

Дискуссионные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии

О.Н. Крючкова, Т.О. Кот

Discussion issues in the diagnosis and treatment of hypertension

O.N. Kryuchkova, T.O. Kot

Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, диагностика, антигипертензивная терапия

Резюме

Дискуссионные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии

О.Н. Крючкова, Т.О. Кот

Артериальная гипертензия является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим модифицируемым фактором риска, в особенности, инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Известно, что во всем мире около 30-45% взрослого населения страдает от повышенного артериального давления, в то время как распространенность данного заболевания имеет постоянную тенденцию к увеличению. При этом, артериальная гипертензия и ее последствия продолжают играть ведущую роль в структуре причин смертности и инвалидизации населения. Так, согласно данным проспективных исследований, вклад артериальной гипертензии в смертность людей трудоспособного возраста от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 40%, а в смертность от инсульта – 70-80%. Официальная статистика сообщает, что 48% смертей трудоспособного населения в России происходит по причине сердечно-сосудистых и цереброваскулярных болезней.

На сегодняшний день существует проблема эффективного контроля артериального давления и поиска алгоритмов для подбора стартовой антигипертензивной терапии. Несмотря на имеющиеся данные относительно изучаемой проблемы, перед медициной остается ряд открытых вопросов, касающихся диагностики и лечения повышенного артериального давления. Ведущие мировые школы по изучению артериальной гипертензии имеют разные точки зрения относительно указанной нозологии. В данном литературном обзоре мы предлагаем обсудить дискуссионные вопросы диагностики и лечения гипертонии, представляющие актуальную проблему для современной кардиологии.

В ходе проведенного анализа литературных данных авторы приходят к выводу, что вопрос раз-

Крючкова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кот Татьяна Олеговна, аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: petr_ugadaev@mail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

работки эффективного способа подбора стартовой антигипертензивной терапии на основании комплексного изучения факторов риска и поражения органов-мишеней у конкретного больного заслуживает пристального внимания. Также нельзя отрицать возможность назначения стартовой тройной антигипертензивной терапии у пациентов, имеющих предикторы неэффективного контроля артериального давления при применении стандартных схем лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, диагностика, антигипертензивная терапия.

Abstract

Discussion issues in the diagnosis and treatment of hypertension

O.N. Kryuchkova, T.O. Kot

Arterial hypertension (AH) is one of the most common cardiovascular diseases and the most important modified risk factor, particularly, myocardial infarction and stroke. It is well known that about 30-45% of the adult population suffers from high blood pressure around the world, while the prevalence of this disease has a constant tendency to increase. Moreover, arterial hypertension and its consequences continue to play a leading role in the structure of the causes of mortality and disability of the population. So, according to prospective studies, the contribution of arterial hypertension to mortality of people of working age from cardiovascular diseases is 40%, and to mortality from stroke – 70-80%. Official statistics report that 48% of the deaths of the working-age population in Russia are due to cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Currently there is the problem of effective blood pressure control and the search for algorithms of initial blood pressure lowering drug treatment. Despite the available data on the problem of AH, a number of open questions remain regarding the diagnosis and treatment of high blood pressure. The world's leading schools for the study of hypertension have different points of view regarding this nosology. In this literature review, we propose to discuss the debatable issues of diagnosis and treatment of hypertension, which are an urgent problem for modern cardiology.

In the course of the literature analysis, the authors conclude that the development of an effective method for the selection of initial blood pressure lowering drug treatment based on a comprehensive study of risk factors and target organ damage deserves close attention. It is also impossible to deny the possibility of prescribing a starting triple antihypertensive therapy in patients with predictors of ineffective blood pressure control using standard treatment regimens.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, diagnostic, antihypertensive treatment.

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важнейшим модифицируемым фактором риска, в особенности, инфаркта миокарда и мозгового инсульта [1, 2, 3]. Известно, что во всем мире около 30-45% взрослого населения страдает от повышенного артериального давления (АД), в то время как распространенность данного заболевания имеет постоянную тенденцию к увеличению. Так, согласно прогнозам международных экспертов, количество людей с АГ будет расти, и к 2025 году достигнет абсолютного числа в 1,5 млрд. человек [4]. При этом, в Российской Федерации около 48,1% мужчин и 40,7% женщин имеют данное заболевание [5].

