

Therapeutische Schwelle und Zielwerte

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist in unserer Gesellschaft der häufigste beeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktor und steht in direktem Zusammenhang zur Entwicklung relevanter Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz (1,2). Die Prävalenz liegt bei rund 30% aller Erwachsenen und bei rund 50% bei den über 50-jährigen. Die Senkung des Blutdruckes trägt erwiesenermassen zur Reduktion der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität bei (3). Trotzdem wird nach der arteriellen Hypertonie oft nicht gesucht oder wenn sie diagnostiziert wurde, gar nicht oder nur ungenügend therapiert. Sowohl der systolische, wie auch der diastolische Blutdruck müssen bei Beurteilung und Therapieentscheidung berücksichtigt werden, wobei der systolische Blutdruck und vor allem der Pulsdruck (= systolischer Blutdruck minus diastolischer Blutdruck) ab dem 50. Lebensjahr an Bedeutung zu gewinnen scheint. Der Pulsdruck ist dabei der beste Prädiktor für Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz und ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer demenziellen Erkrankung (4).

Definition und Einteilung

Von einem normalen Blutdruck wird bei in der ärztlichen Praxis gemessenen Werten von <140 mmHg systolisch und <90 mmHg diastolisch oder bei zuhause gemessenen Werten von <135 mmHg systolisch und <85 mmHg diastolisch gesprochen. Tabelle 1 beinhaltet zusätzlich die Normwerte der Langzeit-Blutdruckmessung (ABDM), da diese zur Diagnostik oder Therapieüberprüfung zunehmend an Bedeutung gewinnt und bei Verdacht auf Praxishypertonie, maskierte Hypertonie oder therapieresistente Hypertonie hilfreich ist. Bei mehrmaligem Überschreiten (mind. 3 Messungen an mind. 2 verschiedenen Tagen) dieser festgelegten Schwellenwerte wird von einer arteriellen Hypertonie gesprochen, welche je nach Höhe der Blutdruckwerte in von der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) definierte Schweregrade unterteilt wird (Tab. 2). Sollten die systolischen und diastolischen Werte in unterschiedliche Kategorien fallen, wird der höhere Wert berücksichtigt (5).

Ätiologie

Die arterielle Hypertonie wird in 2 Gruppen unterteilt: die essentielle und die sekundäre Hypertonie. Bei rund 90% aller Hypertonie-Patienten liegt eine essentielle Hypertonie, sprich eine Hypertonie ohne zugrundeliegende Primärerkrankung, vor. Ätiologie und Ursache der essentiellen Hypertonie sind meist multifaktoriell. Dabei spielen insbesondere genetische Faktoren eine Rolle, steigt doch das Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie um ein Vielfaches, falls bereits bei den Eltern eine solche nachgewiesen werden konnte.



dipl. Arzt Tobias Nyffenegger
Luzern



PD Dr. med. Richard Kobza
Luzern

Lediglich 10% aller Hypertonien sind durch Primärerkrankungen, v.a. Nierenerkrankungen oder endokrine Erkrankungen, erklärt. Allgemeine Hinweise auf das Vorliegen einer sekundären Hypertonie sind bspw. sehr hohe Blutdruckwerte bei jungen Patienten, ein fehlender Blutdruckabfall in der Nacht oder eine therapieresistente Hypertonie.

Klinik

Typische Symptome, welche gelegentlich auftreten können, sind Schwindel, Kopfschmerzen, Nasenbluten oder Ohrensausen. Meistens verursacht eine arterielle Hypertonie aber keine klinischen Symptome, was dazu beiträgt, dass die Diagnose oft verzögert gestellt wird und die Medikamentencompliance bei fehlendem Leidensdruck oft ungenügend ist.

Diagnose

Bei Verdacht auf eine arterielle Hypertonie sollte eine ausführliche persönliche und Familienanamnese, sowie eine klinische Untersuchung und Basis-Laboranalytik erfolgen (Tab. 3). Ziel ist die korrekte Diagnose und Objektivierung der arteriellen Hypertonie, die Suche nach Ursachen einer sekundären Hypertonie, die Dokumentation von Folgeschäden und die Ermittlung des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Bei Blutdruckselbstmessungen durch den Patienten sollte dieser in der korrekten Blutdruckmessung mit einem etablierten und in der Praxis geeichten Gerät geschult werden. Spezialuntersuchungen, wie beispielsweise Duplexsonographie der Nierenarterien oder Speziallabor, können bei entsprechendem klinischem Verdacht ergänzt werden.

