të merret parasysh në pacientët me hipertensionit të klasës 1 në nivel të rrezikshmërisë së ulët dhe të mesëm, kur TA është brenda këtyre vlerave në disa vizita të përsëritura ose e ngritur nga kriteret ambulatorë të TA dhe mbetet brenda këtij niveli përkundër një periudhe të arsyeshme kohore me masat për ndërrimin e stilit të jetës.	Ila	B	172, 173
Në pacientët e moshuar hipertenzivë, trajtimi me medikamente rekomandohet kur TAS është ≥ 160 mmHg.	I	A	134, 168
Trajtimi me medikamente antihipertenzive mund të konsiderohet gjithashtu tek të moshuarit (të paktën kur janë më të rinjë se 80 vjeç) kur TAS është në vlerat 140-159 mmHg, me kusht që trajtimi antihipertenziv tolerohet mirë.	IIb	C	-
Nëse nuk merren dëshmitë e nevojshme, nuk rekomandohet të fillohet terapia me medikamente antihipertenzive në TA të lartë normal.	III	A	168
Evidencat e pakëta gjithashtu nuk lejojnë rekomandimin për të iniciuar terapinë me medikamente antihipertenzive tek të rinjtë me TAS të izoluar, por këta individë duhet të ndiqen nga afër së bashku me rekomandimet për ndërrimin e stilit të jetës	III	A	135

TA- Tensioni arterial; SKVe- sëmundjet kronike e veshkëve, SKV- sëmundjet kardiovaskulare, DO- dëmtimet e organeve të caktu, TAS tensioni arterial sistolik,

a- shkalla e rekomandimit,

b- niveli i evidencës,

c- referencat, rekomandimet

Faktorë tjerë të rrezikut, dëmtimi asimptomatik i organeve ose sëmundjet	Tensioni arterial (mmHg)			
	Normal i lartë TAS 130-139 ose TAD 85-89	Shkalla 1 e HTA TAS 140-149, ose TAD 90-99	Shkalla 2 e HTA TAS 160-179 ose TAD 100-109	Shkalla 3 e HTA TAS ≥180 ose TAD ≥110
Pa faktorë tjerë të rrezikut	<ul style="list-style-type: none"> • Asnjë ndërhyrje për TA 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës përdisa muaj • Pastaj shtoni medikamente për HTA duke synuar <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës për disa javë • Pastaj shtoni medikamente për HTA duke synuar <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Menjëherë fillohet me terapi medikamentozë për HTA duke synuar <140/90
1-2 FR	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshime në stilin e jetës • Pa intervenime në TA 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës për disa javë • Pastaj shtoni medikamente për HTA duke synuar <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Filloni medikamente për HTA duke synuar <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Menjëherë fillohet me terapi medikamentozë për HTA duke synuar <140/90
≥3 FR	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshime në stilin e jetës • Pa intervenime në TA 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës për disa javë • Pastaj shtoni medikamente për HTA duke synuar <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Filloni medikamente për HTA duke synuar <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Menjëherë fillohet me terapi medikamentozë për HTA duke synuar <140/90
DO, SKVe shkalla 3 ose diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshime në stilin e jetës • Pa intervenime në TA 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Filloni medikamente për HTA duke synuar <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Filloni medikamente për HTA duke synuar <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Menjëherë fillohet me terapi medikamentozë për HTA duke synuar <140/90
SKV simptomatike, SKVe shkalla ≥ 4 ose diabetes mellitus me DO/FR	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshime në stilin e jetës • Pa intervenime në TA 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Filloni medikamente për HTA duke synuar <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Filloni medikamente për HTA duke synuar <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> • Ndryshimet e stilit të jetës • Menjëherë fillohet me terapi medikamentozë për HTA duke synuar <140/90

TA- Tensioni Arterial; TAS- Tensioni Arterial Sistolik; TAD- Tensioni Arterial Diastolik;
HTA- Hypertensio Arterialis; FR- Faktorë rreziku; DO- Dëmtim i organeve; SKV- Sëmundje Kardiovaskulare;
SKVe- Sëmundje kronike e veshkëve

Figura 2 - Inicimi i ndryshimeve të stilit të jetës dhe trajtimi medikamentoz antihipertenziv¹

9. Strategjitë e trajtimit të HTA

9.1. Ndryshimet në stilin e jetës

Ndryshimet e duhura në stilin e të jetuarit janë faktorë kyç në parandalimin e hipertensionit. Këto ndryshime janë gjithashtu të rëndësishme për trajtimin e tij, megjithëse asnjëherë nuk duhet të vonohet terapia me medikamente te pacientët me nivel të lartë të rrezikut. Hulumimet klinike tregojnë se modifikimi i mënyrës së jetesës mund të ketë po aq efekt, në uljen e shtypjes së gjakut, sa edhe terapia me medikamente,¹⁷⁴ edhe pse e meta më e madhe është niveli i ulët i zbatimit – që kërkon veprime të veçanta për t'u kapërcyer. Ndërrimet e duhura në stilin e jetesës mund, që në mënyrë të sigurtë dhe efektive, të vonojnë apo parandalojnë hipertensionin te individët johipertenzivë, të vonojnë apo parandalojnë terapinë mjekësore te pacientët hipertenzivë të shkallës së parë dhe të kontribuojnë në reduktimin e shtypjes së gjakut te personat që tashmë janë në terapi mjekësore, duke lejuar reduktimin e dozës së agjentëve antihipertenzivë.¹⁷⁵ Krahas efektit zvogëlues të shtypjes së gjakut, ndërrimet në mënyrën e të jetuarit i kontribuojnë edhe kontrollit të faktorëve tjerë KV dhe gjendjeve klinike.⁴⁰ Masat e rekomanduara që kanë shfaqur efekt në reduktimin e shtypjes së gjakut janë: (i) kufizimi i kripës, (ii) moderimi i konsumimit të alkoolit, (iii) konsumimi i shumtë i pemëve dhe perimeve, dhe praktikimi i dietave të ndryshme me sasi të ulët yndyre, (iv) reduktimi dhe mirëmbajtja e peshës trupore dhe (v) ushtrimet e rregullta fizike.¹⁷⁶ Pos këtyre, ndërprerja e pirjes së duhanit është e detyrueshme me qëllim të zvogëlimit të rrezikut KV dhe sepse pirja e duhanit ka efekt akut që mund të rrisë TA ambulator gjatë ditës.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

9.1.1. Kufizimi i konsumimit të kripës

Ka prova që tregojnë për ekzistencën e lidhjes mes konsumimit të kripës e shtypjes së gjakut dhe se konsumimi i tepërt i saj mund të kontribuoj në hipertension rezistent. Mekanizmat që lidhin konsumin e kripës dhe lëvizjen e shtypjes së gjakut përfshijnë rritje në vëllimin ekstracelular – por gjithashtu në rezistencën periferike vaskulare, pjesërisht për shkak të aktivizimit të sistemit simpantik.¹⁸⁰ Sasia normale e kripës që duhet të konsumohet, në shumë vende të botës, varion prej 9 deri 12 g/ditë dhe është provuar se reduktimi i saj në rreth 5 g/ditë, ka efekt modest në uljen e shtypjes sistolike të gjakut (1-2 mmHg) dhe diçka më shumë (4-5 mmHg) te personat hipertenzivë.^{176,181,182} Për popullatën e përgjithshme, rekomandohet konsumi i kripës në një dozë ditore prej 5-6 gramë. Efekti i kufizimit të natriumit është më i madh tek njerëzit e racës së zezë, të moshuarit dhe personat me diabet, sindromë metabolike ose SKVe dhe kufizimi i kripës mund të reduktojë numrin dhe dozën e antihipertenzivëve.^{182,183} Ndikimi i reduktimit të kripës në ngjarjet e SKV mbetet akoma i paqartë,¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ megjithëse përcjellja afatgjatë e Hulumtimit për Parandalimin e Hipertensionit (TOHP) kanë treguar se ulja e sasisë së kripës në dietën ushqimore zvogëlon rrezikun e ngjarjeve KV.¹⁸⁸ Në përgjithësi nuk ka prova që tregojnë për ndonjë dëm që vjen nga zvogëlimi i sasisë së kripës nga ajo e lartë në sasi të moderuar në dietën ushqimore.¹⁸⁹

Në nivelin individual, reduktimi i sasisë së kripës që konsumohet, është lehtë të arrihet. Zvogëlimi i konsumit të kripës nga popullata në masë të gjerë mbetet prioritet i shëndetit publik, por kërkon mund nga të gjitha palët: industria e ushqimit, qeveritë dhe popullata në përgjithësi; duke qenë se 80% e kripës konsumohet “pa vetëdije”. Është llogaritur se

reduktimi i sasisë së kripës në prodhimin e bukës, mishit e djathit, gjalpiti dhe drithërave rezulton në përmirësimin e kualitetit të jetës.¹⁹⁰

9.1.2. Moderimi i konsumimit të alkoolit

Marrëdhënia mes konsumimit të alkoolit, nivelit të shtypjes së gjakut dhe prevalencës së hipertensionit është lineare. Përdorimi i vazhdueshëm i alkoolit rrit shtypjen e gjakut te subjektet e trajtuara hipertenzive.¹⁹¹ Gjersa konsumimi i moderuar i alkoolit mund të mos bëjë dëm, kalimi në konsum të tepruar, lidhet edhe me shtypjen e lartë të gjakut, e edhe me rritjen e rrezikut të ICV. Hulumtimi për Parandalimin dhe Trajtimin e Hipertensionit (PATHS) ka hulumtuar efektet që shkaktohen në shtypjen e gjakut nga reduktimi i alkoolit. Grupi i intervenimit kishte reduktim më të madh të shtypjes së gjakut për 1.2/0.7 mmHg sesa grupi i kontrollit, në fund të një periudhe kohore 6-mujore.¹⁹² Meshkujt me shtypje të lartë të gjakut, që konsumojnë alkool, duhet të këshillohen që ta limitojnë sasinë e tij në jo më shumë se 20-30 g në ditë, kurse femrat hipertenzive në jo më shumë se 10-20 g etanol në ditë. Sasia javore e alkoolit që konsumohet nga meshkujt, nuk duhet të tejkalojë 140 g në javë, kurse kjo sasi, te femrat, nuk duhet të jetë më e lartë se 80 g.

