

European ESC/ESH versus American ACC/AHA Guidelines on the management of arterial hypertension: parallels and differences

Európske ESC/ESH verzus americké ACC/AHA Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie: paralely a odlišnosti

Gašpar L^{1,2}, Bulas J¹, Wawruch M³, Murín J¹

¹I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika

Gaspar L, Bulas J, Wawruch M, Murin J. European ESC/ESH versus American ACC/AHA Guidelines on the management of arterial hypertension: parallels and differences. Cardiology Lett. 2023;32(1):43–48

Abstract. Both the European ESC/ESH and the American ACC/AHA Guidelines for the management of arterial hypertension are based on evidence-based medicine, the application of which is the first and basic prerequisite for the successful treatment of hypertension and the prevention of cardiovascular consequences. Although both Guidelines coincide in many thematic outputs (prevention, diagnostics), there are a fundamental differences between them. There is primarily a difference in the classification of blood pressure and the degree of hypertension: there are different opinions on the initiation of medical treatment, and in addition, each professional society proposes a different risk score to evaluate the cardiovascular risk in patients with hypertension. These differences make it very difficult to compare the results of epidemiological studies on the prevalence of different types of arterial hypertension and the effectiveness of treatment. Arterial hypertension is also a very real problem in the Slovak Republic, and therefore the implementation of the ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension in our clinical practice aims to increase the percentage of diagnosed hypertension, and to increase the number of already diagnosed hypertensives which reach safe blood pressure target values and the associated better long-term prognosis. Tab. 2, Ref. 11, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: arterial hypertension – European and US Guidelines on the management of hypertension – comparison

Gašpar L, Bulas J, Wawruch M, Murín J. Európske ESC/ESH verzus americké ACC/AHA Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie: paralely a odlišnosti. Cardiology Lett. 2023;32(1):43–48

Abstrakt. Európske ESC/ESH aj americké ACC/AHA Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie, sú založené na medicíne dôkazov, ktorej uplatňovanie je prvým a základným pred-

Z ¹I. internej kliniky LF UK a UN Bratislava, ²Fakulty zdravotníckych vied, UCM Trnava a ³Ústavu farmakológie a klinickej farmakológie LF UK Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 8. januára 2023; prijaté dňa 31. januára 2023

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc., I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: ludovitgaspar@gmail.com

pokladom k úspešnej liečbe hypertenzie, ako aj prevencie kardiovaskulárnych následkov. Hoci sa obe Odporúčania v mnohých tematických výstupoch zhodujú (prevencia, diagnostika), sú medzi nimi i zásadné rozdiely. Ide predovšetkým o rozdiel v klasifikácii tlaku krvi a stupňa hypertenzie, jestvujú rôzne stanoviská na iniciáciu medikamentózneho liečby a navyše každá spoločnosť navrhuje iné rizikové skóre na vyhodnotenie kardiovaskulárneho rizika u pacientov s hypertenziou. Tieto rozdiely výrazne sťažujú porovnávanie výsledkov epidemiologických štúdií o prevalencii rôznych typov artériovej hypertenzie a efektívnosti liečby. Artériová hypertenzia je i v Slovenskej republike problémom celospoločensky vysoko aktuálnym, preto implementácia ESC/ESH Odporúčaní pre manažment artériovej hypertenzie v našej klinickej praxi má za cieľ zvýšiť percento diagnostikovateľnosti hypertenzie a zvýšiť počet už diagnostikovaných hypertonikov, ktorí dosiahnu bezpečné cieľové hodnoty TK a s tým spojenú lepšiu dlhodobú prognózu. Tab. 2, Lit. 11, on-line full text (Free, PDF) www.cardioloyletters.sk

Kľúčové slová: artériová hypertenzia – Európske a Americké Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie – porovnanie

V prevencii kardiovaskulárnych (KV) ochorení je veľmi dôležitá i včasná diagnostika a efektívna liečba artériovej hypertenzie. Táto dôležitosť vyplýva z toho, že ide o veľmi častý a významný KV rizikový faktor, súčasne významné KV ochorenie, ktoré pri neliečení (respektíve neefektívnej liečbe) poškodzuje KV systém (srdce, cievy), ale i obličky a prispieva k nárastu KV morbidít (koronárna choroba srdca, arytmie, srdcové zlyhávanie, cievne mozgové príhody, renálna insuficiencia s progresiou) a KV mortality. Našťastie v posledných asi piatich dekádach sa podstatne zlepšila diagnostika tak ochorení, ako aj hypertenziou navodeného orgánového poškodenia (HNOP). Veľký pokrok sa dosiahol tiež v poznaní patogenézy ochorenia, ale i v liečbe, čím sa významne zlepšila prognóza pacientov. Jednotlivé krajiny si postupne vypracúvali a aktualizovali Odporúčania pre diagnostiku a liečbu hypertenzie. Na Slovensku v ostatných dvoch dekádach preberáme Odporúčania ESC/ESH pre manažment artériovej hypertenzie a nevytvárame vlastné Odporúčania (ako napríklad v Českej republike). Aktuálne platné 2018 ESC/ESH Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie (1) sa stretli s veľkým odborným záujmom, ktorý bol sčasti podmienený aj tým, že predtým uverejnené americké ACC/AHA Odporúčania (2) reklasifikovali kategórie krvného tlaku, pričom za artériovú hypertenziu 1. stupňa považujú už hodnoty TK 130 – 139/80 – 89 mmHg. Európske 2018 ESC/ESH Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie nemenili používané kategórie krvného tlaku, takže artériová hypertenzia (AH) je definovaná hodnotami TK $\geq 140/90$ mmHg.