Therapieentscheidung und -einleitung

Der Entscheid, ob und wann eine Therapie eingeleitet werden soll, richtet sich nicht nur nach den gemessenen Blutdruckwerten, sondern auch nach dem Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren

| TAB. 1 Normaler Blutdruck (5) | |
|--|------------------------------|
| Blutdruck in der Praxis | < 140/90 mmHg |
| Selbstmessungen | < 135/85 mmHg |
| Mittelwerte der Langzeitmessung | |
| Tag + Nacht | < 130/80 mmHg |
| Aktivphase | < 135/85 mmHg |
| Ruhephase | < 120/70 mmHg |
| Nächtliches Dipping | > 10–15% zum Tagesmittelwert |

| TAB. 2 Vereinfachte Einteilung der arteriellen Hypertonie nach ESH und ESC (Praxismessungen) (5) | | | |
|--|-------------------|----------|--------------------|
| Klasse | systolisch (mmHg) | | diastolisch (mmHg) |
| Normaler Blutdruck | < 140 | und | < 90 |
| Hypertonie 1. Grades (leicht) | 140–159 | und/oder | 90–99 |
| Hypertonie 2. Grades (mässig) | 160–179 | und/oder | 100–109 |
| Hypertonie 3. Grades (schwer) | ≥ 180 | und/oder | ≥ 110 |
| Isolierte systolische Hypertonie | ≥ 140 | und | < 90 |

| TAB. 3 Diagnostisches Vorgehen (5) | |
|------------------------------------|---|
| Korrekte Blutdruckmessung | <ul style="list-style-type: none"> • Sitzend nach 3–5 min Ruhe. • Manschettenbreite an Armmfang anpassen (>33cm grosse Manschette). Manschette auf Herzhöhe. • Mind. 2 Messungen in 1 bis 2 Minuten Abstand, häufiger bei Herzrhythmusstörungen. • Bei Erstmessung: An beiden Armen messen (zum Ausschluss einer Seitendifferenz), der höhere Wert gilt als Referenzwert. • Orthostatische Hypotonie insbesondere bei älteren Patienten ausschliessen. |
| Anamnese | <ul style="list-style-type: none"> • Familie: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Ereignisse oder Nierenerkrankungen. • Patient: Salz- und Alkoholkonsum; Nikotinabusus; physikalische Aktivität; Gewichtsverlauf in den letzten zehn Jahren. • Einnahme blutdrucksteigernder Substanzen (z.B. NSAR, Kortikosteroide, Ovulationshemmer, Erythropoietin, Lakritze) • Anamnestische oder aktuelle Symptome einer koronaren Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankung, PAVK, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, renale Erkrankung. • Symptome suggestiv für sekundäre Hypertonie |
| Klinische Untersuchung | Umfassende internistische Untersuchung, inkl. Pulsstatus und Gefässauskultation (Strömungsgeräusche). |
| Basisuntersuchungen | <ul style="list-style-type: none"> • Blut: Hämoglobin, Elektrolyte, Kreatinin, Harnsäure, Glukose, Lipide, TSH, CRP. • Urin: Urinstatus, Mikroalbuminurie, ggf. quantitative Proteinurie. • 12-Kanal-EKG |