9.1.3. Ndryshimet tjera dietetike

Pacientët hipertenzivë duhet të këshillohen që të hanë perime, produkte qumështi me sasi të ulët yndyrash, fibra dietale, drithëra dhe proteina, me kolesterol dhe yndyrna të ngopura të reduktuara. Rekomandohen edhe pemët e freskëta – megjithëse personat me mbipeshë duhet të kenë kujdes, sepse përmbajtja e lartë e karbohidrateve mund të çojnë në shtimin e peshës.^{176,193} Dieta Mesdhetare, në veçanti, ka ngjallur interesim viteve të fundit. Një numër studimesh kanë treguar për efektet mbrojtëse KV që ka dieta Mesdhetare.^{194,195} Pacientët me hipertension duhet të hanë mish peshku së paku dy herë në javë dhe 300-400 g pemë e perimë në ditë. Kundrejt qumështit të lopës, qumështi i sojës ka dhënë rezultate në uljen e shtypjes së gjakut.¹⁹⁶ Ndryshimet në dietë duhet të përcillen edhe me ndryshime në sferat tjera të jetës. Te pacientët që kanë shtypje të ngritur të gjakut, krahasuar me praktikimin e vetëm dietës Qasje Dietetike për Ndalimin e Hipertensionit (QDNH), kombinimi i dietës QDNH me ushtrime fizike dhe humbje peshe, ka rezultuar me ulje më të madhe të shtypjes së gjakut dhe Masës së Ventrikulit të Majtë (MVM).¹⁹⁷ Sa i përket kafesë, asnjë nga studimet e deri më tanishme (10 studime RCT dhe 5 studime kohort) nuk kanë qenë të mjaftueshme për të dalur me një qëndrim, pro apo kundër saj, në lidhje me hipertensionin.¹⁹⁸

9.1.4. Reduktimi i peshës

Hipertensioni lidhet ngushtë me peshën e tepërt trupore¹⁹⁹ dhe humbja e saj çon edhe në uljen e hipertensionit. Në një meta-analizë, reduktimet e mesatares së TAS dhe TAD shoqërohen me një mesatare të humbjes së peshës prej 5.1 kg ish-in 4.4, respektivisht 3.6 mmHg.²⁰⁰ Reduktimi i peshës tek pacientët obezë dhe hipertenzivë, rekomandohet për shkak të kontrollit të faktorëve të rrezikut, por stabilizimi i peshës trupore mund të jetë edhe synim personal i tyre. Te pacientët me manifestime të SKV, të dhënat që vijnë nga observimet tregojnë një prognozë më të keqe pas humbjes së peshës. Kjo duket të jetë e saktë edhe tek personat e moshuar. Mbajtja e peshës në suaza normale (BMI rreth 35 kg/m²) dhe cirkumferenca e belit (102 cm për meshkuj, 88 cm për femra) rekomandohet për personat johipertenzivë, për të parandaluar shtypjen e lartë të gjakut dhe për personat

hipertenzivë për ta reduktuar atë. Vlenë të përmendet se, BMI optimal mbetet i paqartë, bazuar në dy meta-analiza të mëdha nga rezultatet e studimeve të observimit prospektiv të popullatës. Studimet Prospektive Kolaborative konkluduan se vdekshmëria ishte më e ulët kur BMI ishte rreth 22.5-25 kg/m²,²⁰¹ derisa rezultatet e një meta-analize të fundit treguan për vdekshmëri më të ulët tek personat me mbipeshë.²⁰² Humbja e peshës mund të përmirësoj edhe efikasitetin e medikamenteve antihipertenzive dhe profilin e rrezikut KV. Humbja e peshës duhet të bëhet me qasje multidisiplinare nëpërmjet këshillave dietale dhe ushtrimeve të rregullta. Programet për humbjen e peshës nuk janë shumë të suksesshme dhe ndikimi i tyre në shtypjen e gjakut mund të jenë të mbivlerësuar. Për më shumë, rezultatet janë afatshkurtëra dhe nuk qëndrojnë gjatë. Në një rishikim sistematik të pacientëve diabetik,²⁰³ humbja mesatare e peshës pas 1-5 viteve ishte 1.7 kg. Te pacientët “pre-diabetik”, dietat dhe aktiviteti fizik, të kombinuara, rezultuan me humbje të 2.8 kg më shumë pas një viti dhe 2.6 kg tjera pas dy vitesh: edhe pse jo mbresëlënëse, mjafton për të krijuar efekt mbrojtës ndaj incidencës së diabetit.²⁰⁴ Në Diabetes Mellitus (DM) tip 2 ekzistues, humbja e qëllimshme e peshës – sipas studimit Aksioni për Shëndet në Diabet (AHEAD - Action for Health in Diabetes) – nuk reduktoi ngjarjet KV, kështu që kontrolli i përgjithshëm për faktorët e rrezikut është ndoshta më i rëndësishëm sesa humbja e peshës.

9.1.5. Ushtrimet e rregullta fizike

Studimet epidemiologjike sugjerojnë se aktiviteti i vazhdueshëm fizik, mund të jetë i dobishëm edhe për parandalimin dhe trajtimin e hipertensionit, e edhe për të zvogëluar rrezikun KV dhe vdekshmërinë. Një meta-analizë e hulumtimeve të randomizuara të kontrolluara ka treguar se ushtrimet aerobike të qëndrueshmërisë reduktojnë TAS dhe TADj në qetësi me 3.0/2.4 mmHg, në përgjithësi dhe madje 6.9/4.9 mmHg te pjesëmarrësit hipertensivë.²⁰⁵ Madje edhe aktiviteti fizik me kohëzgjatje dhe intensitet më të ulët, është parë të jetë shoqëruar me ulje të mortalitetin për 20%, në studimet kohort,^{206,207} dhe vlen e njëjta gjë edhe për fitnesin e matur fizik.²⁰⁸ Pacientët hipertenzivë duhet të këshillohen që të marrin pjesë në së paku 30 minuta ushtrime aerobike me intensitet të moderuar (ecje, vrapim, çiklizëm ose not) 5-7 ditë në javë.²⁰⁹ Praktikimi i ushtrimeve të ndryshme aerobike ka dhënë rezultat edhe në uljen e shtypjes së gjakut.²¹⁰

9.1.6. Ndërprerja e duhanit

Duhani është faktor i lartë i rrezikut për SKV aterosklerotike. Ka prova, poashtu, edhe për rrezikun që u kanoset duhanpirësve pasivë.²¹¹ Duhanpirja shkakton rritje akute të shtypjes së gjakut dhe frekuencës së zemrës, duke vazhduar për më shumë se 15 minuta pas pirjes së një cigareje,¹⁷⁷ si pasojë e stimulimit të sistemit nervor simpatik në nivelin qendror dhe në mbaresa nervore.²¹² Njëkohësisht ka edhe ndryshime në katekolaminat e plazmës dhe presionit të gjakut, si dhe dëmtim të barorefleksit.²¹²⁻²¹⁴ Studimet që përdorin MATA kanë treguar se edhe duhanpirësit me shtypje normale të gjakut e edhe duhanpirësit e patrajtuar hipertenzivë, kanë vlera më të larta të shtypjes së gjakut sesa ata që nuk konsumojnë duhan.^{178,179,215} Përveç ndikimit në vlerat e shtypjes së gjakut, duhani është faktor i fuqishëm i rrezikut KV dhe lënia e tij është, ndoshta, masa më efektive e mundshme për parandalimin e SKV përfshirë këtu ICV, infarktini miokardial dhe sëmundjet vaskulare periferike.²¹⁶⁻²¹⁸

Statusi i përdorimit të duhanit duhet të caktohet në çdo vizitë të pacientëve, e duhanpirësive me hipertension duhet t'u flitet për lënien e tij. Edhe te pacientët e motivuar, programet për lënien e duhanit janë të suksesshme (në vitin e parë) vetëm 20-30%.²¹⁹

9.1.7. Përmbledhje e rekomandimeve në lidhje me adaptimin e ndryshimeve në stilit të jetës

Masat në vazhdim, që kanë të bëjnë me ndërrimin e stilit të jetës, rekomandohen te të gjithë pacientët me hipertension, për të ulur TA dhe/ose numrin e faktorëve të rrezikut KV.

Adaptimi i stilit të jetës¹				
Rekomandimet	Klasa^a	Niveli^{b,d}	Niveli^{b,e}	Ref.^c
Rekomandohet kufizimi i kripës në 5-6 g në ditë	I	A	B	176, 181-183, 188
Rekomandohet moderimi i konsumit të alkoolit në jo më shumë se 20-30 g etanol në ditë tek meshkuj dhe në jo më shumë se 10-20 g etanol në ditë tek femrat.	I	A	B	176, 191, 192
Rekomandohet rritja e konsumit të perimeve, frutave dhe produkteve të qumështit me përmbajtje të ultë të yndyrës.	I	A	B	176, 193-195
Rekomandohet reduktimi i peshës në BMI 25 kg/m ² dhe cirkumferencë të belit <102 cm tek meshkujt dhe < 88 cm tek femrat, përveç nëse nuk është e kundërlinduar.	I	A	B	176, 200-202
Rekomandohen ushtrime të rregullta të paktën 30 minuta stërvitje të moderuar dinamike në 5-7 ditë në javë.	I	A	B	176, 205, 209, 220
Rekomandohet që t'i jepni të gjithë duhanpirësve këshilla për të lënë duhanin dhe për të ofruar ndihmë-këshilla.	I	A	B	216-218

BMI= Body Mass Index/ Indeksi i Masës Trupore

a Klasa e rekomandimeve

b Niveli evidences

c Referenca(-at); mbështetja e rekomandimit (-eve)

d Bazuar në efektet e HTA dhe/ose profilit të riskut KV

e Bazuar në rezultatet e studimeve

9.2. Trajtimi farmakologjik i HTA

9.2.1. Zgjedhja e barnave antihipertenzive

Në versionet e 2003 dhe 2007,^{1,30} udhërrëfyesit ESH/ESC shqyrtoan numrin e madh të studimeve të randomizuara mbi terapinë antihipertenzive dhe u arrit përfundim se përfitimet kryesore të trajtimit antihipertenziv janë për shkak të uljes së TA në vetvete dhe janë kryesisht të pavarura nga barnat e përdorura. Megjithëse sipas meta-analizave, herë pas here, pretendohet superioriteti i një klase të agjentëve mbi një tjetër,²²¹⁻²²³ por jo edhe dallime klinike mes klasave të medikamenteve.^{171,224,225} Udhëzimet e tanishme rikonfirmojnë që diuretikët (duke përfshirë tiazetid, klortalidon dhe indapamidin), beta-blokuesit, antagonistët e kalciumit, ACE inhibitorët (ACE) dhe antagonistët e receptorit të angiotensinës janë të gjitha të përshtatshme për iniciimin e trajtimit por edhe terapi mbajtëse antihipertenzive, të vetëm ose edhe në disa kombinime. Disa çështje terapeutike që janë ngritur kohët e fundit janë diskutuar më poshtë.

