

¹Zakład Prewencji i Dydaktyki, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk²Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Aktualne wytyczne i kontrowersje w diagnostyce i terapii nadciśnienia tętniczego u osób w wieku starszym i podeszłym — przegląd międzynarodowych rekomendacji

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze (NT) według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) pozostaje najważniejszą przyczyną zgonów na świecie. W związku z szybkim starzeniem się społeczeństw coraz większe znaczenie dla praktyki klinicznej lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, kardiologów, nefrologów czy geriatrów ma ustalenie zasad diagnostyki i terapii NT u osób w wieku starszym (powyżej 65. rż.) i osób w wieku podeszłym (powyżej 80. rż.). Przedmiotem tej pracy jest przedstawienie i porównanie obecnych wytycznych postępowania w NT opracowanych przez różne grupy ekspertów dla pacjentów w wieku starszym i podeszłym. Ze względu na globalne znaczenie w kształtowaniu poglądów w zakresie NT do analiz porównawczych w tej pracy wykorzystano wytyczne anglojęzyczne: 2017 ACC/AHA Guideline, 2018 ESC/ESH Guidelines, Hypertension Canada's 2018 Guidelines, 2019 Hypertension in adults: diagnosis and management by National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults by National Heart Foundation of Australia. W porównaniu zaleceń uwzględniono kryteria, takie jak: wartość ciśnienia tętniczego, wartość progowa dla włączenia leczenia oraz wartości docelowe ciśnienia tętniczego. Podsumowując, wytyczne dotyczące terapii NT u osób starszych znacząco różnią się między sobą,

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2020, tom 6, nr 1, strony: 26–35

Adres do korespondencji: Piotr Zieleniewicz
Zakład Prewencji i Dydaktyki, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny,
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, Poland,
tel: (+48) 58 349 19 75; e-mail: piotr.zieleniewicz@gumed.edu.pl

 Copyright © 2020 Via Medica, ISSN 1428-5851

choć widoczne są podobne trendy we wprowadzanych zaleceniach.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze; ciśnienie tętnicze; ciśnienie skurczowe; ciśnienie rozkurczowe; starszy wiek; wiek podeszły; zalecenia

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze (NT) według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) pozostaje najważniejszą przyczyną zgonów na świecie [1]. W związku z szybkim starzeniem się społeczeństw coraz większe znaczenie dla praktyki klinicznej lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, kardiologów, nefrologów czy geriatrów ma ustalenie zasad diagnostyki i terapii NT u osób w wieku starszym (powyżej 65. roku życia) i osób w wieku podeszłym (powyżej 80. rż.). Do roku 2050 w Polsce prognozuje się dwukrotny wzrost populacji osób w wieku starszym i podeszłym [2]. Zaskakująca jest stosunkowo niewielka liczba doniesień i dowodów naukowych odnosząca się do diagnostyki i terapii NT u pacjentów w tej grupie wiekowej. Tym niemniej dostępne już wyniki potwierdzają, że terapia hipotensyjna znacząco obniża ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i umieralność, co udowodniono także u pacjentów w wieku podeszłym (> 80. rż.) [3–5].

W związku ze starzeniem się populacji i udowodnionym znaczeniem NT u osób w starszym wieku różne grupy ekspertów na świecie zajmujące się tym problemem klinicznym uwzględniają tę populację pacjentów w coraz większej liczbie oddzielnych zaleceń. Dość niespodziewanie w ostatniej dekadzie pojawiły się zaskakujące różnice w zaleceniach między różnymi grupami ekspertów. W związku z tym przedmiotem tej pracy jest przedstawienie i porów-

nanie obecnych wytycznych postępowania w NT u pacjentów w wieku starszym i podeszłym, opracowanych przez różne grupy ekspertów. W porównaniu zaleceń uwzględniono kryteria, takie jak: wartość ciśnienia tętniczego, wartość progowa dla włączenia leczenia oraz wartości docelowe ciśnienia tętniczego.

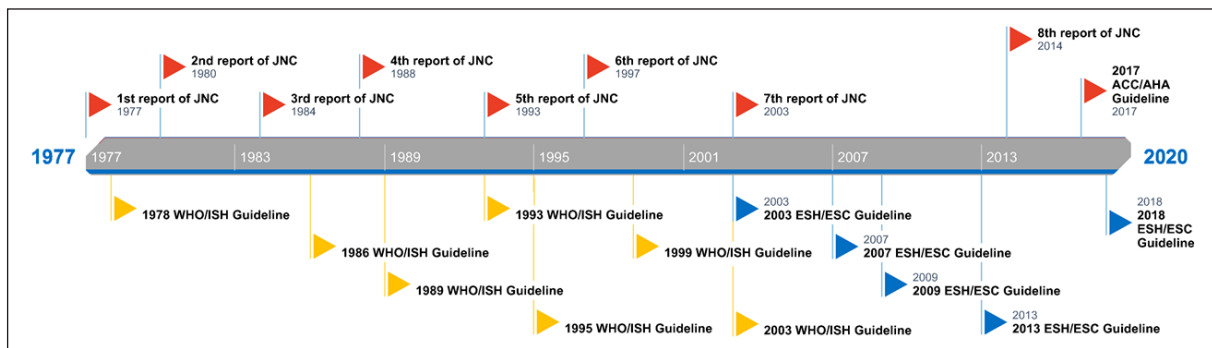
Historia diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego i pierwsze zalecenia dla osób starszych

Już w starożytnych Chinach cesarz Huang Di w swoim dziele *Kanony medycyny wewnętrznej Żółtego Cesarza* (ok. 2600 p.n.e.), opisującym anatomie, fizjologię, patologię, diagnozowanie i leczenie chorób, a także medycynę zapobiegawczą, pisał: *Zbyt duża ilość soli jest przyczyną „twardego tętna”* ... [6]. Galen i Hipokrates jako metodę leczenia choroby „twardego tętna” zalecali wenesekcję [7, 8].