| TAB. 4 Faktoren zur Risikostratifizierung (5) | |
|---|--|
| Risikofaktoren | <ul style="list-style-type: none"> • Männliches Geschlecht • Alter (Männer ≥55 Jahre, Frauen ≥65 Jahre) • Rauchen • Dyslipidämie • Nüchternglukose 5.6–6.9mmol/l • Pathologischer Glukosetoleranztest • Adipositas (BMI ≥30 kg/m²) • Abdominelle Adipositas (Taillenumfang: Männer ≥ 102cm, Frauen ≥88cm) • Positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse (Männer <55 Jahre, Frauen <65 Jahre) |
| Asymptomatische Endorganschäden | <ul style="list-style-type: none"> • Pulsdruck ≥60 mmHg • Elektro¹- oder echokardiographisch² LV-Hypertrophie • Wanddicke der A. carotis (IMT >0.9mm) oder Plaquebildung • Pulswellengeschwindigkeit der Karotiden oder Femoralarterien > 10 m/s • Ankle-Brachial-Index (ABI) <0.9 • Chronische Niereninsuffizienz mit eGFR 30-59ml/min/1.73m² • Mikroalbuminurie (30–300 mg/ 24Std) oder Albumin-Kreatinin-Quotient (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/mmol), idealerweise im Morgenurin gemessen |
| Diabetes mellitus | <ul style="list-style-type: none"> • Nüchternglukose ≥7.0 mmol/l (126 mg/dl) in 2 unabhängigen Messungen und/oder • HbA_{1c} >7% (53mmol/mol) und/oder • Pathologische Glukosetoleranz > 11.0 mmol/l (198mg/dl) |
| Klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder Nierenschädigung | <ul style="list-style-type: none"> • Zerebrovaskuläre Erkrankung: ischämischer Insult, hämorrhagischer Insult, transitorisch ischämische Attacke • Koronare Herzkrankheit: Myokardinfarkt, Angina pectoris, revaskularisierte Koronarien (PCI oder AKB) • Herzinsuffizienz, inkl. Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF • Symptomatische PAVK der unteren Extremität • Chronische Niereninsuffizienz mit eGFR <30 ml/min/1.73 m². Proteinurie >300 mg/24Std • Retinopathie: Hämorrhagien oder Exsudate; Papillenödem |
| ¹ : Sokolow-Lyon Index >3.5 mV, RaVL >1.1 mV, Cornell Voltage Duration Product >244 mV*ms ² : LVM Index Männer >115g/m ² , Frauen >95g/m ² | |

| TAB. 5 Therapieentscheidung anhand Risikostratifizierung (SCORE) | | | | |
|--|--|---|---|---|
| Anzahl zusätzlicher Risikofaktoren, Endorganschäden oder Erkrankungen | Normal: systolisch <140 und diastolisch <90* | Hypertonie 1. Grad: systolisch 140–159 und/oder diastolisch 90–99 | Hypertonie 2. Grad: systolisch 160–179 und/oder diastolisch 100–109 | Hypertonie 3. Grad: systolisch ≥ 180 und/oder diastolisch ≥ 110 |
| 0 | Keine Behandlung | Lebensstil verbessern mehrere Monate lang, dann Medikamente, Ziel-BD < 140/90 | Lebensstil verbessern mehrere Wochen lang, dann Medikamente, Ziel-BD < 140/90 | Lebensstil verbessern, Medikamente, Ziel-BD < 140/90 |
| 1 bis 2 | Lebensstil verbessern, keine Behandlung | Lebensstil verbessern mehrere Wochen lang, dann Medikamente, Ziel-BD < 140/90 | Lebensstil verbessern mehrere Monate lang, dann Medikamente, Ziel-BD < 140/90 | Lebensstil verbessern, Medikamente, Ziel-BD < 140/90 |
| ≥3 | Lebensstil verbessern, keine Behandlung | Lebensstil verbessern mehrere Wochen lang, dann Medikamente, Ziel-BD < 140/90 | Lebensstil verbessern, Medikamente, Ziel-BD < 140/90 | Lebensstil verbessern, Medikamente, Ziel-BD < 140/90 |
| Endorganschaden, eGFR 30–60, Diabetes mellitus | Lebensstil verbessern, keine Behandlung | Lebensstil verbessern, Medikamente, Ziel-BD < 140/90 | Lebensstil verbessern, Medikamente, Ziel-BD < 140/90 | Lebensstil verbessern, Medikamente, Ziel-BD < 140/90 |
| Symptomatische CV-Erkrankung, eGFR < 30, Diabetes mellitus mit Endorganschaden | Lebensstil verbessern, keine Behandlung | Lebensstil verbessern, Medikamente, Ziel-BD < 140/90 | Lebensstil verbessern, Medikamente, Ziel-BD < 140/90 | Lebensstil verbessern, Medikamente, Ziel-BD < 140/90 |