9.2.1.1. Beta-blokuesit

Arsyet pse, në kundërshtim me disa udhëzime,²²⁶ beta-blokuesit u mbajtën si një zgjedhje e mundshme për trajtimin antihipertenziv u përmblodhën në Udhërrëfyesit e ESH/ESC 2007 dhe u diskutuan më tutje në dokumentin e rivlerësimit 2009.^{30,134} Megjithëse pranohet se cilësia e provave ishte e ulët, një meta-analizë e Cochrane (duke riprodhuar një meta-analizë të vitit 2006 nga i njëjti grup)^{227,228} ka raportuar se beta-blokuesit mund të jenë më pak të favorshëm se disa, por jo të gjitha llojet e medikamenteve dhe atë për disa parametra. Në mënyrë të veçantë, duken të jenë në disavantazh në krahasim me antagonistët e kalciumit (por jo diuretikë dhe RAS bllokuesit) sa i përket vdekshmërisë totale dhe ngjarjeve KV, në disavantazh nga antagonistët e kalciumit dhe bllokuesit RAS për ICV dhe të barabartë me antagonistët e kalciumit, bllokuesit RAS dhe diuretikët për sëmundjet kronike të zemrës (CHD). Nga ana tjetër, meta-analiza e gjerë nga Law me bp. ka treguar që terapia e iniciuar me beta-blokues të jetë (i) po aq e efektshme sa klasat e tjera të mëdha të agjentëve antihipertensivë në parandalimin e eventeve koronare dhe (ii) shumë efektive në parandalimin e ngjarjeve KV në pacientët me infarkt të miokardit recent dhe atyre me insuficiencë kardiake.¹⁷¹

Një incidencë e ngjashme e eventeve KV me beta-blokuesit dhe/ose diuretikë ose kombinimet e tyre krahasuar me klasa tjera të medikamenteve është raportuar gjithashtu në meta-analizën mbi trajtimin e uljes së TA.²²⁴

Një efekt pak më i ulët i beta-blokuesit në parandalimin e insulteve¹⁷¹ i është atribuar një aftësie më të vogël të medikamentit për të reduktuar presionin qendror sistolik dhe atë pulsor.^{229,230}

Megjithatë, një efektivitet më i ulët në parandalimin e insulteve gjithashtu vërehet edhe nga ACEI (ACE inhibitorët),¹⁷¹ megjithëse këto janë raportuar të reduktojnë presionin qendror më mirë se beta bllokuesit.²²⁹

Beta-blokuesit gjithashtu kanë treguar (i) të kenë më shumë efekte anësore (edhe pse dallimi me barnat tjera është më pak i theksuar në studimet dyfish të verbëra)²³¹ dhe (ii) të jenë disi më pak efektiv se RAS bllokatorët dhe antagonistët e kalciumit në regresin ose

vonimin e shfaqjes së OD, të tilla si LVH, IMT karotide, ngurtësi aortale dhe rimodelim i arterieve të vogla.¹³⁴

Gjithashtu, beta-blokuesit shquhen me tendencë të shtimit të peshës trupore,²³² sidomos kur përdoren në kombinim me diuretikë, dhe shfaqjen e diabetit te pacientët e predispozuar.²³³

Disa nga kufizimet e beta-blokuesve tradicional nuk duket se janë ndarë nga disa beta-blokues me efekt vazodilatator, të tillë si celiprolol, carvedilol dhe nebivolol- më të përdorur gjerësisht sot- të cilët reduktojnë presionin pulsor qendror dhe ngurtësinë e aortës më mirë se atenolol ose metoprolol²³⁴⁻²³⁶ dhe ndikojnë ndjeshmërinë e insulinës më pak se metoprolol.^{237,238}

Nebivolol kohët e fundit është treguar të mos përkeqësojë tolerancën e glukozës në krahasim me placebo edhe kur i shtohet hidroklorotiazidit.²³⁹ Të dy, carvedilol dhe nebivolol janë testuar në RCTs, edhe pse më tepër në insuficiencë kardiake sesa hipertension arterial.²⁴⁰ Beta-blokuesit janë raportuar të favorshëm gjatë përdorimit tek pacientët edhe me sëmundje kronike obstruktive të mushkërive.²⁴¹

9.2.1.2. Diuretikët

Diuretikët kanë mbetur themeli i trajtimit antihipertenziv, të paktën prej raportit të parë të Komitetit të Përbashkët Kombëtar (JNC) në vitin 1977²⁴², raportit të parë të OBSH në 1978²⁴³, dhe ende, në vitin 2003, u klasifikuan si i vetmi medikament me të cilin fillon trajtimi, si në JNC-7264 ashtu edhe në Udhëzimet e WHO/Shoqatës Internacionale të Hipertensionit.⁴⁵

Prej studimeve të randomizuara, vetëm studimi ACCOMPLISH²⁴⁴, sa i përket ngjarjeve CV i jep përparësi kombinimit të ACE me antagonist kalciumi se sa me diuretikë. Gjithashtu është argumentuar se diuretikët si chlorthalidone ose indapamide duhet të përdoren me përparësi ndaj diuretikëve si hidroklorotiazidi.²²⁶ Përkundër që ekzistojnë meta-analiza, mungojnë studimet e randomizuara, me përballje korrekte të llojeve të ndryshme të diuretikëve me qëllim të efektshmërisë së tyre.^{226, 245 - 249} Prandaj nuk mund të jepet asnjë rekomandim për të favorizuar një agjent të veçantë diuretik.

Spironolaktoni është gjetur se ka efekte të dobishme në insuficiencën e zemrës²⁵⁰ dhe, megjithëse asnjëherë nuk është testuar në RCT për hipertension, mund të përdoret si një medikament i tretë apo i katërt dhe ndihmon në trajtimin efektiv të rasteve të pazbuluara të aldosteronizmit primar. Eplerenone gjithashtu ka treguar një efekt mbrojtës në insuficiencën e zemrës dhe mund të përdoret si një alternativë ndaj spironolaktonit.²⁵¹

9.2.1.3. Antagonistët e kalciumit

Është larguar dyshimi se Antagonistët e kalciumit shkaktojnë rritje relative të ngjarjeve koronare. Disa meta-analiza sugjerojnë se këta agjentë ndoshta janë paksa më efektive në parandalimin e insulteve^{171,224,257} megjithëse nuk është e qartë nëse kjo mund t'i atribuohet një efekti mbrojtës specifik në qarkullimin e trurit ose të një kontrolli pak më të mirë ose më të njëtrajtshëm të TA me këtë klasë të medikamenteve.¹³⁴ Pyetja nëse antagonistët e kalciumit mund të jenë më pak efektive sesa diuretikët, beta-blokuesit dhe inhibitorët ACE në parandalimin e insuficiencës së zemrës (fillestare) është ende e hapur. Në meta-

analizën më të madhe në dispozicion,¹⁷¹ antagonistë të kalciumit reduktonin insuficiencën e zemrës (fillestare) me rreth 20% krahasuar me placebo, por, krahasuar me diuretikët, betablokuesit dhe ACE inkibuesit ishin inferiorë (me rreth 20%).

Efektiviteti më i ulët i antagonistëve të kalciumit sa i përket insuficiencës së zemrës mund të jetë gjithashtu pasojë e dizajnit të studimeve që kanë nxjerrur përfundime të tilla, për shkak të nevojës së prevencës apo tërheqjes së medikamenteve të ndryshme te pacientët e randomizuar me calcium antagonist.²⁵²

Në të vërtetë, në të gjitha studimet në të cilat dizajni lejonte ose përshkruhej përdorimi i njëkohshëm i diuretikëve, betablokuesve ose ACE inhibitorëve,^{253,254,255,256} antagonistët e kalciumit nuk ishin inferiorë ndaj terapive krahasuese në parandalimin e insuficiencës së zemrës. Antagonistët e kalciumit kanë treguar një efektivitet më të madh sesa betablokuesit në ngadalësimin e progredimit të aterosklerozës karotide dhe në uljen e hipertrofisë së VM në disa studime të kontrolluara.

9.2.1.4. Inhibuesit e enzimës konvertuese të angiotenzinës dhe bllokuesit e receptorëve të angiotenzinës

Të dy klasat janë ndër ato që përdoren gjerësisht në terapi antihipertenzive. Ka meta-analiza që i tregojnë ACEI më inferior në krahasim me klasat tjera kur analizohet parandalimi i insulteve^{171,225,257}, në anën tjetër për bllokuesit e receptorit të angiotenzinës më inferiorë se ACEI në parandalimin e infarkt të miokardit²⁵⁸ ose të vdekshmërisë (nga të gjitha shkaqet).²²³ që janë të diskutueshme pas studimit ONTARGET (telmisartan/ramipril) jo vetëm sa i përket ndodhjeve KV por edhe diabetit.

Edhe pse kohët e fundit, është ngritur hipoteza e shoqërimit të përdorimit të ACEI me paraqitjen e karcinomës²⁵⁹, me meta-analizë nuk janë gjetur elemente të incidencës së shtuar të karcinomës.^{260,261}

Ndër vetitë e njohura të ACEI dhe bllokuesve të receptorëve të angiotenzinës, janë efektiviteti i tyre i veçantë në uljen e proteinurisë dhe përmirësimin e insuficiencës kronike të zemrës.

9.2.1.5. Frenuesit e Reninës

Aliskiren, një frenues i drejtpërdrejtë i reninës në vendin e aktivizimit të tij, është i disponueshëm për trajtimin e pacientëve me hipertension, si në monoterapi ashtu edhe në kombinim me agjentë të tjerë antihipertenzivë.

Deri më sot, të dhënat tregojnë se, kur përdoret vetëm, aliskiren ulë presionin sistolik dhe atë diastolik në pacientët hipertenziv të moshës së re dhe të moshuarit;²⁶² ka një efekt më të lartë antihipertenziv kur jepet në kombinim me një diuretik të tiazidit, një bllokues i RAS (në vende të tjera), antagonist kalciumi;^{263,264} dhe administrimi i zgjatur në trajtimin kombinues mund të ketë një efekt të favorshëm (i) në dëmtimin asimptomatik të organeve (DO), siç është ekskrecioni urinar i proteinave²⁶⁵ ose (ii) në biomarkerët prognostik të insuficiencës së zemrës, siç është peptidi B natriuretik.²⁶⁶

Nuk ka studime mbi efektin e aliskiren në sëmundje KV, renale ose evente fatale në hipertension. Studimi ALTITUDE, në të cilin aliskiren u administrua në krye të një bllokuesi RAS, është ndalur kohët e fundit (te pacientët me rrezik të lartë të ngjarjeve KV

dhe renale) për shkak të incidencës më të lartë të ngjarjeve të padëshiruara.²⁶⁷ Kjo strategji trajtimi është për këtë arsye e kundërlinduar në kushte të tilla specifike, të ngjashme me kundërlindikacionet që rezultojnë nga ONTARGET.²⁷⁵ Poashtu edhe përkundër mungesës së dëshmimeve negative për aliskiren edhe studimi APOLLO ku ai është përdorur vetëm ose në kombinim me një diuretik tiazidik ose një bllokues të kanalit të kalciumit, gjithashtu është ndalur. Nuk pritet që të ketë studime lidhur me këtë medikament si antihipertenziv. Nuk ka treguar efekt të dobishëm sa i përket mortalitetit dhe hospitalizimit shtuarja e aliskirenit trajtimit standard të insuficiencës kardiake.²⁶⁸

9.2.1.6. Agjentët tjerë antihipertenziv

Agjentët qendrorë aktivë dhe blokatorët alfa-receptor janë gjithashtu agjentë efektive antihipertenziv. Sot, ata përdoren më së shpeshti në kombinime të shumta. Doksazosin në mënyrë efektive është përdorur si terapi e rendit të tretë në ASCOT. Kjo do të diskutohet më tej në seksionin mbi hipertensionin rezistent.

9.2.1.7. Agjentët antihipertenziv dhe ndryshueshmëria e presionit nga vizita në vizitë

Kohët e fundit kërkohet kujdes i shtuar lidhur me variabilitetin e shtypjes së gjakut gjatë vizitave te personat gjatë trajtimit antihipertenziv dhe incidencën e ngjarjeve KV (veçanërisht insultet) në pacientët me rrezik të lartë.²⁶⁹

Te pacientët hipertenziv me sëmundje koronare, qëndrueshmëria e kontrollit të TA gjatë vizitave është shoqëruar me morbiditet dhe mortalitet të ulët KV pavarësisht nga vlera mesatare e TA.²⁷⁰

Megjithatë, në pacientët me hipertension të lehtë, pacientët me rrezik të ulët CV të studimit ELSA, TA mesatar gjatë trajtimit ishte prediktor më i fortë se variacionet e TA gjatë vizitave për progredim të ateriosklerozës karotide dhe incidencë të ngjarjeve KV.²⁷¹ Pra, nuk është provuar padyshim ende rëndësia klinike e ndryshueshmërisë së TA gjatë vizitave tek individët e trajtuar, krahasuar me nivelin mesatar të TA afatgjatë.