Pierwszy pomiar ciśnienia tętniczego został przeprowadzony przez angielskiego pastora Stephena Halesa dopiero w 1733 roku, jednak pojęcie NT mogło wejść do praktyki klinicznej dopiero w 1896 roku po opracowaniu przez włoskiego internistę i pediatrę Scipione Riva-Rocciego metody pomiaru ciśnienia krwi przy użyciu mankietowego sfigmomanometru i palpacji fali tętna [9]. W 1905 roku obserwacja zjawisk osłuchowych słyszalnych przez stetoskop nad tętnicą podczas pomiaru sfigmomanometrem, opisana przez Nikolaja Korotkoffa, ułatwiła badanie ciśnienia krwi i umożliwiła uzyskanie dokładniejszych pomiarów, różnicując ciśnienie skurczowe i rozkurczowe [10]. Znaczenia tych pomiarów jeszcze przez kilkadziesiąt lat nie doceniano, a konsekwencje nieleczonego podwyższonego ciśnienia krwi nie były dobrze poznane.

Już w 1928 roku w Mayo Clinic opracowano pojęcie „nadciśnienia złośliwego” jako zespołu podwyższonego ciśnienia krwi, ciężkiej retinopatii i nieprawidłowej funkcji nerek, które w ciągu roku doprowadzały do śmierci chorego. Przypadki nadciśnienia tętniczego, niemające aż tak ciężkiego przebiegu, nazywano dla odmiany „łagodnymi” i w opinii ówczesnych lekarzy nie stanowiły one zagrożenia. Profesor John Hay z Uniwersytetu w Liverpoolu w 1931 roku pisał: *Jest ziarno prawdy w stwierdzeniu, że największym niebezpieczeństwem dla pacjenta z wysokim ciśnieniem jest to, że fakt ten odkryto, ponieważ zawsze znajdzie się głupiec, który będzie próbował je obniżyć* [11], a opinię tę zdawał się potwierdzać poważany amerykański kardiolog, założyciel *American Heart Association*, Paul Dudley White: *Nadciśnienie może być ważnym mechanizmem kompensacyjnym,*

przy którym nie powinno się manipulować, nawet jeśli bylibyśmy pewni, że można je kontrolować... (1937) [12]. W podręczniku *Diseases of the Heart* z 1949 roku, będącym podstawą kardiologii lat 50. i 60. XX wieku Charles Friedberg zalecał: *Pacjenci z „łagodnym złośliwym” nadciśnieniem (...) [określanym jako ciśnienie tętnicze do wartości 210/100 mm Hg] (...) nie wymagają leczenia* [13]. Do weryfikacji tych poglądów skłaniały jednak kolejne dane płynące od lat 30. XX wieku z analiz opracowywanych na potrzeby firm ubezpieczeniowych, w których obserwowano związek NT ze zwiększoną śmiertelnością, a także, co istotne, przedwczesną śmierć prezydenta Stanów Zjednoczonych Franklina D. Roosevelta z powodu udaru krwotocznego w przebiegu wieloletniego nieleczonego NT. W 1948 roku z inicjatywy Kongresu Stanów Zjednoczonych rozpoczęto pierwsze badanie podłużne opisujące ryzyko sercowo-naczyniowe na przestrzeni lat — *Framingham Heart Study*. Jego wyniki przyczyniły się do zmiany dotychczasowych poglądów na istotę „łagodnego” nadciśnienia tętniczego. Amerykańska instytucja rządowa Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH, *National Institutes of Health*) zleciła kolejne badania populacyjne, a grupa stworzona pod jej patronatem — *Joint National Commission* (JNC) rozpoczęła opracowywanie pierwszych wytycznych leczenia NT, co doprowadziło w 1977 roku do powstania dokumentu *First Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*. Stanowił on pierwsze tego rodzaju podsumowanie dotychczasowej wiedzy i poglądów na zagadnienie NT. Już w pierwszej aktualizacji tych zaleceń z 1980 roku pojawiła się oddzielna sekcja poświęcona problematyce NT u osób starszych jako szczególnej grupy pacjentów [14]. Co ciekawe, za osoby w wieku starszym uznawano chorych powyżej 55. roku życia. Zalecenia opisywały wskazania do rozpoczęcia leczenia, a także sposoby optymalnej farmakoterapii i były na przestrzeni lat sukcesywnie aktualizowane wraz z publikacjami wyników kolejnych, nielicznych, badań poświęconych osobom starszym i w wieku podeszłym, m.in. badań *European Working Party on High Blood Pressure in Elderly* (EWPHE) w 1989 roku, *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) w 1991 roku, *Systolic Hypertension–Europe Trial* (Syst Eur) w 1997 roku, czy *HYpertension in the Very Elderly Trial* (HY-VET) w 2008 roku [15–18]. Jednocześnie prace nad swoimi zaleceniami prowadziła także WHO wraz z Międzynarodowym Towarzystwem Nadciśnienia Tętniczego (ISH, *International Society of Hypertension*). Zalecenia te, publikowane od 1978 roku, położyły podwaliny dla współcześnie znanych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC,



Rycina 1. Zmiany w wytycznych nadciśnienia tętniczego w latach 1970–2020

European Society of Cardiology) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, European Society of Hypertension) (ryc. 1).