Totales kardiovaskuläres Risiko innert 10 Jahren: ■ leicht ■ mittel ■ hoch ■ sehr hoch; *Blutdruck in mmHg

| TAB. 6 Lebensstiländerung (5) |
|---|
| Rauchstopp |
| Gewichtsnormalisierung |
| Verminderung des Alkohol- und Kaffeeconsums |
| Körperliche Bewegung und Sport (Ausdauertraining) |
| Reduktion des Kochsalzconsums (5–6g NaCl/Tag) |
| Mediterrane Kost (viel Obst, Gemüse, Salat; wenig tierisches Fett, fischreiche Ernährung, Nüsse, Verwendung von Olivenöl) |

und Erkrankungen sowie von asymptomatischen oder klinisch manifesten Endorganschäden. So sind beispielsweise leicht erhöhte Blutdruckwerte bei einem Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko anders zu bewerten als bei einem Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko. Tabelle 4 listet Faktoren auf, welche bei der Risikostratifizierung berücksichtigt werden sollten. Unter Einbezug solcher Faktoren teilen internationale Leitlinien das kardiovaskuläre Risiko in verschiedene Risikokategorien ein; beispielsweise gibt die von der ESC entwickelte Risiko-Chart «Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE)» das 10-Jahresrisiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung wieder.

Aus der Kombination des kardiovaskulären Gesamtrisikos mit den gemessenen Blutdruckwerten ergibt sich die Empfehlung zur Therapieeinleitung (Tab. 5). Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass diese Empfehlungen nicht absolut sind und die individuelle Beurteilung durch den Arzt bedeutend bleibt.

Bei Patienten mit normalem Blutdruck, aber erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, wird eine genaue Beobachtung des Blutdruckes empfohlen. Diese Patienten profitieren am ehesten von Veränderungen des Lebensstils und von der Korrektur anderer Risikofaktoren.

Eine unmittelbare medikamentöse antihypertensive Behandlung sollte bei den Patienten begonnen werden, deren kardiovaskuläres Risiko als hoch oder sehr hoch eingestuft wird, oder die eine Hypertonie Grad 3 aufweisen. Patienten mit leicht oder mässig erhöhtem Risiko hingegen sollten primär über einige Wochen bis Monate beobachtet werden und eine nicht-medikamentöse Therapie erhalten. Wenn nach dieser Beobachtungszeit systolische Blutdruckwerte von ≥ 140 mmHg oder diastolische Blutdruckwerte von

| TAB. 7 Wahl des Antihypertensivums | |
|---|--|
| Vorerkrankung/Ausgangslage | Antihypertensiva |
| Hypertonie ohne Begleiterkrankung Isolierte systolische Hypertonie | ACE-Hemmer, ARB, Diuretika, Kalziumantagonisten |
| Angina pectoris | Betablocker, Kalziumantagonisten |
| Atherosklerose | ACE-Hemmer, ARB |
| Herzinsuffizienz | ACE-Hemmer, ARB, Betablocker, Diuretika, Aldosteron-Antagonisten |
| Asthma bronchiale | ACE-Hemmer, ARB, Kalziumantagonisten, Diuretika |
| Dyslipidämie und gestörte Glukosetoleranz | ACE-Hemmer, ARB, Kalziumantagonisten |
| Proteinurie, Mikroalbuminurie, diabetische Nephropathie | ACE-Hemmer |
| Diabetes mellitus | ACE-Hemmer, ARB, Kalziumantagonisten |
| Schwangerschaft | KEINE ACE-Hemmer, KEINE ARB. Alpha-Methyldopa, Betablocker, Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ |
| Hyperkinetische Zirkulation, Tremor, Migräne | Betablocker |

≥ 90 mmHg persistieren, sollte zusätzlich eine medikamentöse antihypertensive Therapie eingeleitet werden.