Një analizë e ASCOT ka sugjeruar që ndryshueshmëria e TA gjatë vizitave mund të jetë më e ulët me kombinimin e një antagonistit kalciumi dhe një ACEI, sesa me kombinimin e një beta-blokuesi dhe një diuretiku.²⁷² Përveç kësaj, nga një meta – analizë e disa studimeve, u arrit në përfundimin se ndryshueshmëria e TA gjatë vizitave është më e theksuar në pacientët nën beta-blokues se sa te ata me klasa të tjera të antihipertenzivëve.^{273,274}

Megjithatë, shkakut e kësaj ende nuk dihet a është me të vërtetë i shtyrë nga medikamentet ose, thjeshtë një tregues i përshtatjes me trajtim.

Gjithashtu, meta-analiza e sipërshtuar u bazua në variabilitetin inter-individual të TA e jo atë intra-individual dhe kjo mbetet mëtej për t'u studiuar.

9.2.1.8. A duhet medikamentet të rangohen sipas zgjedhjes?

Dakordimi ekziston se:

- i. Mekanizmi madhor i dobishëm i terapisë antihipertenzive është ulja e TA,
- ii. Efektet e rezultatit përfundimtar të agentëve të ndryshëm janë të ngjashme ose ndryshojnë në shkallë të ulët,
- iii. Lloji i rezultatit të pacienti i caktuar është i paparashikueshëm dhe
- iv. Te gjitha llojet e antihipertenzivëve kanë përparësitë e tyre por edhe kontraindikacionet;

dhe është e qartë se çfardo lloj rangimi i medikamenteve për përdorim të përgjithshëm antihipertenziv nuk është i mbështetur në evidencë.^{134,276}

Task Forca ka vendosur që të konfirmoj (me disa ndërrime të vogla) tabelën e publikuar në Udhërrëfyesin ESH/ESC 2007,³⁰ me medikamente për gjendje specifike, bazuar në faktin se disa klasa kanë qenë më të preferuara gjatë përdorimit në studime të gjendjet specifike ose kanë treguar efektivitet më të lartë në tipet specifike të DO (dëmtim i organit) (Mancia me bp.)³⁰.

Megjithatë, nuk ka evidencë që zgjedhje të ndryshme duhet bërë bazuar në moshë ose gjini (përveç kujdesit gjatë përdorimit të bllokuesit RAS të femrat shtatëzëna për shkak të efektit të mundshëm teratogjen).^{277,278} Sidoqoftë, mjekët duhet të kenë kujdes për efektet anësore- madje edhe ato subjektive- sepse janë faktorë kyç për përdorimin e terapisë. Nëse është e nevojshme, dozat duhet të modifikohen në mënyrë që të kombinohen efektiviteti me tolerancë.

9.2.2. Monoterapia dhe terapia e kombinuar

9.2.2.1. Përparësitë dhe mangësitë e dy qasjeve

Udhëzimet ESH/ESC për vitin 2007 theksuan se pa marrë parasysh se cili medikament është i përdorur, monoterapia mundet në mënyrë efektive ta zvogëlojë TA vetëm në një numër të kufizuar pacientësh me hipertension, të shumica e pacientëve nevojitet kombinim i të paktën dy medikamenteve për të arritur kontrollin e TA.³⁰ Pra, çështja nuk është nëse terapia e kombinuar është e dobishme, por nëse duhet gjithmonë të paraprihet nga një përpjekje për të përdorur monoterapi, ose nëse dhe kur terapia e kombinuar mund të jetë qasje fillestare.

Avantazhi i dukshëm i inicimit të trajtimit me monoterapi është ai i përdorimit të një agjenti të vetëm, duke qenë kështu në gjendje të përshkruajnë efektivitetin dhe efektet e padëshirueshme ndaj agjentit. Të metat janë që kur monoterapia me një agjent është e paefektshme, gjetja e një monoterapie alternative që është më shumë efektive ose më mirë e toleruar ndoshta paraqet një proces që mund edhe të dekurajoj vazhdimin e përdorimit.

Përveç kësaj, meta-analiza e më shumë se 40 studimeve ka treguar se kombinimi i dy agentëve nga çfardo dy klasë të medikamenteve antihipertenzive shton uljen e TA shumë më tepër se shtimi i dozës së një agjenti të vetëm.²⁷⁹

Avantazhi i inicimit të terapisë së kombinuar është se tregohet premtues te një numër më i madh pacientësh (potencialisht i dobishëm në pacientët me rrezik të lartë), tregon një

probabilitet më të lartë për arritjen e TA të synuar në pacientët me vlera më të larta të TA dhe një probabilitet më të ulët të dekurajimit të pacientëve me shumë ndryshime në trajtim.

Në të vërtetë, një studim i kohëve të fundit ka treguar se pacientët që marrin terapi në kombinim kanë shmangie më të ulët nga trajtimi se sa ata me monoterapi.²⁸⁰

Një avantazh tjetër është se ka sinergji fiziologjike dhe farmakologjike ndërmjet klasëve të ndryshme të agjentëve, të cilat jo vetëm që mund të justifikojnë një reduktim më të madh të TA por gjithashtu të shkaktojnë më pak efekte anësore dhe mund të ofrojnë përfitime më të mëdha krahasuar me ato nga përdorimi i një agjenti të vetëm.

Disavantazhi i inicimit të terapisë së kombinuar është që një nga medikamentet mund të jetë joefektiv.

Në përgjithësi, sugjerimi i dhënë në Udhërrëfyesin ESH/ESC 2007,³⁰ mund të rikonfirmohet për shqyrtimin e fillimit të terapisë kombinuere në pacientët me rrezik të lartë ose me TA dukshëm të lartë.

Kur fillohet me monoterapi ose me një kombinim me dy medikamente, dozat mund të rriten nëse është e nevojshme për të arritur TA të targetuar; nëse objektivi nuk arrihet me kombinim me dy medikamente në doza të plota, mund të konsiderohet kalimi në një tjetër kombinim me dy medikamente ose shtohet një medikament i tretë. Sidoqoftë, në pacientët me hipertension rezistent, shtimi i medikamenteve duhet të bëhet me vëmendje ndaj rezultateve dhe çdo përbërës që është i paefektshëm ose minimalisht efektiv duhet të zëvendësohet, në vend që të vazhdojmë me një qasje automatike inercioni të trajtimit me medikamente të shumëfishta, figura 3.

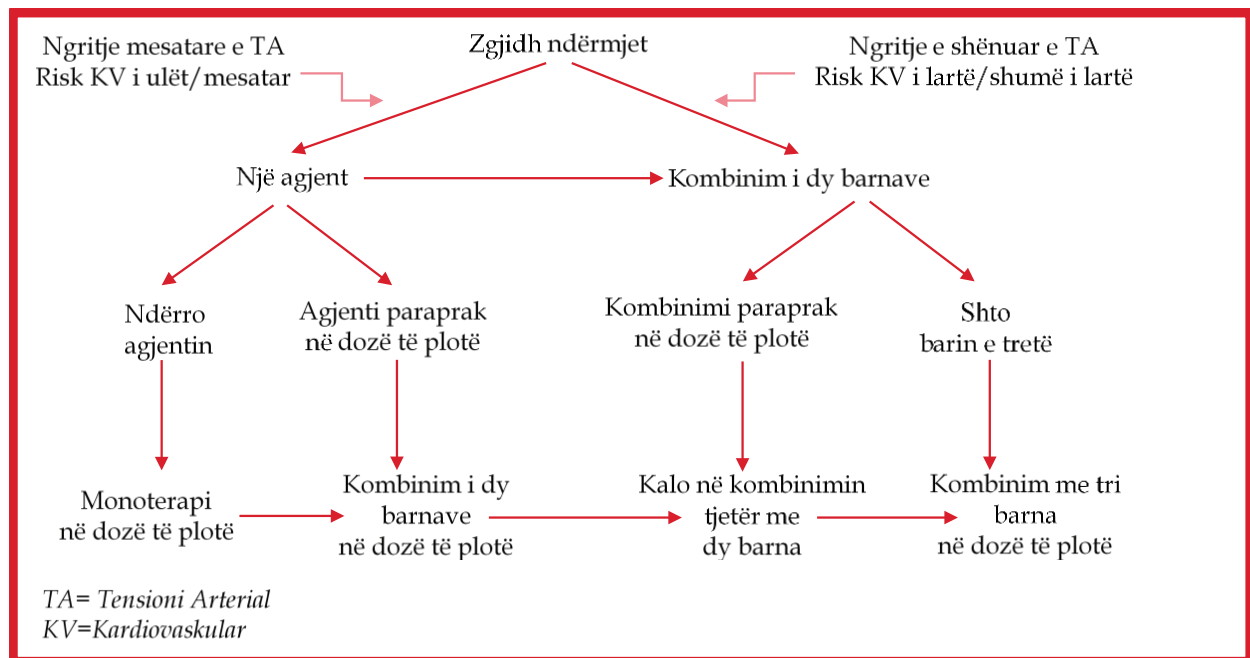


Figura 3 - Monoterapi apo strategji e kombinimit të barnave për të arritur TA të synuar. Duhet lëvizur nga strategjia terapeutike më pak intenzive kah ajo më shumë intenzive sa herë që TA i targetuar nuk arrihet!¹

9.2.2.2. Kombinimet e preferuara të medikamenteve

Vetëm të dhënat indirekte janë në dispozicion nga studimet e randomizuara, duke dhënë informata mbi efektin e trajtimit të kombinuar në reduktimin e ndodhive KV.

Në mesin e studimeve të shumta të randomizuara vetëm tri studime kanë përdorur kombinim të dy antihipertenzivëve në së paku njërin krah të të analizuarve.

1. ADVANCE krahasuar me ACEI dhe kombinimin diuretik përballë placebo,²⁸¹
2. FEVER krahasoi një antagonist kalciumi me kombinim me diuretik përballë vetëm diuretik (plus placebo) në krahun tjetër²⁵³ dhe
3. ACCOMPLISH ka krahasuar ACEI të njëjtë në kombinim me një diuretik ose një antagonist kalciumi.²⁴⁴

Në të gjitha studimet e tjera trajtimi u iniciua nga monoterapia dhe në disa pacientë u shtua një tjetër medikament (nganjëherë më shumë se një medikament).

Në disa studime tjera, medikamenti i dytë u përzgjedh nga hulumtuesi nga mesi i atyre që nuk përdoren në krahun tjetër të studimit, si në ALLHAT.²⁸²

Studimet tregojnë se përveç kombinimit të ARB me një antagonist të kalciumit që nuk u përdor, të gjitha kombinimet u përdorën në të paktën një krah aktiv të studimit, në të cilat krahu aktiv kishte përfitime të konsiderueshme.^{253,281,283,284,286-291}

Në studimet që krahasojnë regjime të ndryshme, të gjitha kombinimet janë përdorur në një përqindje më të madhe ose më të vogël të pacientëve, pa dallime të mëdha në përfitime.^{278,282,285,292,293,294-297}

Përrjashtimet e vetme janë dy studime në të cilat një pjesë e madhe e pacientëve kanë marrë ose një kombinim të ARB-diuretik ose një antagonist kalciumi-ACEI,^{256,298} që ishin superior ndaj një kombinimi beta-blokues-diuretik në reduktimin e ngjarjeve KV.