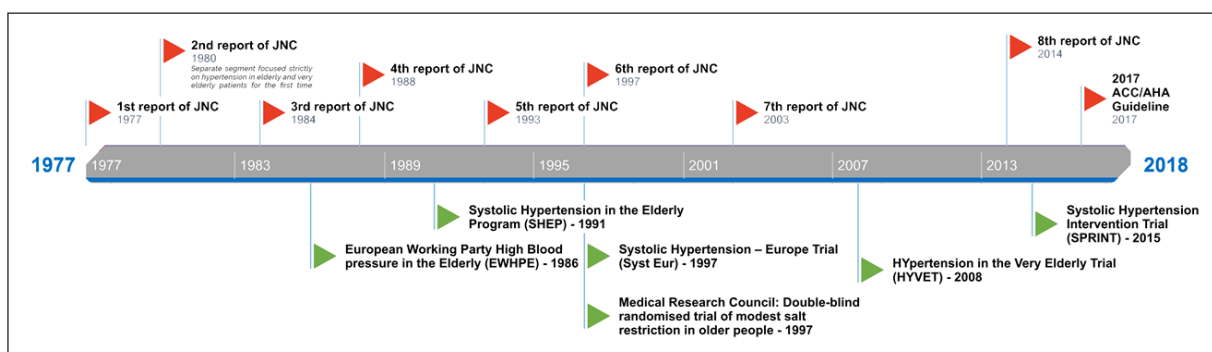
Próby kliniczne analizujące nadciśnienie tętnicze u osób starszych i w wieku podeszłym

Tworząc kolejne zestawy wytycznych, autorzy bazują przede wszystkim na opublikowanych wynikach badań klinicznych, ale także na stanowiskach ekspertów i gremiów naukowych. Liczba dowodów naukowych jest stosunkowo niewielka. Badania populacyjne opisujące ryzyko sercowo-naczyniowe często ograniczają wiek badanych poniżej 70. roku życia [19–24] lub coraz częściej w badaniach przekrojowych opisują populację w wieku starszym i podeszłym zbiorowo, jako najstarszą grupę wiekową (powyżej 65. rz.) [25–28]. Dotychczas na świecie stan zdrowia populacji w wieku podeszłym opisano jedynie w nielicznych badaniach epidemiologicznych o zasięgu ogólnokrajowym [29, 30]. W Polsce NT u tej szczególnej grupy chorych po raz pierwszy opisano w 1999 roku [31], a kolejne dwa polskie badania dedykowane seniorom przeprowadzono w pierwszej dekadzie XXI

wieku [32, 33]. Publikacje te stanowią istotną wartość w kontekście analizy trendów oraz zmian w zaleceniach na przestrzeni ostatnich 20 lat. Obecnie realizowane są w Polsce dwa duże badania dotyczące problematyki NT i zdrowia osób w starszym wieku — NOMED-AF [34] oraz PolSenior 2.

Liczba badań klinicznych analizujących tę szczególną grupę chorych w kontekście NT, zwłaszcza w wieku podeszłym, także jest niewielka. Wśród nich należy wymienić (ryc. 2):

- *European Working Party High Blood pressure in the Elderly* (EWHPE) z 1986 roku [35] — pierwsze badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą, poświęcone NT u osób w wieku starszym i podeszłym; analizowano zachorowalność i śmiertelność w populacji powyżej 60. roku życia z ciśnieniem tętniczym 160–239/90–119 mm Hg w grupie stosującej farmakoterapię łączoną (hydrochlorotiazyd + triamteren) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo; w grupie osób leczonych farmakologicznie stwierdzono spadek śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (o 26%) i spadek śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 43%);
- *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) z 1991 roku [16] — pierwsze badanie



Rycina 2. Próby kliniczne a kolejne aktualizacje wytycznych

- randomizowane z podwójnie ślełą próbą poświęcone izolowanemu skurczowemu nadciśnieniu tętniczemu; przed badaniem SHEP kwestia zasadności leczenia izolowanego skurczowego NT nie była wyjaśniona, często uważano je za „łagodne” zjawisko, niewymagające terapii; w badaniu analizowano wpływ farmakoterapii chlortalidonem (z dołączeniem atenololu i rezerpiny, jeśli wystąpiła konieczność intensyfikacji leczenia), w porównaniu z placebo, na zachorowalność i śmiertelność w populacji powyżej 60. roku życia ze skurczowym ciśnieniem tętniczym > 160 mm Hg (i ciśnieniem rozkurczowym < 90 mm Hg); w grupie leczonej farmakologicznie wykazano spadek częstości udarów (o 36%), zmniejszenie częstości chorób sercowo-naczyniowych (o 32%), spadek śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (o 13%) i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 20%);
- *Medical Research Council: Double-blind randomised trial of modest salt restriction in older people* z 1997 roku [36] — badanie randomizowane podwójnie zaślepione analizujące wpływ diety ubogosodowej na średnie ciśnienie tętnicze u osób powyżej 60. roku życia; stwierdzono w nim obniżenie średniego ciśnienia tętniczego o 7,2/3,2 mm Hg u osób z umiarkowaną restrykcją spożycia sodu (efekt porównywalny z uzyskiwanym podczas farmakoterapii diuretykami tiazydowymi), bez istotnych różnic między grupą pacjentów hipertensyjnych i normotensyjnych;
 - *Systolic Hypertension–Europe Trial (Syst Eur)* z 1997 roku [17] — kolejne badanie randomizowane z podwójnie ślełą próbą poświęcone farmakoterapii izolowanego skurczowego NT (nitrendypina, z dołączeniem enalaprilu i hydrochlorotiazylu, jeśli wystąpiła konieczność intensyfikacji leczenia) w populacji powyżej 60. roku życia ze skurczowym ciśnieniem tętniczym > 160 mm Hg (i ciśnieniem rozkurczowym < 95 mm Hg); w grupie leczonej farmakologicznie stwierdzono spadek częstości udarów (o 42%), zmniejszenie częstości sercowo-naczyniowych punktów końcowych (zakończonych zgonem lub nie: niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, nagły zgon sercowo-naczyniowy) — spadek o 26%;
 - *HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET)* z 2008 roku [18] — pierwsze badanie randomizowane poświęcone farmakoterapii NT w grupie chorych w wieku podeszłym (powyżej 80. rż.); do badania włączono 3845 respondentów; analizowano zachorowalność i śmiertelność w grupie leczonej indapamidem (z dołączeniem perindoprilu, jeśli wystąpiła konieczność intensyfikacji