При этом повышенное АД и его последствия продолжают играть ведущую роль в структуре причин смертности и инвалидизации населения. Так, согласно данным проспективных исследований, вклад АГ в смертность людей трудоспособного возраста от ССЗ составляет 40%, а в смертность от инсульта – 70-80% [3], а официальная статистика сообщает, что 48% смертей трудоспособного насе-

ления в России происходит по причине ССЗ и цереброваскулярных болезней [6].

Несмотря на имеющиеся данные относительно изучаемой проблемы, перед медициной остается ряд открытых вопросов, касающихся диагностики и лечения повышенного АД. Ведущие мировые школы по изучению АГ имеют разные точки зрения относительно указанной нозологии. В данном литературном обзоре мы предлагаем обсудить дискуссионные вопросы диагностики и лечения АГ, представляющие актуальную проблему для современной кардиологии.

Говоря об определении и классификации, нельзя не заметить, что даже в данном вопросе имеются разночтения. Так, Европейские рекомендации 2018 года дают следующее определение АГ: стойкое повышение систолического АД (САД) при офисном измерении ≥ 140 мм. рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм. рт. ст. [1]. При этом, классификация уровней АД уже долгое время остается неизменной (Табл. 1).

Другую точку зрения отражает классификация уровней АД, предложенная Американской коллегией кардиологов (АСС) и Американской ассоциацией

по проблемам сердца (АНА) в 2017 году [7] (Табл. 2).

Такие расхождения в классификации результатов в различных подходах к стартовой антигипертензивной терапии: более жесткие критерии американских рекомендаций диктуют необходимость назначения лечения раньше, чем европейские. При этом классификация АСС/АНА имеет свою доказательную базу и основывается на результатах исследования SPRINT, которые свидетельствовали о снижении риска инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) при достижении АД < 120/80 мм рт.ст. [8]. Применение данной градации уровней АД привело к тому, что распространенность АГ в популяции США значительно выросла (с 32% до 46%), расширив контингент пациентов, претендующих на назначение антигипертензивной терапии [9]. Здесь стоит отметить ограничения в экстраполяции результатов исследования SPRINT на генеральную совокупность, а именно – использование метода измерения АД без присутствия медицинского персонала, ведь считается, что измерение АД с помощью автоматизированных устройств без наблюдения медицинского персонала могло привести к получению более низких цифр [2, 3, 10]. Возможно, именно этот факт привел к тому, что новые европейские рекомендации по ведению АГ 2018 года не внесли поправок в классификацию уровней АД.

С точки зрения этиопатогенеза выделяют первичную и вторичную АГ [1, 6, 11]. Среди наиболее частых причин вторичного патологического повышения АД выделяют:

- Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС);
- Ренопаренхиматозные заболевания;
- Реноваскулярные заболевания (среди которых: атеросклероз почечных артерий и фиброму-скулярная дисплазия);
- Эндокринные причины (первичный альдостеронизм или синдром Кона, феохромоцитомы, синдром Кушинга, заболевания щитовидной железы, гиперпаратиреоз);
- Другие причины (коарктация аорты и пр.) [1].

Литературные источники последних лет уделяют особое внимание расстройствам дыхания во сне как возможной причине возникновения вторичной АГ, рефрактерной к лечению. Европейские рекомендации по ведению АГ 2018 года акцентируют внимание на скрининговых методах для выявления СОАС, таких как использование шкалы Эпворта у пациентов с признаками дневной сонливости и факторами риска заболевания, а также применение полисомнографии для верификации диагноза. Так, СОАС рассматривается как возможная причина развития резистентной АГ, либо патологическое состояние, утяжеляющее течение основного заболевания [1]. Данный синдром представляет собой достоверно установленный сердечно-сосудистый фактор риска, повышающий суточную вариабельность АД [12] и имеет высокую распространенность среди взрослого населения (9% женщин и 24% мужчин в

возрасте 30-60 лет) [13], а в проспективном популяционном исследовании распространенность АГ у лиц с индексом апноэ-гипопноэ более 15 составила от 13% до 60% [14], что свидетельствует о тесной связи между эпизодами апноэ и повышением уровня АД [15]. Однако, как показывает клиническая практика, зачастую проблеме храпа и эпизодов задержки дыхания во сне уделяется мало внимания, что оставляет СОАС вне пределов диагностического поиска. Данная проблема требует дальнейшего изучения для разработки алгоритмов диагностики и ведения пациентов с сочетанной патологией (АГ + СОАС).