Pa dyshim, një kombinim beta-blokues-diuretik ishte aq efektiv sa kombinimet e tjera në disa studime të tjera,^{282,292,296,297} dhe më efektive se placebo në tri studime.^{286,290,291}

Megjithatë, kombinimi beta-blokues-diuretik duket të nxjerrë në pah raste të reja të diabetit në individë potencial, krahasuar me kombinime tjera.²⁹⁹

Studimi i vetëm tregoi epërsi të ndryshme të grupi i pacientëve që u trajtuan me ACEI-CA antagonist krahasuar me atë ACEI- diuretik (ACCOMPLISH).²⁴⁴ Këto rezultate të papritura meritojnë të përsëriten, sepse studimet tjera nuk kanë treguar superioritetin e antagonistit të kalciumit. Megjithatë, mundësia për këtë rezultat të ACCOMPLISH mund të jenë për shkak të një reduktimi më të efektshëm të TA qendror.^{229,230,300} Kombinimi i vetëm që nuk mund të rekomandohet është i dy bllokuesve të ndryshëm të RAS.

Gjetjet në ONTARGET,^{275,301} se kombinimi i ACEI dhe një bllokues receptori angiotensin shoqërohen me një shtim të rasteve të ESRD, janë mbështetur nga rezultatet e ALTITUDE studimit në pacientët diabetik,²⁶⁷ që u ndërpre para kohe për shkak të efekteve anësore (ESRD dhe insulte cerebrovaskulare).

9.2.2.3. Doza fikse ose kombinime me një pilulë

Ashtu si në udhëzimet e mëparshme, udhëzimet e ESH/ESC për vitin 2013 favorizojnë përdorimin e kombinimeve të dy medikamenteve antihipertenzive në doza fikse në një tabletë të vetme, sepse zvogëlimi i numrit të tabletave që duhet të merren çdo ditë përmirëson aderimin, i cili fatkeqësisht është i ulët në hipertension dhe shton kontrollin e TA.^{302,303} Kjo qasje tani lehtësohet nga disponueshmëria e kombinimeve të dozave të ndryshme fikse të dy medikamenteve të njëjta. Kjo vlen edhe për kombinime me dozë fikse të tre barnave (zakonisht një bllokues i RAS, një antagonist kalciumi dhe një diuretik), të cilat gjithnjë e më shumë po bëhen të disponueshme. Disponueshmëria shtrihet në të ashtuquajturën polipill (dmth. një kombinim i dozës fikse të disa medikamenteve antihipertenzive me një statinë dhe një aspirinë me dozë të ulët), me arsyetimin se pacientët hipertenziv shpesh paraqiten me dislipidemi dhe jo rrallë herë kanë një rrezik të shtuar KV.^{304,305} Një studim ka treguar se, kur kombinohen në polipill, agjentë të ndryshëm mbajnë të gjitha ose shumicën e efekteve të tyre të pritshme.³⁰⁶ Thjeshtësimi i trajtimit të lidhur me këtë qasje mund të shqyrtohet, sidomos, nëse nevoja për secilin përbërës polipill ekziston më parë.¹³⁴

Strategjia e trajtimit dhe zgjedhja e medikamenteve¹			
Rekomandimet	Klasa^a	Niveli^b	Ref.^c
Diuretikët (thiazidet, chlorthalidoni dhe indapamidi), beta-blokuesit, kalcium antagonistët, ACE inhibitorët dhe bllokuesit e receptorëve angiotenzin janë të përshtatshëm dhe rekomandohen për inicim dhe mbajtje të trajtimit antihipertenziv, si monoterapi apo në ndonjë kombinim ndërmjet veti.	I	A	171,245
Disa agjentë duhet të konsiderohen si zgjedhje e preferuar në disa gjendje specifike për shkak të përdorimit në gjendje të tilla në studime ose për shkak të efektit më të lartë në lloje specifike të DO.	Ila	C	-
Inicimi i terapisë antihipertenzive me kombinim të dy medikamenteve mund të konsiderohet te pacientët me TA dukshëm të lartë dhe te ata me rrezik KV të lartë.	IIb	C	-
Kombinimi i dy antagonistëve të RAS nuk rekomandohet dhe është i pambështetshëm.	III	A	267, 275 301
Kombinimet tjera duhet të konsiderohen dhe me siguri janë të dobishme në proporcion me reduktimin e TA. Megjithatë, kombinimet që janë përdorë me sukses në studime mund të preferohen.	Ila	C	-
Kombinimet e dy antihipertenzivëve në doza fikse në një tabletë mund të rekomandohen dhe të preferohen, sepse reduktimi i numrit të tabletave shton aderimin (përdorimin) që është i ulët te pacientët me hipertension.	IIb	B	302

ACE- Angitenzin converting enzyme; DO- dëmtimi i organeve; TA- tensioni arterial;

KV- kardiovaskular; RAS- renin-angiotensin system;

a Klasa e rekomandimit.

b Niveli i evidencës.

c Referenca(at) që mbështesin rekomandimin (et).

10. Trajtimi i faktorëve të rrezikut që shoqërohen me hipertension

10.1. Terapia hipolipemike

Pacientët me hipertension, sidomos ata me diabet melit të tipit 2 ose sindromë metabolike, shpesh kanë dislipidemi aterogjene të karakterizuar me trigliceride dhe LDL-kolesterol të lartë me HDL-kolesterol të ulët.^{304,305,307} Dobia e shtimit të terapisë me statine asaj antihipertenzive është elaboruar me studimin ASCOT-LLA.³⁰⁸ Poashtu është studiuar edhe administrimi të pacientët pa ndodhi KV të mëparshme, studimi JUPITER³⁰⁹ duke treguar se ulja e LDL- kolesterolit 50% te pacientët me vlerë 3.4 mmol/L (130 mg/dL) por me CRP të lartë, reduktoi ndodhitë KV me 44%. Kjo e justifikon përdorimin e këtyre agjentëve të pacientët hipertenziv me rrezik të lartë KV. Si edhe shihet në udhërrëfyesit ESC/EAS,³¹⁰ nëse te pacienti kemi SKZ atëherë përdorimi i tyre (pra statineve) është i domosdoshëm që të arrihet LDL-Kolesterolit 1.8 mmol/L (70 mg/dL).³¹¹ Te pacientët që kanë përjetuar insult cerebrovaskular dobia qëndron në mbajtjen e nivelit të LDL-kolesterolit nën 3.5 mmol/L (135 mg/dL).³¹²

10.2. Terapia antiagreguese

Në prevencën KV sekondare meta-analiza e publikuar ne vitin 2009 tregon se përdorimi i aspirinës ka dhënë reduktim absolut në ndodhitë KV duke tejkaluar rrezikun nga gjakderdhjet.³¹³ Në prevencën primare ndërlidhja ndërmjet dobisë dhe dëmit është tjetër përderisa reduktimi absolut i ndodhive KV është i ulët dhe mezi e kalon rrezikun absolut nga gjakderdhja. Pra, rekomadimet e ESH/ESC 2007 konfirmohen,³⁰ dhe atë që antiagreguesit, sidomos aspirina në dozë të ulët, duhet të përshkruhet te pacientët hipertenziv e kontrolluar me ndodhi KV paraprake dhe duhet të konsiderohet te ata me funksion renal të ulët ose rrezik KV të lartë. Aspirina nuk rekomandohet te pacientët hipertenziv të grupit me rrezikshmëri të ulët- moderuar, te të cilët dobia dhe dëmi absolut janë të njëjtë. Nëse vërtetohen të dhënat e metanalizave që incidenca e kancerit dhe mortaliteti ishin më të ulëta në grupi me aspirin (por jo edhe warfarin) te studimet mbi prevencën primare, atëherë do të ketë rikonsiderim më liberal në përdorim të këtij medikamenti.³¹⁴

10.3. Trajtimi i hiperglikemisë

Trajtimi i hiperglikemisë për prevenimin e komplikimeve KV te pacientët me diabet është studiuar në studime të ndryshme. Te diabetikët tip 1 DCCT studimi na tregon bindshëm që terapia intenzive me insulinë ishte superior për mbrojtje vaskulare dhe reduktim të ndodhive, kur krahasohet me trajtime tjera.^{315,316}

Te Diabetikët tip 2 shumë studime kishin për hulumtim kontrollimin rigoroz (medikamente/ insulin) a ishte superior ndaj atij më pak rigoroz për prevencën KV. UKPDS na tregon që kontrollimi rigoroz mund të prevenoj komplikimet mikrovaskulare por jo edhe ato makrovaskulare,³¹⁷ përpos te nëngrupi me obezitet të trajtuar me metformin.³¹⁸

Bazuar në këto, ADA dhe EASD³¹⁹ bashkë rekomanduan që mjekët duhet individualizuar trajtimet dhe poashtu duhet shmangur mbitrajtimin e pacientëve të brishtë, me rrezikshmëri të lartë dhe duke u fokusuar në pacientët e rinj me diabet të zbuluar rishtaz, pa ose me shumë pak komplikime vaskulare dhe pritshtëri të lartë jete (HbA1c targeti 7.0%), përsderisa te ata me komplikime dhe pacientë të brishtë, sidomos të moshuarit me probleme kognitive dhe kufizim të kapacitetit për kujdes vetanak targeti i HbA1c të jetë 7.5–8.0%.^{319,320}

Trajtimi i faktorëve të rrezikut të shoqëruar me hipertension¹			
Rekomandimet	Klasa^a	Niveli^b	Ref.^c
Rekomandohet përdorimi i terapisë me statine te pacientët hipertenziv me rrezikshmëri KV të moderuar deri te e lartë, duke synuar vlerën <3.0 mmol/L (115 mg/dL) të lipoproteinave me densitet te ulët (low-density lipoprotein cholesterol- LDLC).	I	A	308,309
Kur ekziston sëmundja koronare e zemrës evidente, rekomandohet të administrohet terapia me statine që të arrihen LDLC vlera <1.8 mmol/L (70 mg/dL).	I	A	311
Terapi antiagreguese, sidomos aspirina në doza te ulëta, rekomandohet te pacientët hipertenziv me ndodhi KV të kaluar.	I	A	313
Aspirina duhet të konsiderohet te pacientët hipertenziv me aktivitet të reduktuar renal ose rrezik të lartë KV, por me TA të kontrolluar.	Ila	B	321
Aspirina nuk rekomandohet për prevenim KV te pacientët hipertenziv me rrezikshmëri të ulët deri te i lartë, te të cilët dobia dhe dëmi absolut janë të barabartë.	III	A	313
Te pacientët hipertenziv me diabet, rekomandohet niveli i HbA1c<7.0% për trajtim antidiabetik.	I	B	319
Te pacientët e moshuar më të ndieshëm me kohëzgjatje më të shtuar të diabetit, me më tepër koomorbiditete dhe me rrezikshmëri të lartë, rekomandohet niveli i HbA1c prej <7.5–8.0% për trajtim	Ila	C	-

11. Referimi i pacientëve me HTA

Për disa gjendje dhe rrethana të caktuara, menaxhimi i suksesshëm i HTA kërkon edhe vlerësimin specialistik i cili realizohet nëpërmjet referimit të pacientëve në nivele më të larta të kujdesit mjekësor.