leczenia) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo; wartości docelowe farmakoterapii wynosiły < 150/80 mm Hg; w grupie otrzymującej leczenie farmakologiczne stwierdzono istotny statystycznie spadek: częstości udarów (o 30%), częstości niewydolności serca (o 64%), śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (o 21%), śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 23%), śmiertelności z powodu udaru (o 39%); poważne zdarzenia niepożądane były istotnie statystycznie częściej zgłaszane w grupie pacjentów przyjmujących placebo (448 vs. 358; p = 0,001);

- *Systolic Hypertension Intervention Trial (SPRINT)* z 2015 roku [37] — badanie analizujące korzyści płynące z intensywnego obniżania skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze „standardowym leczeniem” w grupie 9361 chorych bez cukrzycy (u chorych z cukrzycą w badaniu ACCORD w 2010 roku [38] nie wykazano istotnych korzyści płynących z intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego), z czego 2636 chorych (28,16% grupy badanej) było powyżej 75. roku życia; wartości docelowe ciśnienia skurczowego w grupie leczonej intensywnie wynosiły < 120 mm Hg, a w grupie „standardowego leczenia” < 140 mm Hg; w grupie leczonej intensywnie stwierdzono istotny statystycznie spadek: częstości osiąganego złożonego punktu końcowego (ostry zespół wieńcowy, udar, niewydolność serca, zgon sercowo-naczyniowy), częstości wystąpienia niewydolności serca (o 38%), zgonu sercowo-naczyniowego (o 43%) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (o 27%); istotne różnice wystąpiły także w częstości działań niepożądanych — omdlenia, hipotensja, ostre uszkodzenie nerek lub ostra niewydolność nerek były istotnie częstsze w grupie leczonej intensywnie, podczas gdy hipotensja ortostatyczna występowała w tej grupie istotnie rzadziej; nie stwierdzono także istotnie statystycznej różnicy w częstości upadków skutkujących urazami.

Współczesne wytyczne dla osób starszych i w wieku podeszłym w Europie i na świecie

Podobieństwa i rozbieżności dotyczące kryteriów NT

Wytyczne są tworzone przez liczne towarzystwa naukowe na całym świecie, zarówno narodowe, jak i międzynarodowe (ryc. 3). Ze względu na globalne znaczenie w kształtowaniu poglądów odnośnie tematyki NT do analiz porównawczych w tej pracy wykorzystano wytyczne angielskojęzyczne:

		Rok wydania	Klasyfikacja				
			Ciśnienie prawidłowe [mm Hg]	Ciśnienie prawidłowe podwyższone [mm Hg]	Nadciśnienie 1. stopnia [mm Hg]	Nadciśnienie 2. stopnia [mm Hg]	Nadciśnienie 3. stopnia [mm Hg]
	ESC/ESH	2018	< 129/84 (wartości optymalne: < 120/80)	130–139/ /85–89	140–159/ /90–99	160–179/ /100–109	> 180/110
	AHA/ACC	2017	< 120/80	120–129/< 80	130–139/ 80–89	> 140/90	–
	Hypertension Canada	2018	–	130–139/ /85–89	> 140/> 90	–	–
	NICE (UK)	2019	–	–	140–159/ /90–99	160–179/ /100–109	> 180/120
	Heart Foundation Australia	2016	< 129/84 (wartości optymalne: < 120/80)	130–139/ /85–89	140–159/ /90–99	160–179/ /100–109	> 180/110

Rycina 3. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego u osób starszych

- 2017 *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults* [39];
- 2018 *ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension* [40];
- *Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children* [41];
- 2019 *Hypertension in adults: diagnosis and management by National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* [42];
- 2016 *Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults by National Heart Foundation of Australia* [43].

Wszystkie wytyczne jednomyślnie podkreślają, że związek podwyższonego ciśnienia tętniczego z ryzykiem sercowo-naczyniowym ma charakter ciągły i wyznaczenie określonej wartości uprawniającej do diagnozowania NT ma charakter arbitralny. Nadciśnienie tętnicze w każdym z opisywanych zestawów wytycznych definiowane jest niezależnie od wieku pacjenta i definicja ta jest niemalże uniwersalna. Powszechnie przyjętym progiem pozwalającym na diagnozowanie NT w pomiarach w gabinecie lekarskim jest wartość 140/90 mm Hg. Wytyczne ACC/AHA jako jedyne proponują odmienne wartości — 130/80 mm Hg. Uzasadnieniem tej decyzji jest rosnąca liczba badań i metaanaliz wskazujących na wyższy wymieniony gradient rosnącego ryzyka sercowo-naczyniowego, poczynając od prawidłowego ciśnienia tętniczego do nadciśnienia tętniczego 1. stopnia, oraz wysokie ryzyko względne udaru i choroby wieńcowej serca u chorych z ciśnieniem

tętnicznym w granicach 130–139/85–89 mm Hg w porównaniu z grupą chorych, u których wartości te nie przekraczają 120/80 mm Hg.