Ziele der Behandlung

Das Ziel bei der Behandlung von Patienten mit arterieller Hypertonie ist die Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos, was sowohl die Senkung des Blutdrucks als auch die Therapie aller zusätzlichen Risikofaktoren beinhaltet. Der Blutdruck sollte dabei in der Regel auf Werte < 140/90 mmHg gesenkt werden. Ausnahmen sind Diabetiker, bei welchen diastolische Werte zwischen 80 und 85mmHg angestrebt werden (6) und über 80-jährige. Bei Letzteren werden generell systolische Werte zwischen 140–150 mmHg empfohlen, sofern der initiale systolische Blutdruck bei > 160 mmHg lag (7). Bei rüstigen unter 80-jährigen kann auch eine Blutdrucksenkung < 140 mmHg ver-

sucht werden, wohingegen bei gebrechlichen älteren Patienten die systolischen Blutdruckziele an die individuelle Verträglichkeit angepasst werden sollten. Nephrologische Richtlinien empfehlen eine Blutdrucksenkung auf <130/80 mmHg bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Albuminurie. Die Ergebnisse der viel diskutierten SPRINT-Studie (8), welche bei einer aggressiven Blutdruckeinstellung auf <120 mmHg systolisch einen Mortalitäts- und Morbiditätsbenefit auf Kosten von vermehrten Nebenwirkungen zeigte, hat noch keinen Einzug in die aktuellen Guidelines gefunden. Hier muss sicher auch der Langzeiteffekt auf die Progression von Nierenfunktions- und Kognitionsstörungen beobachtet werden.

Änderung des Lebensstils

Die Änderung des Lebensstils (Tab. 6) ist eine wichtige Massnahme, welche nicht nur vor allfälligem Beginn einer medikamentösen Therapie, sondern generell allen Patienten mit arterieller Hypertonie, empfohlen werden sollte. Sie sollte auch Patienten ohne arterielle Hypertonie nahegelegt werden, sofern diese andere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, um einen Anstieg des Blutdruckes in pathologische Bereiche zu verhindern. Damit soll eine Blutdrucksenkung, eine positive Beeinflussung der übrigen Risikofaktoren und eine möglichst tiefe Dosierung der Antihypertensiva erreicht werden.

Medikamentöse Therapie

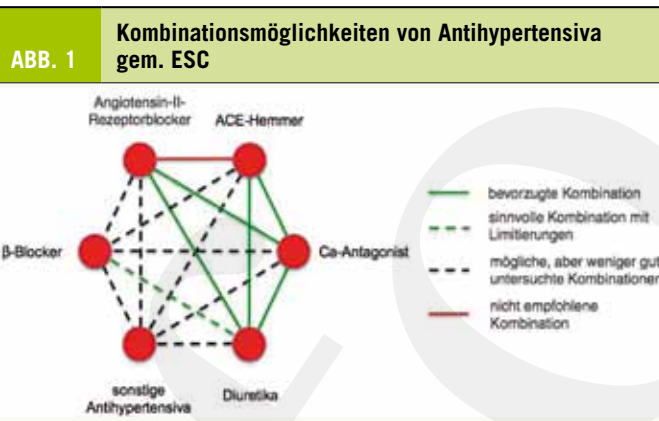
Sollte anhand der gemessenen Blutdruckwerte und der Risikoabschätzung der Entscheid zu einer medikamentösen Therapie gefällt werden, stehen dem praktizierenden Arzt verschiedene, gut etablierte Wirkstoffe zur Verfügung. Fünf verschiedene Substanzgruppen können als Erstlinientherapie eingesetzt werden: ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Diuretika, Kalziumkanalblocker und Betablocker. Im Gegensatz zu den britischen NICE/BHS-Leitlinien gehören die Betablocker in den europäischen Leitlinien weiterhin zur Erstlinientherapie, da sie bei gewissen Indikationen wie bei Postinfarktpatienten oder Herzinsuffizienz weiterhin unverzichtbar sind.