Indikacionet e sugjeruara për referim të pacientëve me HTA: ^{148,149}

- Kur indikohet trajtimi urgjent:
 - Faza e përshpejtuar apo malinje e HTA.
 - Tensioni arterial >220/120 mmHg (referimi urgjent).
 - Komplikimet kërcënuese (Ataku Iskemik Transitor).
- Hipertensioni arterial me një shkaktar të mundshëm themelor:
 - Pacientët me hipokalemi/vlera të rritura të natriumit të plazmës (p.sh. sindromi Conn).
 - Proteinuri ose hematuri.
 - Vlera të rritura të kreatininës së serumit.
 - HTA në moshën e re (çdo HTA nën moshën 20 vjeçare; nevoja për trajtim të HTA nën moshën 30 vjeç).
 - Fillimi i papritur ose përkeqësimi i HTA.
 - HTA rezistent ndaj regjimit multi-medikamentoz (≥ 3 medikamente antihipertenzive).
- Për vlerësimin e dështimeve apo problemeve terapeutike.
- Në rrethana të veçanta p.sh. gjatë shtatzënisë, HTA i mundshëm i “mantelit të bardhë”, ndryshimi (luhatjet) i pazakonshëm i shtypjes së gjakut.

Hulumtimet specialistike dhe referimi për HTA kërkojnë edhe në rrethanat e mëposhtme:¹⁵⁰

- referim i pacientëve në të njëjtën ditë për kujdes specialistik nëse kanë:
 - HTA të përshpejtuar, (kur TA $\geq 180/110$ mmHg me shenja të papilloedemës dhe/ose hemorragjisë retinale) ose
 - kur dyshohet për feokromocitomë (hipotension labil ose postural, dhimbje koke, palpitatione, zbehje dhe diaforezë).
- duhet konsideruar nevojën për hulumtime specialistike për pacientët me shenja dhe simptoma që sugjerojnë një shkak dytësor të hipertensionit;
- tensioni arterial ≥ 140 ose ≥ 90 mmHg tek personat <40 vjeç (të përjashtohet hipertensioni sekondar);
- për pacientët nën moshën 40 vjeç me HTA të fazës 1 dhe pa dëshmi të dëmtimit të organeve të caktuar, sëmundje kardiovaskulare, sëmundje renale ose diabet, duhet kërkuar vlerësimin specialistik të shkaqeve sekondare të hipertensionit dhe me një vlerësim të detajuar të dëmtimit të mundshëm të organeve të caktuar.

12. Konsiderimet gjatë zbatimit të UK

Ky UK jep udhëzime të bazuara në dëshmi mbi atë se si të redukohet incidenca e rasteve të para dhe të përsëritura klinike për SKV, sëmundje cerebrovaskulare dhe sëmundje vaskulare periferike te të gjithë personat mbi 18 vjeç.

Zbatimi i këtij UK duhet përfshirë të gjitha nivelet në mjediset me burime të mjaftueshme, si ato njerëzore ashtu edhe ato teknike (medikamentoze dhe pajisje tjera) konform politikave të Ministrisë së Shëndetësisë së Republikës së Kosovës.

Zbatimi i udhërrëfyesit klinik do të mundësohet përmes hartimit të protokolleve të cilat do të nxjerren nga ky udhërrëfyesi nacional. Institucionet shëndetësore të cilat ofrojnë shërbimet e definuara dhe përshkruara me këtë udhërrëfyes duhet të sigurojnë stafin dhe burimet tjera të nevojshme për zbatim. Zbatimi i udhërrëfyesit dhe protokolleve klinike të cilat derivojnë nga udhërrëfyesi do të monitorohen përmes auditeve klinike. Institucionet shëndetësore do të obligohen të bëjnë audite klinike periodike dhe të raportojnë lidhur me zbatimin e praktikës së mirë mjekësore. Sfidat gjatë procesit të zbatimit do të adresohen në mënyrë konkrete dhe specifike dhe do të merren parasysh gjatë procesit të revidimit të udhërrëfyesit.

13. Standardet e auditueshme

- Diagnostikimi i HTA.
- Faktorët e rrezikut dhe HTA.
- Analizat e nevojshme për diagnostikim si dhe menaxhimin e vazhdueshëm të HTA.
- Menaxhimi i HTA.
- Trajtimi me medikamentet për HTA.
- Përcjellja kontinue e TA dhe e suksesit të trajtimit.

14. Algoritmi i trajtimit të HTA sipas moshës

3 grupe të barnave për trajtim;

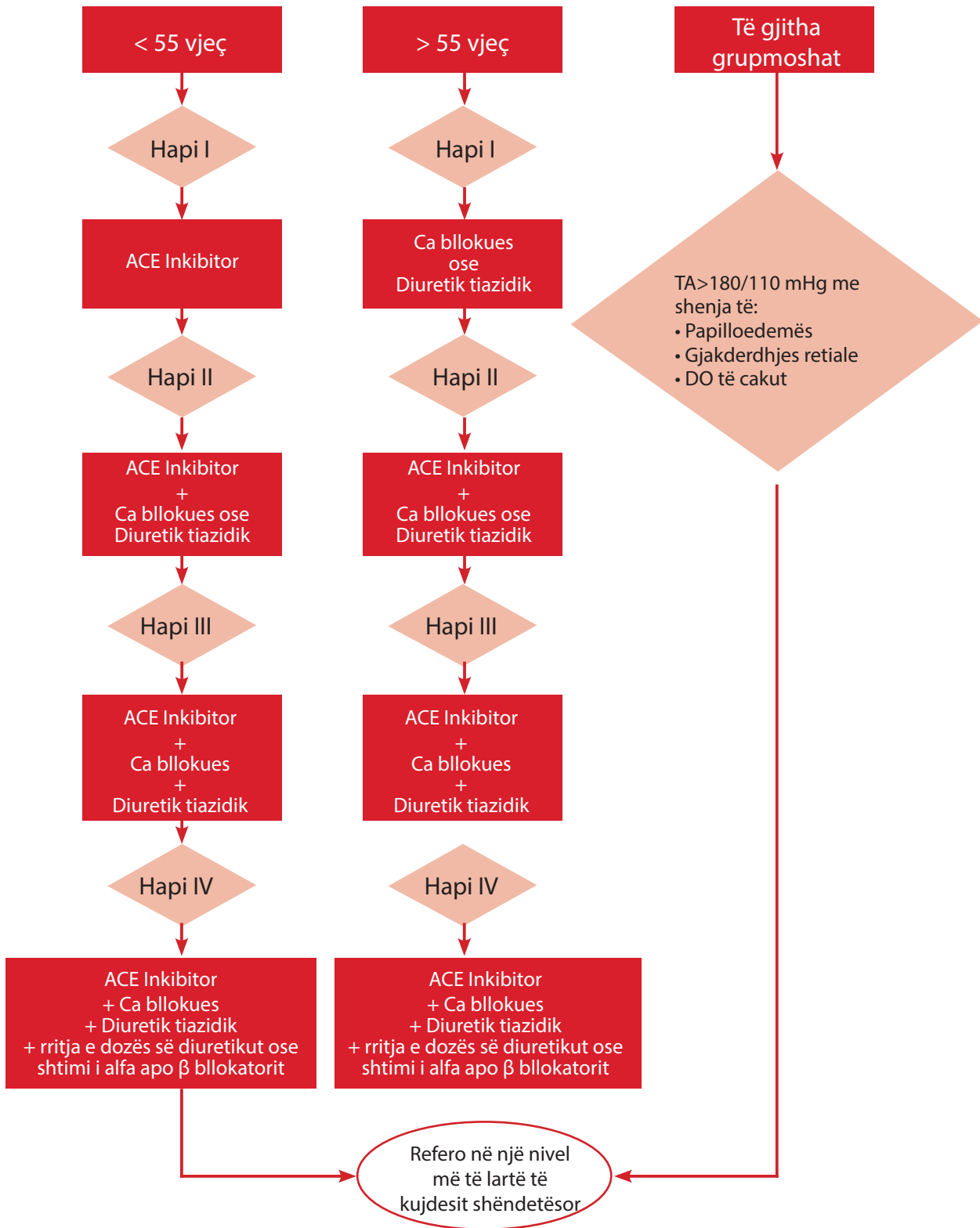
1. A - ACE inhibitorët (angiotensin-converting enzyme inhibitors, inhibimi i konvertimit të angiotenzinës 1 në angiotenzin 2)
2. C - Bllikatorët e kanaleve të kalciumit
3. D - Diuretikët tiazidik

nën 55 vjeç

- Hapi 1 - A (ACE inhibitorët)
- Hapi 2 - A + C (ACE + Bllikatorët e kanaleve të Ca ose A + D (ACE + Diuretikët tiazidik)
- Hapi 3 - A + C + D (ACE + Bllikatorët e kanaleve të Ca + Diuretikët tiazidik)
- Hapi 4 - A + C + D plus
- Rritet doza e Diuretikut ose
- Alfa bllikator ose
- Beta bllikator (përveç verapamil)
- Referimi

mbi 55 vjeç

- Hapi 1 - C ose D (Antagonistët e joneve të Ca ose diuretikët tiazidik)
- Hapi 2 - A + C (ACE + Bllikatorët e kanaleve të Ca ose A + D (ACE + Diuretikët tiazidik)
- Hapi 3 - A + C + D (ACE + Bllikatorët e kanaleve të Ca + Diuretikët tiazidik)
- Hapi 4 - A + C + D plus rritet doza e Diuretikut ose
- Alfa bllikator ose
- Beta bllikator
- Referim



Modifikuar duke u bazuar në rekomandimet për menaxhimin e HTA nga “NICE, Hypertension- management of hypertension in adults: diagnosis and management, Clinical Guideline (CG 127) NICE 2011, Last updated November 2016”.

15. Shtojcë

15.1. Grupi punues për adaptimin e UK

Grupi për adaptimin e udhërrëfyesit (GAU) është emëruar me vendim të Ministrit të Shëndetësisë me përbërje prej pesë anëtarësh për të cilët janë hartuar detyrat e punës bazuar në përgjegjësitë e përcaktuara.

Anëtarët e GAU kanë ndjekur trajnimin 3 ditor për hartimin e udhërrëfyesve dhe protokolleve klinike. GAU është grup multidisiplinar, në përbërje:

- Dr. Elfete Kutllovci, Mr. Sci, Specialiste e Mjekësisë Familjare, Qendra Kryesore e Mjekësisë Familjare, Prishtinë – kryesuese e GAU.
- Prof.ass.dr. Dardan Koçinaj, Mr. Sci, Dr. Sci, Internist- Kardiolog, Klinika e Kardiologjisë, QKUK, Prishtinë, anëtar i GAU.
- Dr. Mehmet Uka, Mr. Sci, Specialist i Mjekësisë Familjare, Qendra Kryesore e Mjekësisë Familjare “Dr. Nexhat Çuni”, Mitrovicë, anëtar i GAU.
- Dr. Yllzim Dyla, Mr. Sci, Specialist i Mjekësisë Familjare, Qendra Kryesore e Mjekësisë Familjare, Gjakovë, anëtar i GAU.
- MSc. Fetije Huruglica, Ministria e Shëndetësisë, Prishtinë, anëtare e GAU.