Отдельного внимания заслуживает резистентная АГ, характеризующаяся отсутствием адекватного контроля АД при назначении максимальных доз трех и более гипотензивных лекарственных препаратов, включающих диуретики, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1]. Открытым также остается вопрос о частоте встречаемости «псевдорезистентной» АГ, и в литературе выделяют несколько причин развития данного состояния:

- низкая приверженность к назначенной схеме лечения;
- феномен «гипертензии белого халата»;
- неправильная методика измерения АД;
- наличие кальцификации плечевой артерии, особенно у пожилых пациентов с продвинутым генерализованным кальцинозом артерий;
- клиническая инертность со стороны лечащего врача [1,11].

Кроме описанных причин, нельзя забывать о симуляции и аггравации симптомов повышенного АД, и в литературе описаны случаи намеренного употребления пациентами вазопрессоров и натрийсодержащих препаратов, анаболических стероидов и некоторых наркотических веществ с целью повышения АД. Так, René H Cuadra и соавт. (2016) описывают клинический случай симулирования тяжелой и резистентной АГ молодой женщиной в рамках синдрома Мюнхгаузена [16]. Это подтверждает необходимость комплексной оценки состояния больного, а при необходимости – привлечения врачей других специальностей.

Возникают вопросы и относительно оптимального способа измерения АД. Использование различных методик (традиционного измерения офисного давления, измерения без присутствия медицинского персонала с помощью автоматизированных устройств, суточного амбулаторного мониторинга (СМАД), домашнего мониторинга артериального давления (ДМАД)) создает необходимость определения диагностических критериев АГ (Табл. 3) [1, 11].

Европейские рекомендации 2018 года акцентируют внимание на необходимости использования внеофисного измерения АД наряду с традиционным офисным [1], а также методов самоконтроля, в том числе с использованием телемониторинга [1,

Табл. 1

Классификация офисного АД и определение степеней АД

Категория	САД мм рт.ст.		ДАД мм рт.ст.
Оптимальное	<120	и	<90
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1 степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2 степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3 степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ	≥140	и	<90

Табл. 2

Классификация АД в клинических рекомендациях 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines

Категория	САД мм рт.ст.		ДАД мм рт.ст.
Нормальное	<120	и	<80
Повышенное	120-129	и	<80
АГ 1 степени	130-139	и/или	80-89
АГ 2 степени	≥140	и/или	≥90

17, 18].

В последние годы изменились подходы к определению и стратификации уровня ССР. Тем не менее, до сих пор остается неясным, учитывает ли данная классификация все факторы риска, влияющие на прогноз у пациентов с АГ. Так, условно их делят на три группы:

- демографические характеристики и лабораторные показатели;
- бессимптомное поражение органов-мишеней;
- наличие установленного сердечно-сосудистого или почечного заболевания [1].

И, если курение вне зависимости от статуса (настоящее или в прошлом) [2, 19], или ранняя менопауза вне зависимости от причин ее наступления (естественная, искусственная медикаментозная или хирургическая) [19, 20] являются давно установленными, то повышение уровня мочевой кислоты считается относительно новым фактором риска. Клинические исследования последних лет доказали причинно-следственную связь между повышением уровня мочевой кислоты и повышением АД, а также выявили ассоциацию между субклинической гиперурикемией и повышением ССР как у пациентов с АГ, так и в популяции в целом [21, 22]. С этой точки зрения является обоснованным включение определения уровня мочевой кислоты в перечень скрининговых методов для обследования больных с АГ. В связи с этим, изучение гиперурикемии как неблагоприятного предиктора при назначении стартовой антигипертензивной терапии, а также маркера, сигнализирующего о необходимости усиления

схемы лечения, может являться перспективным направлением кардиологии.