Táto definícia vychádza z mnohých epidemiologických a prospektívnych randomizovaných štúdií, ktoré jednoznačne potvrdili, že pri týchto hraničných hodnotách artériovej hypertenzie benefit z liečby mnohonásobne prevyšuje terapeutické riziká. Hoci sa opakovane zistila korelácia medzi hodnotami systolického krvného tlaku nad 115 mmHg a výskytom kardiovaskulárnych príhod, problematika terapeutického zásahu pri hodnotách TK v pásme vyššieho normálneho tlaku je veľmi komplexná. S touto problematikou súvisí i hranica bezpečného zníženia TK, pod ktorú by sme nemali klesať. Táto je definovaná hodnotami TK: 120/70 mmHg.

Artériová hypertenzia je i v Slovenskej republike problémom celospoločensky vysoko aktuálnym. Preto je dôležité implementovať ESC/ESH Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie do každodennej klinickej praxe. Pre porovnanie a správnu interpretáciu výsledkov i populačných štúdií je ale dôležité poznať tak podobnosti, ako aj rozdielnosti európskych a amerických Odporúčaní pre manažment artériovej hypertenzie.

Základné pravidlá participovania na tvorbe Odporúčaní

Účastníci tvorby Odporúčaní sú uznávanými expertmi v oboch spoločnostiach (amerických, európskych), všetci museli deklarovať, či nie sú v konflikte záujmov (spolupráca s farmakologickými spoločnosťami) vo vzťahu k vedeckej objektívnosti Odporúčaní.

Tvorcovia Odporúčaní, poverení odbornými spoločnosťami boli povinní extenzívne preštudovať odbornú literatúru, t. j. publikácie v oblasti problematiky hypertenzie, vrátane výsledkov metaanalýz. Tvorbu Odporúčaní následne podrobne recenzovali iní experti z oblasti hypertenzie. Každé samostatné Odporúčania, týkajúce sa prístupu k pacientovi, diagnostiky, liečby, prevencie ochorenia či prevencie liečby komplikácií hypertenzie, boli následne charakterizované jednak triedou odporúčania (ktorá špecifikuje významnosť či silu odporúčania), ale aj úrovňou dôkazov – dnes ide o štandardizovaný postup pri tvorbe Odporúčaní.

Obidve Odporúčania sa podrobne zaoberali prevenciou, diagnostikou, vyšetreniami a liečbou hypertenzie. Preto neprekvapuje, že sú veľmi obsiahle, 103 strán v prípade amerických a 84 strán v prípade európskych Odporúčaní. Obidve Odporúčania sú doplnené tiež mnohými tabuľkami a kalkuláciami odhadu KV rizika u hypertonika.

Konkrétne výstupy posledných Odporúčaní

Ako merať u pacienta krvný tlak

Treba používať validizované tlakomery a treba využívať viaceré merania krvných tlakov (pri diagnostike, ale i pri liečbe hypertenzie). Pre diagnostiku artériovej hypertenzie v ambulancii lekára platí zásada, že meranie treba realizovať pri štandardných podmienkach, pričom TK sa meria trikrát počas jednej lekárskej vizity a TK musí byť zvýšený počas dvoch rôznych návštev. Zdôrazňuje sa meranie TK na oboch ramenách a pokiaľ je rozdiel v hodnotách TK, ďalšie merania sa realizujú na ramene s vyššími hodnotami. U osôb staršieho veku, u pacien-

tov s diabetes mellitus, ako i u osôb s inými možnými príčinami ortostatickej hypotenzie, ktorá sa definuje ako pokles systolického TK o ≥ 20 mmHg alebo diastolického TK o ≥ 10 mmHg v tretej minúte po postavení sa, je zdôraznený klinický význam jej diagnostiky, keďže predstavuje zvýšené riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Ku diagnostike artériovej hypertenzie možno využiť i iné, súdobé možnosti diagnostiky, a to domáce meranie krvného tlaku, alebo ambulantné monitorovanie TK, predovšetkým pri špecifických klinických situáciách, akými sú napríklad podozrenie na hypertenziu bieleho pláštá či maskovanú hypertenziu. Americké Odporúčanie je v tejto problematike podobné Európskemu.