Wytyczne europejskie także przytaczają gradient korelacji NT i rosnącego ryzyka sercowo-naczyniowego, ale uznają, że wartości progowe do diagnozowania NT muszą być wyznaczone w sposób jednoznaczny (*unequivocal*). Wskazują, że w przytoczonych metaanalizach dużą grupę badanych będących już w trakcie farmakoterapii zaklasyfikowano jako pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia, w związku z tym pierwotna diagnoza mogła wskazywać NT wyższego stopnia. Autorzy wytycznych ponadto przytaczają wyniki metaanalizy, w której wykazano korzyść z leczenia ciśnienia tętniczego przekraczającego wartość 140/90 mm Hg, ale nie niższego [44].

W wytycznych kanadyjskich autorzy wskazują wprost: *Mimo że ryzyko ryzyko sercowo-naczyniowe wzrasta już przy wartościach ciśnienia tętniczego znacznie niższych niż 140/90 mm Hg, to właśnie tę wartość należy uznać jako punkt, w którym (...) u większości pacjentów należałoby rozważyć leczenie.*

Autorzy wytycznych australijskich także przytaczają związek rosnącego ryzyka sercowo-naczyniowego wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego i arbitralność wyznaczania wartości *cut-off*. W związku z tym konstatują, że arbitralność ta powoduje, że wartości *cut off* mogą się różnić w różnych krajach.

Wartości progowe do wdrożenia farmakoterapii

Autorzy analizowanych wytycznych prezentują spójny pogląd na kwestię wyznaczania wartości odcięcia kwalifikującej do leczenia farmakologicznego. Do

	10-letnie ryzyko wg ASCVD	10-letnie ryzyko wg SCORE	10-letnie ryzyko wg Framingham Risk Score	10-letnie ryzyko wg QRISK 3	5-letnie ryzyko wg Australian absolute cardiovascular disease risk
Zalecenia	ACC/AHA	ESC/ESH	Hypertension Canada	NICE	National Heart Foundation of Australia
Przedział wieku [lata]	40–79	40–65	30–79	25–84	35–74
Wynik pierwszorzędowy	Śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udar	Śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych	MI, udar	MI, udar	Choroba sercowo-naczyniowa
Płeć	✓	✓	✓	✓	✓
Wiek	✓	✓	✓	✓	✓
Cholesterol całkowity	✓	✓	✓	✓	✓
Średnie SBP	✓	✓	✓	✓	✓
Palenie tytoniu	✓	✓	✓	✓	✓
Leczone NT	✓	✗	✗	✓	✗
HDL	✓	✗	✓	✓	✓
Cukrzyca	✓	✗	✓	✓	✓
Inne	✗	✗	✗	CKD, AF, migreny, RA, SLE, choroba psychiczna, steroidoterapia, zaburzenia erekcji, BMI	ECG LVH






Rycina 4. Algorytmy ryzyka sercowo-naczyniowego. SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; HDL (high-density lipoprotein) — lipoproteiny o dużej gęstości; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; AF (atrial fibrillation) — migotanie przedsionków; RA (rheumatoid arthritis) — reumatoidalne zapalenie stawów; SLE (systemic lupus erythematosus) — toczeń rumieniowaty układowy; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; ECG LVH (electrocardiographic left ventricular hypertrophy) — przerost lewej komory w badaniu w EKG

ustalenia takiego progu niezbędne jest uwzględnienie także innych obciążeń pacjenta, przede wszystkim ryzyka sercowo-naczyniowego. Celem jego oszacowania zalecane są algorytmy dostosowane do lokalnych populacji, różniące się ocenianymi parametrami (ryc. 4):

- w zaleceniach ACC/AHA — algorytm 10-letniego ryzyka *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD);
- w zaleceniach ESC/ESH — algorytm 10-letniego ryzyka *Systemic COronary Risk Evaluation* (SCORE);
- w zaleceniach *Hypertension Canada* — algorytm 10-letniego ryzyka *Framingham Risk Score* (FRS);
- w zaleceniach NICE — algorytm 10-letniego ryzyka QRISK;
- w zaleceniach *National Heart Foundation of Australia* — algorytm 5-letniego ryzyka *Australian absolute cardiovascular disease risk calculator*.

Co istotne, wytyczne nie różnicują wartości progowych między populacją w wieku 18–65 lat a populacją w wieku starszym (65–79 lat) (ryc. 5). W żadnym z analizowanych zestawów wytycznych autorzy nie mają wątpliwości co do leczenia NT powyżej wartości 160/100 mm Hg (160/90 mm Hg w wytycznych ESC/ESH 2018) w każdej grupie wiekowej, niezależnie od oszacowanego ryzyka

sercowo-naczyniowego. Korzyści z leczenia tych pacjentów udowodniono w wielu przytaczanych przez autorów metaanalizach. Złożony problem stanowi natomiast leczenie NT w przedziale wartości ciśnienia skurczowego 140–160 mm Hg. Istotne znaczenie u tych pacjentów ma właśnie ryzyko sercowo-naczyniowe. Inicjowanie farmakoterapii w tym przedziale wśród chorych poniżej 80. roku życia jest powszechnie zalecane przy umiarkowanym lub wysokim ryzyku oszacowanym według odpowiedniego algorytmu. Dowodów na korzystny efekt takiego działania dostarczyło badanie HOPE-3 [45]. Odstępstwo stanowią zalecenia amerykańskie, a także kanadyjskie, rekomendujące leczenie farmakologiczne już od wartości 130/80 mm Hg u chorych z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem — od wartości 140/90 mm Hg. Autorzy amerykańskich zaleceń przytaczają wyniki prób klinicznych HYVET i SPRINT, w których udowodniono skuteczność intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego u chorych w zaawansowanym wieku, a które przerwano dla dobra pacjentów z grupy placebo. Jednocześnie autorzy zaznaczają, że według rejestru NHANES 88% Amerykanów powyżej 65. roku życia i 100% Amerykanów powyżej 75. roku życia znajduje się