15.2. Deklarata e konfliktit të interesit

Para fillimit të procesit të gjithë anëtarët e GAU kanë nënshkruar deklaratën e konfliktit të interesit.

15.3. Procesi i adaptimit

GAU ka shqyrtuar shumë Udhërrëfyes klinik (UK) nacional dhe internacional të publikuar në 5 vitet e fundit (2012-2017) ESH dhe ESC, NICE, JNC dhe National Heart Foundation Australia dhe rreth diagnozës, evaluimit dhe menaxhimit të Hipertensionit arterial dhe përfundimisht është përcaktuar për Udhërrëfyesit “2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension” dhe “Clinical Management of Hypertension in Adults 2011” (NICE).

GAU nuk ka shqyrtuar UK që nuk kanë pasur referenca të mjaftueshme ose që nuk ka gjetur përgjigje në pyetjet e UK.

GAU ka rishikuar UK të kualitetit të lartë me rekomandime të qëndrueshme që i përgjigjen diagnozës, evaluimit dhe menaxhimit të HTA te të rriturit, për t’u dhënë informacione të duhura të bazuara në dëshmitë e fundit në dispozicion për profesionistë shëndetësor.

Analiza, përzgjedhja e evidencave, interpretimi dhe formulimi i rekomandimeve është bërë përmes konkonzusit të Grupit për Adaptimin e Udhërrëfyesit (GAU).

16. Shkurtesat dhe akronimet

ABPM	Ambulatory Blood Pressure Measurement (Monitorimi Ambulantor i Tensionit Arterial)
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation
ALTITUDE	ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack
APOLLO	A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ASCOT-LL	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm
ATI	Ataku Iskemik Tranzitor
BMI	Body Mass Index (indeksi i masës trupore)
BSA	Body Surface Area (fusha e sipërfaqes trupore)
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CRP	C reactive protein
CVD	Cardio Vascular Disease
DCCT	Diabetes Control and Complications Study
DO	dëmtimet e organeve të çakut
EAS	European Atherosclerosis Society (Shoqata Evropiane për Aterosklerozë)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ELSA	European Lacidipine Study on Atherosclerosis
ESC	European Society of Cardiology (Shoqata Evropiane e Kardiologëve)
ESRD	End Stage Renal Disease
ESH	European Society of Hypertension (Shoqata Evropiane e Hipertensionit)
FE	frakcioni i ejekciont

FEVER	Felodipine EVent Reduction study
FR	faktor i rrezikut
GAU	Grupi për Adaptimin e Udhërrëfyesit
HbA1c	glycated haemoglobin (hemoglobina e glikolizuar)
HBPM	Home Blood Pressure Measurement (Monitorimi Shtëpiak i Tensionit Arterial)
HDL	High Density Lipoprotein (lipoproteina me densitet të lartë)
HT	HiperTension
HTA	HiperTension Arterial
HVM	Hipertrofia Ventrikulare e Majt
IAT	Intrathoracic Adipose Tissues (indi adipoz intratorakal)
ICV	Insulti Cerebro Vaskular
IMT	Intima-Media Thickness (trashësia e intima-medias)
ISH	Isolated Systolic Hypertension (hipertensioni i izoluar sistolik)
JNC	Joint National Committee
JUPITER	JustificationfortheUseofStatinsinPrimaryPrevention:anIntervention Trial Evaluating Rosuvastatin
KPSh	Kujdesi Parësor Shëndetësor
KV	kardiovaskular
LDL	Low Density Lipoprotein (lipoproteina me densitet të ultë)
MATA	Monitorimi Ambulantor i TA
MMATA	mestarja e monitorimit ambulantor ditor të tensionit arterial të gjakut
MMSHTA	mesatarja e monitorimit në shtëpi të tensionit arterial
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
MShTA	Monitorimi Shtëpiak i TA
MVM	masa ventirkulare e majtë
OBSH	Organizata Botërore e Shëndetësisë
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test (testi oral i tolerances së glukozës)
ONTARGET	ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
PAD	Peripheral artery disease (sëmundje e arterieve periferike)

PATHS	Prevention And Treatment of Hypertension Study (Hulumtimi për Parandalimin dhe Trajtimin e Hipertensionit)
PCI	<i>Percutaneous Coronary Intervention</i> (intervenimi perkutan koronar)
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PWV	Pulse Wave Velocity
RAS	Renin-Angiotensin System
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (hulumtime të randomizuara të kontrolluara)
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation (Evaluimi i rrezikut sistematik koronar)
SKR	Sëmundjet Kronike Renale
SKV	Sëmundje Kardiovaskulare
SKZ	Sëmundjet Koronare të Zembrës
ST	sipërfaqja e trupit
SKVe	Sëmundje Kronike e Veshkave
ShD	Shtypje Diastolike
ShDGj	Shtypje Diastolike e Gjakut
ShFG	Shkalla e Filtrimit Glomerular
SHGJPD	Shtypja e Gjakut e Përshtatshme në Diabet
ShS	Shtypje Sistolike
ShSA	Shtypja Sistolike Arteriale
TA	Tensioni Arterial
TAS	Tensioni Arterial Sistolik
TIM	trashësia e intima-media
TOHP	Trials Of Hypertension Prevention (Hulumtimi për Parandalimin e Hipertensionit)
UK	Udhërrëfyes Klinik
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VM	Ventrikuli i Majtë

17. Referencat

1. 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), *European Heart Journal* (2013) 34, 2159–2219 doi:10.1093/eurheartj/eh151.
2. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27:963–975.
3. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chioloro A, Paccaud F, Pecoud A, Hayoz D, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:66–72.
4. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoglu E, Caglar S. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23:1817–1823.
5. Tugay Aytakin N, Pala K, Irgil E, Akis N, Aytakin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey. *Health Soc Care Community* 2002; 10:394–401.
6. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratisstas FA, Kirlas DE, Kontoyannis JT, Sakellariou JG, Triantaphyllou GB, Alokrios GA, Lianas DN, Vasilakis EA, Fotiadis KN, Kastritsea EE. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens* 2006; 19:53–60.
7. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens* 2005; 23:1661–1666.
8. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 1345–1352.
9. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, Papoulidou F. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:623–629.
10. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzias PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003; 21:1483–1489.
11. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, Le´on-Munoz LM, Guallar-Castillo`n P, Coca A, Ruilope LM, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012; 60:898–905.

12. Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. *J Hypertens* 2006; 24:1187–1192.
13. Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitusch R, Hense HW, Ludemann J. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens* 2006; 24:293–299.
14. Agyemang C, Ujic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens* 2006; 24:2169–2176.
15. Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, Montfrans G, Koopmans R, Stronks K. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. *J Hypertens* 2005; 23:1971–1977.
16. Scheltens T, Bots ML, Numans ME, Grobbee DE, Hoes AW. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21:99–106.
17. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pajak A, Wiecek A, Krupa-Wojciechowska B, Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004; 18:557–562.
18. Cifkova R, Skodova Z, Lanska V, Adamkova V, Novozamska E, Jozifova M, Plaskova M, Hejl Z, Petrzkilova Z, Galovcova M, Palous D. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:571–579.
19. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Albai G, Strait J, Tarasov KV, Piras MG, Cao A, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG. Age- and gender-specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the SardiNIA Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 532–541.
20. Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Barengo NC, Jula A, Salomaa V, Jousilahti P, Nissinen A, Vartiainen E, Tuomilehto J. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007. *J Hypertens* 2009; 27:1552–1559.
21. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53:480–486.
22. Erem C, Hacıhasanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health (Oxf)* 2009; 31:47–58.
23. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, Siani A, Arnout J, Cappuccio FP, Miller MA, van Dongen M, de Lorgeril M, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Prevalence,

- awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens* 2008; 26:2303–2311.
24. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension* 2007; 49:773–774.
 25. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363–2369.
 26. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32:1424–1431.
 27. Përgatitur duke u bazuar nga raportimet e IKSHPK, <http://niph-rks.org/>
 28. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15:1300–1331.
 29. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–1053.
 30. 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, 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.
 31. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15:1300–1331.
 32. D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743–753.
 33. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987–1003.

34. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93:172–176.
35. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336:1475–1482.
36. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310–315.
37. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118:2243–2251, 2244p following 2251.
38. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297:611–619.
39. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1209–1227.
40. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–1701.
41. 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.
42. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30:1928–1936.
43. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, 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.
44. Guidelines Subcommittee 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151–183.

45. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983–1992.
46. 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.
47. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, del Prato S, Gentile S, Mannarino E, Novo S, Prisco D, Mancia G. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30:1056–1064.
48. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531–536.
49. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Compbell 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.
50. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010; 31: 85–91.
51. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010; 56: 56–61.
52. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of noninvasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991;9:115–119.
53. 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.
54. 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.
55. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33:44–52.
56. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23:697–701.
57. 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 G, Imai Y, Kario K, Lurbe E,

Mallion J-M, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LL, Shennan A, Staessen JA, van Montfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; in press.

58. 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 TG, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-785.
59. 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 TG, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26: 1505-1526.
60. Mancia G, Omboni S, Parati G, Trazzi S, Mutti E. Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1992;10:1531-1535.
61. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5:264-269.
62. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:2074-2082.
63. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens* 1996; 14:557-563.
64. Octavio JA, Contreras J, Amair P, Octavio B, Fabiano D, Moleiro F, Omboni S, Gropelli A, Bilo G, Mancia G, Parati G. Time-weighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. *J Hypertens* 2010;28:459-464.
65. 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.
66. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004; 13:214-224.

67. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012; 60:512–517.
68. 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.
69. Head GA, Chatzivlastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. *Am J Hypertens* 2010; 23:1074–1081. 2214 ESH and ESC Guidelines.
70. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 8):S39–41.
71. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, Stanton AV, Zhu DL, O'Brien E, Staessen JA. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006; 47:359–364.
72. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens* 2012; 30:472–476.
73. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, Ambrosio G, Reboldi G. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60:34–42.
74. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008; 26:1919–1927.
75. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:1289–1299.
76. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282: 539–546.
77. 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 vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407–2415.
78. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156–161.

79. 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.
80. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26: 1290–1299.
81. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370:1219–1229.
82. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51:55–61.
83. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13:325–332.
84. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, Cianciaruso B, Zamboli P, Conte G, Gabbai FB, De Nicola L. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171:1090–1098.
85. 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.
86. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011; 57:3–10.
87. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23:645–653.
88. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, Grassi G, Segal R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49:1265–1270.
89. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38:852–857.
90. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit* 2010; 15:285–295.
91. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? *Nature Rev Nephrol* 2011; 7:493–495.

92. 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.
93. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens* 2011; 24:123–134.
94. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010; 55: 1301–1303.
95. 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.
96. Fagard RH, VanDenBroeke C, DeCort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19:801–807.
97. 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.
98. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2:695–698.
99. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white-coat effect. *Hypertension* 1998; 31:1185–1189.
100. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996; 14:1049–1052.
101. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193–2198.
102. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, Degaute JP, Dolenc P, De Gaudemaris R, Enstrom I et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl* 1994; 12:S1–12.
103. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, Staessen J, O'Brien E. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004; 9: 307–309.
104. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011; 24:52–58.