Кроме этого, существует большая группа психологических и социоэкономических факторов риска. К примеру, ночная посменная работа может повышать уровень высокочувствительного С-реактивного белка и способствовать увеличению АД путем рассогласования циркадных ритмов [23]. А ЧСС более 80 уд./мин в покое впервые появлялась в качестве фактора риска при гипертензии в последних рекомендациях [1].

Однако, несмотря на накопленный арсенал диагностических методов, на сегодняшний день остается нерешенным вопрос: какие же именно из них должны быть скрининговыми, обязательными и уточняющими для пациентов с артериальной гипертензией. Не вызывает сомнения, что детализированное обследование крайне необходимо, поскольку у пациентов с выявленными поражениями одного из органов, как правило, имеются повреждения и других органов-мишеней. Так, по данным исследования SATOD (2017), повышение скорости пульсовой волны (СПВ) у пациентов с АГ было достоверно связано со снижением СКФ и повышением жесткости сонных артерий, в то время как выявление последнего часто сопровождалось гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [24].

Согласно Европейским рекомендациям 2018 года, для выявления поражения органов-мишеней рекомендован следующий перечень скрининговых исследований: 12-канальная ЭКГ, отношение альбумин-креатинин, определение креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, осмотр глазного дна [1]. Тем не менее, как показывает клиническая практика, даже этот перечень не всегда выполняется полностью при обследовании госпитализированных пациентов. Таким образом, существует проблема недооценки поражения органов-мишеней, что приводит к неправильному подбору стартовой антигипертензивной терапии [1, 6].

Более детализированный скрининг включает следующие методы обследования: эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с доплеровским картированием, определение СПВ, определение лодыжечно-плечевого индекса, тесты на когнитивную функцию, методы визуализации головного мозга [1].

Но даже такой широкий перечень диагностических процедур не отвечает на все вопросы, стоящие перед лечащим врачом. К примеру, как оценить состояние микроциркуляторного русла у пациента с АГ? Ведь указанные в рекомендациях методы оценивают состояние только крупных сосудов, таких как сонные, плечевые, бедренные, берцовые артерии. При этом, общеизвестно, что повышенное АД оказывает негативное воздействие на все участки сосудистого дерева. Имеются данные, что изучение

состояния микроциркуляторного русла у пациентов с гипертонией является перспективным неинвазивным методом диагностики [19], поскольку позволяет быстро и информативно оценить периферический кровоток.

Что касается стратегии лечения пациентов с АГ, то можно сказать, что многолетний поиск эффективных антигипертензивных препаратов закончен. Тем не менее, остаются актуальными вопросы относительно целевых уровней АД при назначении лечения, предикторах неэффективного контроля заболевания, алгоритма выбора стартовой антигипертензивной терапии.

Так, Европейские рекомендации 2018 года, приводя результаты крупного мета-анализа рандомизированных клинических исследований [25], настаивают на необходимости снижения АД < 140 мм рт. ст., а у большинства пациентов – < 130 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости [1]. Кроме этого, оговариваются особенности по снижению АД в различных категориях пациентов. При этом отмечается, что снижение САД на каждые 10 мм рт.ст. при исходном АД 130-139 мм рт.ст. приводит к снижению риска инсульта на 27%, застойной сердечной недостаточности – на 25%, основных сердечно-сосудистых событий – на 13%, ИБС – на 12%, смерти от всех причин – на 11% [25]. В то же время АСС/АНА рекомендуют снижать давление ниже 130/80 мм рт.ст. у всех пациентов [7,9].

Подходы к немедикаментозному лечению АГ также неоднозначны. Общепринято считать эффективными следующие виды вмешательств: диетическое ограничение соли; умеренность в употреблении алкоголя; изменение диеты; снижение веса; регулярную физическую активность и отказ от курения [1].

В вопросе ограничения употребления поваренной соли существуют свои различия. Пациентам с АГ однозначно рекомендуется избегать досаливания пищи, и ESC/ESH рекомендуют употреблять ее в количестве менее 5 г/сутки [1,2], в то время как американские руководства устанавливают более жесткие границы – менее 4 г/сутки [7, 9]. Наряду со средиземноморской диетой, в литературе уделяется отдельное внимание DASH-диете, которая, согласно клиническим исследованиям, также снижает ССР и способствует контролю АД [2, 7].