		Rok wydania	Wartości progowe do rozpoczęcia terapii [mm Hg]	
			65–79 lat	80+ lat
	ESC/ESH	2018	> 140/90 > 130/85, jeśli CAD lub udar/TIA — należy rozważyć; > 160/90, jeśli małe ryzyko sercowo-naczyniowe	> 160/> 90
	AHA/ACC	2017	> 130/> 80 > 140/90, jeśli średnie lub małe ryzyko sercowo-naczyniowe	> 130
	Hypertension Canada	2018	> 140/90 > 130/80, jeśli duże ryzyko sercowo-naczyniowe lub DM lub > 75. rż. — należy rozważyć; > 160/100, jeśli małe ryzyko sercowo-naczyniowe	> 140/90 > 130/80, jeśli duże ryzyko sercowo-naczyniowe lub DM lub > 75. rż. — należy rozważyć; > 160/100, jeśli małe ryzyko sercowo-naczyniowe
	NICE	2019	> 160/100 > 140/90, jeśli duże ryzyko sercowo-naczyniowe — należy rozważyć	> 160/100 > 150/90 — należy rozważyć
	Heart Foundation Australia	2016	> 140/90 > 160/90, jeśli małe ryzyko sercowo-naczyniowe	> 140/90 > 160/90, jeśli małe ryzyko sercowo-naczyniowe

Rycina 5. Wartości progowe do rozpoczęcia farmakoterapii. CAD (*coronary artery disease*) — choroba niedokrwienności serca; TIA (*transient ischemic attack*) — przemijający atak niedokrwienności; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca

w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Z tego powodu w grupie pacjentów w wieku podeszłym (80+) zalecają rozpoczęcie terapii przy wartościach powyżej 130 mm Hg bez konieczności oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, przyjmując założenie, że jest ono najprawdopodobniej wysokie lub bardzo wysokie. W pozostałych zestawach wytycznych ich autorzy zalecają rozpoczynanie terapii u najstarszych pacjentów, jeśli wartości ciśnienia tętniczego przekraczają 160/90–100 mm Hg (ESC/ESH oraz NICE UK) lub 140/90 mm Hg (*Hypertension Canada* oraz *Heart Foundation Australia*). Autorzy zaleceń europejskich i amerykańskich zwracają ponadto uwagę, że wytyczne te mają zastosowanie u chorych najstarszych w stosunkowo dobrym stanie zdrowia i niezależnych (*relatively fit and independent*). Inicjacja farmakoterapii więcej niż jednym lekiem hipotensyjnym u chorych w wieku podeszłym wiąże się z istotnym ryzykiem wystąpienia epizodów hipotensji (zwłaszcza ortostatycznej) i upadków. Leczenie powinno być więc rozpoczynane stopniowo, od najniższych dawek. Inicjacja terapii przy użyciu dwóch leków hipotensyjnych jest możliwa, ale chory musi być ściśle monitorowany. Szczególną ostrożność powinno się zachować w leczeniu pacjentów kruchych (*frail*) i instytucjonalizowanych (*institutionalized patients*). Warto odnotować, że zalecenia kanadyjskie i australijskie są jednakowe, niezależnie od grupy wiekowej, i biorą pod uwagę ryzyko sercowo-naczyniowe w każdej z tych grup.

Wartości docelowe farmakoterapii

Autorzy opisywanych wytycznych w sekcji poświęconej wartościom docelowym farmakoterapii ponownie powołują się na wyniki prób klinicznych HYVET [18] i SPRINT [37]. Wykazano w nich istotną redukcję chorobowości sercowo-naczyniowej i śmiertelności wśród osób w wieku starszym i podeszłym. Do badania SPRINT włączano także pacjentów z zespołem kruchości. Autorzy wytycznych amerykańskich zauważają, że dotychczas w żadnej randomizowanej próbie klinicznej nie udowodniono szkodliwości czy mniejszych korzyści wynikających z obniżania ciśnienia tętniczego u osób powyżej 65. roku życia w porównaniu z osobami młodszymi. Nie ma więc konieczności różnicowania wartości docelowych między osobami starszymi i w wieku podeszłym a pozostałą populacją chorych (ryc. 6). Wytyczne AHA/ACC zalecają obniżanie ciśnienia tętniczego poniżej 130 mm Hg u wszystkich chorych. Autorzy europejskich wytycznych, ze względu na istotnie częściej występujące w grupie starszych pacjentów współchorobowość oraz polifarmakoterapię, wprowadzili odrębne cele dla osób młodszych i osób powyżej 65. roku życia. U starszych pacjentów zalecane wartości docelowe znajdują się w przedziale 130–139/70–79 mm Hg pod warunkiem dobrej tolerancji tego leczenia. Jednocześnie należy pamiętać, że nie u każdego chorego cele te są osiągalne, ale każdy efekt hipotensyjny jest korzystny dla pacjenta i wiąże się z obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności. W zaleceniach brytyjskich

Rok wydania		Wartości docelowe terapii [mm Hg]	
		< 80 lat	> 80 lat
	ESC/ESH 2018	65–80 lat: 130–139/70–79 < 65. rż.: < 130/70–79	130–139/70–79
	AHA/ACC 2017	< 130/80	< 130/80
	Hypertension Canada 2018	< 140/90 < 120, jeśli duże ryzyko sercowo-naczyniowe (CVD lub FRS ≥ 15% lub CKD lub > 75. rż.) — należy rozważyć; < 130/80, jeśli występuje DM	< 140/90 < 120, jeśli duże ryzyko sercowo-naczyniowe (CVD lub FRS ≥ 15% lub CKD lub > 75. rż.) — należy rozważyć; < 130/80, jeśli występuje DM
	NICE 2019	< 140/90	< 150/90
	Heart Foundation Australia 2016	< 140/90 < 75. rż.: < 120, jeśli duże ryzyko sercowo-naczyniowe i leczenie jest dobrze tolerowane; > 75. rż.: < 120, jeśli brak DM i leczenie jest dobrze tolerowane	< 140/90 < 120, jeśli brak DM i leczenie jest dobrze tolerowane