Das Ziel der medikamentösen antihypertensiven Therapie ist eine effiziente und nebenwirkungsarme Senkung des Blutdrucks. Die prognostische Bedeutung der antihypertensiven Therapie beruht auf der effektiven Blutdrucksenkung an sich, so dass die Wahl des Antihypertensivums eine untergeordnete Rolle spielt und sich der behandelnde Arzt bei dessen Wahl primär auf die eigene Erfahrung mit der entsprechenden Substanzgruppe und die vorhandenen Endorganschäden oder Zweiterkrankungen des Patienten stützen kann (Tab. 7).

Da die antihypertensive Therapie, zumindest in der Regel, eine Dauertherapie ist, sollten bevorzugt Präparate mit einer Wirkdauer von 24 Stunden verwendet werden. Dadurch können Blutdruckschwankungen vermieden und die Compliance des Patienten gesteigert werden. Eine effektive Blutdrucksenkung über den gesamten Tag kann mit morgendlichen Blutdruckmessungen vor der Medikamenteneinnahme oder mittels einer Langzeit-Blutdruckmessung kontrolliert werden.

Kombinationstherapie

Die meisten Patienten mit arterieller Hypertonie benötigen zum Erreichen der Zielblutdruckwerte eine Kombination mehrerer Antihypertensiva, wofür zahlreiche wirksame und gut verträgliche Kombinationsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Der Zeitpunkt



des Wechsels von einer Mono- auf eine Kombinationstherapie richtet sich nach dem Grad der Hypertonie und dem kardiovaskulären Risikoprofil. Generell wird heute im Gegensatz zu früheren Leitlinien, die erst eine Ausdosierung der einzelnen Substanzen vor einer Kombination mit einem weiteren Antihypertensivum vorsahen, die frühe Kombinationstherapie empfohlen, ggf. bereits zu Therapiebeginn bei Patienten mit deutlich erhöhtem Blutdruck oder kardiovaskulärem Risiko. Ziel bei diesen Patienten ist eine möglichst rasche Blutdrucksenkung. Demgegenüber sollte bei Patienten mit niedrigem oder mässigem Risiko und insbesondere bei älteren Patienten eine schrittweise Blutdrucksenkung über mehrere Wochen erfolgen. Abbildung 1 zeigt die von der ESC empfohlenen Kombinationsmöglichkeiten. Dabei sind insbesondere synergistische Kombinationen wie die eines ACE-Hemmers/Angiotensin-II-Rezeptorblockers mit einem Diuretikum zu empfehlen. Kombinationspräparate als Fixkombination in einer Tablette sind wegen der Complianceverbesserung empfehlenswert. Die Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern gilt es nach den Resultaten der ONTARGET-Studie (9) zu vermeiden.

dip. Arzt Tobias Nyffenegger

PD Dr. med. Richard Kobza

Herzzentrum Luzern, Luzerner Kantonsspital

6000 Luzern 16

tobias.nyffenegger@luks.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Ca. ein Drittel aller Patienten mit arterieller Hypertonie wissen nicht, dass sie einen erhöhten Blutdruck haben, ein Drittel der Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie werden gar nicht und ein weiteres Drittel nur unzureichend behandelt
- ◆ Der Entscheid zur Therapieeinleitung basiert auf den gemessenen Blutdruckwerten und dem kardiovaskulären Gesamtrisiko
- ◆ Die Zielwerte liegen in der Regel bei <140/90 mmHg, ausser bei Diabetikern (<140/85 mmHg), Patienten mit Nierenendschaden (<130/80 mmHg) und älteren Patienten (systolisches Ziel 140–150 mmHg)
- ◆ Die konsequente Umsetzung der Lebensstiländerung kann eine medikamentöse Therapie bei milden Hypertonieformen überflüssig machen
- ◆ ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sind in der Schwangerschaft kontraindiziert

Literatur:

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–13.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C, Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;May 22-29;275(20):1571-6.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C, Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9290):1305–15.
4. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–680.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357
6. UKPDS 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998;317:703-713
7. 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
8. Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, Zhang ZM, Bates JT, Neyra JA, Carson TY, Tamariz L, Ghazi L, Cho ME, Shapiro BP, He J, Fine LJ, Lewis CE. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Hypertension: The Systolic Blood Pressure Intervention (SPRINT) Trial. *Circulation*. 2017 May 16.
9. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JF, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017;S0140-6736(17)30754-7.