Помимо классических изменений в питании, существуют данные о дополнительном снижении АД у гипертоников при добавлении в пищу калия, кальция и магния [2]. Однако они носят лишь информативный характер и требуют проведения в дальнейшем рандомизированных клинических исследований. Также имеются данные о пользе умеренного потребления кофе и отсутствии долгосрочного влияния кофеинсодержащих напитков на уровень АД [26, 27].

Показания к назначению медикаментозной антигипертензивной терапии определяются исходя из уровня офисного АД, ССР пациента, поражения органов-мишеней и наличия установленных ССЗ

[1, 11]. Таким образом, она может назначаться либо одновременно с мероприятиями по модификации образа жизни, либо отсрочено.

В настоящее время признана необходимость назначения стартовой двойной антигипертензивной терапии у большинства пациентов, требующих медикаментозного лечения [1]. Отмечается, что, несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований, сравнивающих частоту основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ при назначении стартовой моно- или многокомпонентной гипотензивной терапии, существует визуальное доказательство того, что время, необходимое для достижения контроля АД, является важной детерминантой, особенно у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. При этом признается эффективность использования стратегии «одной таблетки» с использованием фиксированных комбинаций 2-х, а при необходимости 3-х лекарственных препаратов [1, 28]. Однако данные клинических исследований свидетельствуют о том, что даже при применении двухкомпонентной терапии уровень эффективного контроля АД остается недостаточно высоким и составляет, в среднем, менее 50% [29]: по данным исследования SHEP, он достигался у 45% пациентов [30], в исследовании ALLHAT – у 62% [31], в INVEST – у 80% [32]. А по данным исследования NHANES (2003-2010) в США 53,5% гипертоников не достигают целевых уровней АД [33]. Особенно остро встает этот вопрос с учетом последних, более жестких критериев контроля, когда необходимо достичь цифр систолического АД < 130 мм рт.ст. у большинства пациентов при условии хорошей переносимости [1]. Следовательно, проблема низкого уровня контроля над заболеванием при назначении стандартных схем лечения поднимает вопрос о возможности использования стартовой тройной антигипертензивной терапии, что позволит быстрее достигать целевого АД и удерживать его в пределах целевого диапазона. Не исключено, что данная стратегия приведет к повышению качества жизни пациентов, ведь позволит быстрее подобрать адекватную комбинацию антигипертензивных препаратов и заменить их «одной таблеткой», что повысит комплаентность и снизит экономические затраты на лечение и реабилитацию.

Поскольку подбор стартовой антигипертензивной терапии требует комплексной оценки поражения органов-мишеней, предложено много алгоритмов для подбора стартового лечения. К примеру, Sandra J. Taler (2014) предлагает использовать ряд гемодинамических и гормональных параметров при выборе стратегии по снижению давления [34], а Maryam Tayefi и соавт. разработали дерево решений на основании 24 показателей [35].

Таким образом, мы приходим к выводу, что, несмотря на изученность проблемы, на сегодняшний день имеется ряд открытых вопросов касательно диагностики и лечения АГ. Мы считаем, что вопрос

разработки эффективного способа подбора стартовой антигипертензивной терапии на основании комплексного изучения факторов риска и поражения органов-мишеней у конкретного больного заслуживает пристального внимания. При этом, нельзя отрицать возможность назначения стартовой тройной антигипертензивной терапии у пациентов, имеющих предикторы неэффективного контроля АД при применении стандартных схем лечения.