Rycina 6. Wartości docelowe farmakoterapii. CVD (*cardiovascular disease*) — choroba sercowo-naczyniowa; FRS — *Framingham Risk Score*; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca

przyjęto, że specyfika metodologii badania SPRINT uniemożliwia odniesienie jego wyników do populacji Wielkiej Brytanii. Zgodnie z wynikami badania HYVET dla pacjentów w wieku podeszłym wyznaczono cel: ciśnienie tętnicze poniżej 150/90 mm Hg, a dla chorych poniżej 80. roku życia — poniżej 140/90 mm Hg. W wytycznych australijskich, powołując się także na badania HYVET i SPRINT, zaproponowano obniżanie ciśnienia tętniczego niezależnie od wieku, nawet do wartości poniżej 120 mm Hg. Leczenie musi być dobrze tolerowane i prowadzone z dużą ostrożnością ze względu na istotny wzrost częstości działań niepożądanych przy tak intensywnej terapii. Jest ona jednak, jak argumentują autorzy, przywołując wyniki próby SPRINT, korzystna dla pacjenta i prowadzi do znacznego obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności. Zalecenia kanadyjskie są najbardziej zróżnicowane spośród analizowanych wytycznych i wprowadzają różne wartości docelowe, biorąc pod uwagę ryzyko sercowo-naczyniowe, przewlekłą chorobę nerek i cukrzycę. Co istotne, do grupy o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym zakwalifikowano wszystkich chorych powyżej 75. roku życia. U tych pacjentów według autorów należy obniżać skurczowe ciśnienie tętnicze do wartości poniżej 120 mm Hg.

Podsumowanie

Wytyczne dotyczące NT u osób starszych znacząco różnią się między sobą, choć widoczne są podobne trendy we wprowadzanych zaleceniach. Tak duża róż-

norodność zaleceń może być dezorientująca. Wybór odpowiedniego podejścia do diagnostyki i leczenia NT zawsze należy jednak do lekarza. Powinien dokonywać go według najlepszej i najaktualniejszej wiedzy, metody leczenia dostosowując do każdego pacjenta indywidualnie. Wytyczne europejskie obejmują swoim zasięgiem bardzo zróżnicowany obszar całej Europy, nie zawsze spójny ze specyfiką Europy Środkowo-Wschodniej. Przydatne wydaje się oszacowanie epidemiologii NT w odniesieniu do innych zaleceń i skonstruowanie ich z obecnymi wskaźnikami epidemiologicznymi bazującymi na wytycznych europejskich. Interesujących danych do takich analiz mogą dostarczyć ogólnopolskie badania NOMED-AF oraz PolSenior2 koncentrujące się na ocenie stanu zdrowia Polaków w wieku starszym i podeszłym.

Piśmiennictwo

- Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1659–724, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8), indexed in Pubmed: [27733284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733284/).
- Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Ludność / Struktura ludności. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc-w-wieku-60-struktura-demograficzna-i-zdrowie,24,1.html> (2018 Aug 19).
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000; 355(9207): 865–872, doi: [10.1016/s0140-6736\(99\)07330-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)07330-4), indexed in Pubmed: [10752701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10752701/).

4. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010; 28(7): 1366–1372, doi: [10.1097/HJH.0b013e328339f9c5](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328339f9c5), indexed in Pubmed: [20574244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20574244/).
5. Beckett N, Peters R, Fletcher A, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Eng J Med*. 2008; 358(18): 1887–1898, doi: [10.1056/nejmoa0801369](https://doi.org/10.1056/nejmoa0801369), indexed in Pubmed: [18378519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378519/).
6. Veith I. The Yellow Emperor's classic of internal medicine. Chapters 1–34. University of California Press, Berkeley 2002: 260.
7. Hippocrates. The Genuine Works of Hippocrates. W Wood, New York 1886: 493.
8. Galen G. Claudii Galeni Pergameni Introductio in Pulsus Ad Teuthram. Latin Edit. Forgotten Books, London 2018: 96.
9. Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. *Gazz medica*, Torino 1896: 1001–1017.
10. Korotkoff NSA. contribution to the problem of methods for the determination of blood pressure Rep. Imp Mil Med Acad (St Petersburg). 1905; 11: 365–367.
11. Hay J. A British Medical Association Lecture on the significance of a raised blood pressure. *Br Med J*. 1931; 2(3679): 43–47, doi: [10.1136/bmj.2.3679.43](https://doi.org/10.1136/bmj.2.3679.43), indexed in Pubmed: [20776269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20776269/).
12. Dudley White P. Heart disease. 2nd ed. The Macmillan Company, New York 1937.
13. Friedberg CK. Diseases of the Heart. Saunders, Philadelphia 1949: 1081.
14. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1980; 140(10): 1280–1285, indexed in Pubmed: [6775608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6775608/).
15. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *BMJ*. 1989; 298(6687): 1552–1556, doi: [10.1136/bmj.298.6687.1552](https://doi.org/10.1136/bmj.298.6687.1552), indexed in Pubmed: [2503114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2503114/).
16. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991; 265(24): 3255–3264, indexed in Pubmed: [2046107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2046107/).
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350(9080): 757–764, doi: [10.1016/s0140-6736\(97\)05381-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)05381-6), indexed in Pubmed: [9297994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9297994/).
18. Beckett N, Peters R, Fletcher A, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(18): 1887–1898, doi: [10.1056/nejmoa0801369](https://doi.org/10.1056/nejmoa0801369).
19. Antikainen RL, Kastarinen MJ, Jousilahti P, et al. Despite evidence-based guidelines, systolic blood pressure remains inadequately controlled in older hypertensive adults. *J Hum Hypertens*. 2010; 24(7): 439–446, doi: [10.1038/jhh.2009.85](https://doi.org/10.1038/jhh.2009.85), indexed in Pubmed: [19890369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19890369/).
20. Guessous I, Bochud M, Theler JM, et al. 1999–2009 Trends in prevalence, unawareness, treatment and control of hypertension in Geneva, Switzerland. *PLoS One*. 2012; 7(6): e39877, doi: [10.1371/journal.pone.0039877](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039877), indexed in Pubmed: [22761919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22761919/).
21. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013; 3(8): e003423, doi: [10.1136/bmjopen-2013-003423](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003423), indexed in Pubmed: [23996822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996822/).
22. Leenen FHH, Dumais J, McInnis NH, et al. Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension. *CMAJ*. 2008; 178(11): 1441–1449, doi: [10.1503/cmaj.071340](https://doi.org/10.1503/cmaj.071340), indexed in Pubmed: [18490640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490640/).
23. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008–11. *J Hum Hypertens*. 2015; 29(4): 247–253, doi: [10.1038/jhh.2014.82](https://doi.org/10.1038/jhh.2014.82), indexed in Pubmed: [25273858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25273858/).
24. Zdrojewski Ł, Rutkowski M, Bandosz P, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol*. 2013; 71(4): 381–392, doi: [10.5603/KP.2013.0066](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0066), indexed in Pubmed: [23788344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23788344/).
25. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, et al. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension*. 2009; 53(3): 480–486, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125617](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125617), indexed in Pubmed: [19204180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204180/).
26. De Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens*. 2005; 23(9): 1661–1666, doi: [10.1097/01.hjh.0000179908.51187.de](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000179908.51187.de), indexed in Pubmed: [16093910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093910/).
27. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol*. 2004; 33(6): 1345–1352, doi: [10.1093/ije/dyh249](https://doi.org/10.1093/ije/dyh249), indexed in Pubmed: [15218014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15218014/).
28. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, et al. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. *Hypertension*. 2015; 65(1): 54–61, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04012](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04012), indexed in Pubmed: [25399687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399687/).
29. McDonald M, Hertz RP, Unger AN, et al. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64(2): 256–263, doi: [10.1093/gerona/gln016](https://doi.org/10.1093/gerona/gln016), indexed in Pubmed: [19181717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19181717/).
30. Jacobs JM, Stessman J, Ein-Mor E, et al. Hypertension and 5-year mortality among 85-year-olds: the Jerusalem Longitudinal Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13(8): 759.e1–759.e6, doi: [10.1016/j.jamda.2012.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.05.005), indexed in Pubmed: [22698954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698954/).
31. Kąkol M, Zdrojewski T, Kąkol-Kozicka K. Rozpowszechnienie, świadomość oraz skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u ludzi starszych w Polsce ocena metodą sondażu reprezentatywnego. *Gerontol Pol*. 1999; 7: 23–9.

32. Broda G, Piotrowski W, Bandosz P, et al. Badanie WO-BASZ Senior — ocena epidemiologii czynników ryzyka chorób serca i naczyń u starszych Polaków. . In: Kopeć G, Jankowski P, Pająk A, et al. ed. *Epidemiologia i prewencja chorób układu krążenia*. 1st ed. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 93–99.
33. Zdrojewski T, Wizner B, Więcek A, et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. *J Hypertens*. 2016; 34(3): 532–8; discussion 538, doi: [10.1097/HJH.0000000000000823](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000823), indexed in Pubmed: [26771343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26771343/).
34. Kalarus Z, Balsam P, Bandosz P, et al. Noninvasive Monitoring for Early Detection of Atrial Fibrillation: rationale and design of the NOMED-AF study. *Kardiol Pol*. 2018; 76(10): 1482–1485, doi: [10.5603/KPa.2018.0193](https://doi.org/10.5603/KPa.2018.0193), indexed in Pubmed: [30211437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30211437/).
35. Cappuccio FP, Markandu ND, Carney C, et al. Double-blind randomised trial of modest salt restriction in older people. *Lancet*. 1997; 350(9081): 850–854, doi: [10.1016/S0140-6736\(97\)02264-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02264-2), indexed in Pubmed: [9310603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9310603/).
36. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2103–2116, doi: [10.1056/NEJMoa1511939](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939), indexed in Pubmed: [26551272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551272/).
37. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1575–1585, doi: [10.1056/NEJMoa1001286](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286), indexed in Pubmed: [20228401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228401/).
38. Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(19): e127–e248, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006), indexed in Pubmed: [29146535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146535/).
39. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group . 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: [30165516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/).
40. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2018; 34(5): 506–25, doi: [10.1016/j.cjca.2018.02.022](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.022), indexed in Pubmed: [29731013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731013/).
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guidelines 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
42. National Heart Foundation of Australia. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults — 2016. National Heart Foundation of Australia, Melbourne 2016: 84.
43. Brunström M, Carlberg Bo. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018; 178(1): 28–36, doi: [10.1001/jamainternmed.2017.6015](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015), indexed in Pubmed: [29131895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29131895/).
44. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016; 374(21): 2009–2020, doi: [10.1056/NEJMoa1600175](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600175), indexed in Pubmed: [27041480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27041480/).