105. 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. 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.
106. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104:1385–1392.
107. 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.
108. 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.
109. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26:1715–1725.
110. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Current Hypertens Rep* 2010; 12:349–355.
111. Lurbe E, TorroI, AlvarezV, NawrotT, PayaR, RedonJ, Staessen JA. Prevalence, persistence and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45:493–498.
112. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, AlvarezV, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797–805.
113. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, LindstromT, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1258–1264.
114. 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. ESH and ESC Guidelines 2215.
115. Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE (editors). *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. Informa Healthcare, London, UK; 2008. P 184–189.
116. 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.

117. Smith RG, Rubin SA, Ellestad MH. Exercise hypertension: an adverse prognosis? *J Am Soc Hyper* 2009; 3:366–373.
118. HuotM, Arsenault BJ, Gaudreault V, Poirier P, Perusse L, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP, Rheaume C. Insulin resistance, low cardiorespiratory fitness, and increased exercise blood pressure: contribution of abdominal obesity. *Hypertension* 2011; 58:1036–1042.
119. Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens* 2012; 30:587–591.
120. 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.
121. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive haemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996; 28:31–36.
122. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19:1343–1348.
123. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens* 2011; 24: 898– 903.
124. Hedberg P, Ohrvik J, Lonnberg I, Nilsson G. Augmented blood pressure response to exercise is associated with improved long-term survival in older people. *Heart* 2009; 95:1072–1078.
125. Gupta MP, Polena S, Coplan N, Panagopoulos G, Dhingra C, Myers J, Froelicher V. Prognostic significance of systolic blood pressure increases in men during exercise stress testing. *Am J Cardiol* 2007; 100:1609 –1613.
126. Corra U, Giordano A, Mezzani A, Gnemmi M, Pistono M, Caruso R, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:32–40.
127. Carroll D, Phillips AC, Der G, Hunt K, Benzeval M. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year followup of the West of Scotland Study. *Psychosom Med* 2011; 73:737–742.
128. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension* 2010; 55:1026–1032.
129. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principles. Fifth Edition. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 624.

- 130.** Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
- 131.** Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc’h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735–738.
- 132.** 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.
- 133.** 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, 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.
- 134.** 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.
- 135.** O’Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31:649–654.
- 136.** Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986; 39:809–821.
- 137.** Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. *Prev Med* 1988; 17:387–402.
- 138.** 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.
- 139.** Levy D, Salomon M, D’Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786–1793.
- 140.** Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292:2343–2349.

- 141.** Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, BirkenhagerWH, Bulpitt CJ, de LeeuwPW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44:459–464.
- 142.** Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Ezekowitz M, Diener H, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Vardas P, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011; 106:1012–1019.
- 143.** Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566.
- 144.** Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307–1314.
- 145.** Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, Claessens T, Gillebert TC, St John-Sutton M, Rietzschel ER. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. *Hypertension* 2010; 56:91–98.
- 146.** Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:871–878.
- 147.** 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.
- 148.** Pajoja e intervenimeve esenciale për sëmundjet jo-ngjitëse (PEN) për kujdesin parësor shëndetësor në mjediset me burime të pamjaftueshme.
- 149.** Bryan Williams, Neil R Poulter, Morris J Brown, Mark Davis, Gordon T McInnes, John F Potter, Peter S Sever and Simon McG Thom, British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV) summary; *BMJ* 2004;328;634-640 doi:10.1136/bmj.328.7440.634
- 150.** NICE, Hypertension- management of hypertension in adults: diagnosis and management, Clinical Guideline (CG 127) NICE 2011, Last updated November 2016.
- 151.** Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432–1437.

- 152.** 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.
- 153.** Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancina 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
- 154.** 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.
- 155.** Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–1327.
- 156.** Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–15.
- 157.** Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657–663.
- 158.** 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, 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. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
- 159.** De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:238–263.
- 160.** Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
- 161.** De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213–2222.

- 162.** Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr., Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172–180.
- 163.** Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr., Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584–e636.
- 164.** Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100.
- 165.** Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1999; 19:617–624.
- 166.** Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325–1333.
- 167.** Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–975.
- 168.** 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.
- 169.** Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097.
- 170.** 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.
- 171.** Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
- 172.** Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97–104.

173. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980;1:1261-1267.
174. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485-495.
175. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:3081-3087.
176. 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.
177. GropPELLI A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens* 1990;8(Suppl 5):S35-40.
178. GropPELLI A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495-499.
179. 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.
180. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension* 2012;59:614-620.
181. 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.
182. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. Highsodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012;25:1-15.
183. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093-1099.
184. 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.
185. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380-382.
186. 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.

- 187.** He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:3073–3080.
- 188.** CookNR, 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.
- 189.** O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J* 2013;34:1034–1040.
- 190.** Cobiac LJ, VosT, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. *Heart* 2010;96:1920–1925.
- 191.** Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987;1: 647–651.
- 192.** 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. ESH and ESC Guidelines 2219b Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998;158: 1197–1207.
- 193.** 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.
- 194.** 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.
- 195.** Estruch R, Ros E, Salas-Salvado´ J, Covas MI, Corella D, Aro´s F, Go´mez-Gracia E, Ruiz-Gutie´rrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto´ X, Basora J, Mun˜oz MA, Sorli´ JV, Marti´nez JA, Marti´nez-Gonza´lez MA; the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Eng J Med* 2013;368:1279–1290.
- 196.** Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P Jr., Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr* 2002; 132:1900–1902.
- 197.** Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, Caccia C, Johnson J, Waugh R, Sherwood A. Effects of the DASH diet al. one and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010;170:126–135.
- 198.** Stessen M, Kuhle C, Hensrad D, Erwin PJ, MuradMH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2245–2254.

199. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press* 2007;16:347–353.
200. 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.
201. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083:1096.
202. 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.
203. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003817.
204. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term nonpharmacological weight loss interventions for adults with pre-diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005270.
205. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667–675.
206. 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.
207. 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.
208. Fagard RH. Physical activity, fitness, mortality. *J Hypertens* 2012;30:1310–1312.
209. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:404–411.
210. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, Wisloff U, Ingul CB, Stoylen A. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:151–160.
211. 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.
212. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del BoA, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248–253.

- 213.** Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528–534.
- 214.** Mancia G, Groppelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 1997;273:H1555–1560.
- 215.** Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000;5:271–274.
- 216.** 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.
- 217.** Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313:1511–1514.
- 218.** Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326:1406–1416.
- 219.** Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000165.
- 220.** Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Boerjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Björnstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen Ø, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbüchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksäss A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005–1033.
- 221.** Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534–2544.
- 222.** Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27:1136–1151.
- 223.** van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088–2097.
- 224.** Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–1419.

- 225.** Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362: 1527–1535.
- 226.** National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
- 227.** Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. *Cochrane Database Syst Rev* 2012,Nov 14,11:CD002003.doi
- 228.** Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? *J Hypertens* 2006;24:2131–2141.
- 229.** Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. 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.
- 230.** Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55: 1314–1322.
- 231.** Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GM. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;24:1928–1932.
- 232.** Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250–254.
- 233.** Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207. 2219c ESH and ESC Guidelines
- 234.** Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, Brunner H, Laurent S. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000;101:2601–2606.
- 235.** Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26:351–356.
- 236.** Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, Zilmer M, Eha J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122–1128.
- 237.** 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. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–2236.
- 238.** Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, Yilmaz MI, Ozcan O, Yaman H, Isik E, Fici F. Comparative effects of nebivolol and metoprolol

- on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591–596.
- 239.** Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, Brown MJ. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012;59:934–942.
- 240.** McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
- 241.** Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880–887.
- 242.** Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study. *JAMA* 1977;237:255–261.
- 243.** Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1978;7–56.
- 244.** Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
- 245.** Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? *J Hypertens* 2012; 30:660–668.
- 246.** Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? *Nat Rev Cardiol* 2011;14:249–251.
- 247.** Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:590–600.
- 248.** Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110–1117.
- 249.** Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689–694.

- 250.** Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
- 251.** Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
- 252.** Zanchetti A, Calcium channel blockers in hypertension. in Black HR, Elliott WJ (eds). *Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease*. Elsevier 2012, chapt 22:204–218.
- 253.** Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172. 270. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target, 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011;32:1500–1508.
- 254.** Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–2225.
- 255.** Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849–857.
- 256.** Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Aulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nemenin M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
- 257.** Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46:386–392.
- 258.** Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?: Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006;114:838–854.
- 259.** Sipahi I, DeBanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2010;11:627–636.

- 260.** ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29:623–635.
- 261.** Volpe M, Azizi M, Danser AH, Nguyen G, Ruilope LM. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *Eur Heart J* 2011;32:19–22.
- 262.** Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012–1018.
- 263.** O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007;49:276–284.
- 264.** Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009;25:951–959.
- 265.** Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.
- 266.** Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, Bobillier A, Mann J, McDonagh T. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1120–1127.
- 267.** ParvingHH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367,2204–2213.
- 268.** Gheorghide M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumon X, Lesogor A, Maggioni AP for the ASTRONAUT Investigators and Co-ordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. *JAMA* 2013;309:1125–1135.
- 269.** 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.
- 270.** Mancina 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.
- 271.** Mancina G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012;126:569–578.

- 272.** Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Poulter NR, Sever PS. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010;9:469–480.
- 273.** Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906–915.
- 274.** Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on inter-individual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011;42: 2860–2865.
- 275.** Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne 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.
- 276.** Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008;26:164–168.
- 277.** Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121–1123.
- 278.** Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669–2680.
- 279.** Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. Monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300. ESH and ESC Guidelines 2219d
- 280.** 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.
- 281.** ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
- 282.** ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
- 283.** 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. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
- 284.** 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.
- 285.** Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–2427.
- 286.** SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265: 3255–3264.
- 287.** Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. 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.
- 288.** Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, ArabidzeGG, BirkenhagerWH, Bulpitt CJ, de LeeuwPW, 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.
- 289.** Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16: 1823–1829.
- 290.** Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145–1151.
- 291.** Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–1285.
- 292.** Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353: 611–616.
- 293.** Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schrok 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.

- 294.** Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RHJr, Hansson L, Lacourcière Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ. CONVINCE Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–2082.
- 295.** Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. INVEST investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.
- 296.** Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751–1756.
- 297.** Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sylversten JO, Lanke J, de Faire U, Dalhof 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.
- 298.** 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.
- 299.** Mancina G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10.
- 300.** Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;54:716–723.
- 301.** ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
- 302.** 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.
- 303.** Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296–1310.
- 304.** Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13:3S–10S.

- 305.** Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256–1261.
- 306.** Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341–1351.
- 307.** Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Bore'n J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen M-R, Tokgo'zoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF and for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
- 308.** 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.
- 309.** Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, GottoAMJr., Kastelein JJ, KoenigW, 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.
- 310.** Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman J, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
- 311.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
- 312.** Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–559. 2219i ESH and ESC Guidelines
- 313.** Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the

primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.

314. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, Lee R, Belch JF, Wilson M, Mehta Z, Meade TW. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379: 1602–1612.
315. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
316. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O’Leary DH, Lachin JM, Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2011;60:607–613.
317. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352: 837–853.
318. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
319. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centred approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577–1596.
320. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature Rev Endocrinol* 2012;8:495–502.
321. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956–965.