Литература

1. ESC/EAH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021-3104.
2. Fariba Samadian, Nooshin Dalili, Ali Jamalian. Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension. *Iranian Journal of Kidney Diseases.* 2016; 5(10): 237-263.
3. Keith C. Ferdinand, Samar A. Nasser. Management of Essential Hypertension. *Cardiol Clin.* 2017; 35: 231-246.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
5. Мурашова Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014; 13 (6): 4-11.
6. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019; 16 (1): 6-31.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6): e13-115.
8. The SPRINT Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103-2116. *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281-1357.
9. Muntner P, Carey R., Gidding S, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation.* 2018;137(2):109-18.
10. Diana X. Cao, Rebecca J. C. Tran. Considerations for Optimal Blood Pressure Goals in the Elderly Population: A Review of Emergent Evidence / *Pharmacotherapy.* 2018: 1-12.
11. ESC/EAH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281-1357.
12. Oreste Marrone, Maria R Bonsignore. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nature and Science of Sleep.* 2018;10 229-242
13. Micha T. Maeder, Otto D. Schoch, Hans Rickli. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management.* 2016;12 85-103.
14. John S. Floras. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An Enigmatic Risk Factor. *Circulation Research.* 2018: 1741-1764.
15. Guido Grassi, Allyn Mark, Murray Esler. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015; 116(6): 976-990.
16. René H. Cuadra, William B. White. Severe and Refractory Hypertension in a Young Woman. *J Am Soc Hypertens.* 2016; 10(6): 506-509.
17. Katherine Bradbury, Katherine Morton, Rebecca Band, Anne van Woezik, Rebecca Grist, Richard J. McMannus, Paul Little, Lucy Yardley. Using the Person-Based Approach to optimise a digital intervention for the management of hypertension. *PLoS ONE.* 2017; 13(5): 1-18.
18. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013;31:455-467; discussion 467-458.
19. Areti Triantafyllou, Panagiota Anyfanti, Georgios Triantafyllou, Xenophon Zabulis, Spyros Aslanidis, Stella Douma. Impaired metabolic profile is a predictor of capillary rarefaction in a population of hypertensive and normotensive individuals. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2016: 1-7.
20. Imo A. Ebong, Pamela Schreiner, Cora E. Lewis, Duke Appiah, Azmina Gbelani, Melissa Wellons. The association between high sensitivity C-reactive protein and hypertension in women of the CARDIA study: C-reactive protein and hypertension. *Menopause.* 2016; 23(6): 662-668.
21. Santosh Kumar Sab, Saroj Khatiwada, Sunil Pandey, Rajendra KC, Binod Kumar Lal Das, Nirmal Baral, Madhab Lamsal. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Sab et al. SpringerPlus.* 2016; 5:1-8.
22. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33:1729-1741; discussion 1741.
23. Christopher J. Morris, Taylor E. Purvis, Joseph Mistretta, Kun Hu, Frank A.J.L. Scheer. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers. *J Biol Rhythms.* 2017; 32(2): 154-164.
24. Rosa Maria Bruno, Giulia Carloni, Francesco Stea, Sabina Armenia, Elisabetta Bianchini, Simona Buralli, Chiara Giannarelli, Stefano Taddei, Lorenzo Ghiadoni. Carotid and aortic stiffness in essential hypertension and their relation with target organ damage: the CATOD study. *J Hypertens.* 2017; 35(2): 310-318.
25. Ettehad D, Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rabimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-967.
26. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 1113-26.
27. Ochiai R, Jokura H, Suzuki A, et al. Green coffee bean extract improves human vasoreactivity. *Hypertens Res.* 2004; 27: 731-7.
28. John N. Booth III, Paul Muntner, Keith M. Diaz, Anthony J. Viera, Natalie A. Bello, Joseph E. Schwartz, Daichi Shimbo. Evaluation of Criteria to Detect Masked Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016; 18(11): 1086-1094.
29. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcov JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2143-2152.
30. The SHEP Research Group. *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
31. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
32. 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(21):2805-16.
33. Sandra M. DePalma, Cheryl Dennison Himmelfarb, Eric J. MacLaughlin, Sandra J. Taler. Hypertension guideline update: A new guideline for a new era. 2018.
34. Sandra J. Taler. Individualizing Antihypertensive Combination Therapies: Clinical and Hemodynamic Considerations. *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16(7): 451-460.
35. Maryam Tayefi, Habibollah Esmaeili, Maryam Saberi Karimian, Alireza Amirabadi Zadeh, Mahmoud Ebrahimi, Mohammad Safarian, Mohsen Nematy, Seyed Mohammad Reza Parizadeh, Gordon A. Ferns, Majid Ghayour-Mobarhan. The Application of a Decision Tree to Establish the Parameters Associated with Hypertension, *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2016: 1-28.