Klasifikácia hypertenzie

V klasifikácii hypertenzie a definícii stupňa hypertenzie sú medzi európskymi ESC/ESH a americkými ACC/AHA Odporúčaniami významné rozdiely (tabuľky 1 a 2).

Európska klasifikácia má viac kategórií TK, ale má súčasne jednoduchší prístup k antihypertenzívnej liečbe.

Pri interpretácii výsledkov štúdií realizovaných v USA treba brať do úvahy odlišnosť definície a klasifikácie artériovej hypertenzie v porovnaní s krajinami Európy. Napríklad prevalencia maskovanej hypertenzie (MH) sa v populačných štúdiách pohybuje okolo 13 %, avšak rozptätie výskytu závisí predovšetkým od inklúzy kritérií v zmysle definície subtypov maskovanej hypertenzie (3, 4, 5, 6), ako i spôsobu detekcie MH (DMTK, AMTK). Ďalším faktorom, a to veľmi významným, ktorý treba vziať do úvahy, je skutočnosť, že podľa amerických Odporúčaní pre prevenciu, detekciu, hodnotenie a manažment artériovej hypertenzie u dospelých je MH prítomná pri kazuálnom TK $\leq 130/80$ mmHg, pričom priemerné hodnoty TK pri AMTK sú $\geq 125/75$ mmHg. Keď sa porovnával výskyt MH podľa kritérií ESC/ESH s americkými AHA/ACC v španielskom registri AMTK (115 708 osôb, z nich

Tabuľka 1 Európske ESC/ESH Odporúčania – klasifikácia tlaku krvi a definícia stupňa hypertenzie

Optimálny TK	< 120	a/alebo	< 80
Normálny TK	120 – 129	a/alebo	80 – 84
Vyšší normálny TK	130 – 139	a/alebo	85 – 89
Hypertenzia			
stupeň 1	140 – 159	a/alebo	90 – 99
stupeň 2	160 – 179	a/alebo	100 – 109
stupeň 3	≥ 180	a/alebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenzia	≥ 140	a	< 90

TK – tlak krvi, TK v mmHg

Tabuľka 2 Americké ACC/AHA Odporúčania – klasifikácia tlaku krvi a definícia stupňa hypertenzie

Normálny TK	< 120	a	< 80
Zvýšený TK	120 – 129	a	< 80
Hypertenzia			
stupeň 1	130 – 139	alebo	80 – 89
stupeň 2	≥ 140	alebo	≥ 90

TK – tlak krvi, TK v mmHg

45 020 neliečených a 70 688 liečených pre hypertenziu), tak výskyt MH stúpol z 20 % na 40 % (7).

Vyšetrenie pacienta

Anamnéza (osobná, rodinná, terajšie ťažkosti), fyzikálne vyšetrenie (zmeranie TK a pulzu, vyšetrenie krku, hrudníka, brucha, končatín) a laboratórne vyšetrenie (nalačno: glykémia, mineralogram, profil sérových lipidov, kreatinín v sére a odhadovaná glomerálna filtrácia, vyšetrenie moču), EKG, a vhodné je aj vyšetrenie krvného obrazu, urikémie, pečenej testov, albuminúrie a UACR (urinary albumin to creatinine ratio), často aj ECHOKG vyšetrenie, ABL, niekedy ultrazvuk karotíd.

Ide viac-menej o zhodu v oboch Odporúčaniach.

Zhodnotenie KV rizika

Identifikuje osoby (pacientov), ktoré sú vo zvýšenom riziku výskytu väčších komplikácií pre ich hypertenziu (vrátane hypertenziou navodeného, indukovaného, orgánového poškodenia, ako i mortalitného rizika pacienta). Obe Odporúčania toto zhodnocovanie podporujú a v prípade európskych Odporúčaní sa zdôrazňuje prevencia definovaného rizika (osobitne s indikáciou aj liečby statínmi a antiagreganciami). Neprekvapilo by nás (autorov), že sem „čoskoro?“ pribudnú gliflozíny so svojou preukázanou kardio-metabolicko-renálnou ochranou. Slávny americký kardiológ, profesor E. Braunwald ich formou istej paralely, vzhľadom na vynikajúce terapeutické účinky, nazval „statínmi“ 21. storočia (8).

Obe Odporúčania sa odlišujú v používanej metodike zhodnocovania KV rizika u hypertonika. Pripomíname tu európske Odporúčania: dospelí s KV ochorením, diabetici 1. alebo 2. typu, dospelí s veľmi vysokými „hladinami“ individuálnych KV rizikových faktorov (pri hypertenzii stupeň 3) alebo hypertenziou navodenými orgánovými poškodeniami (chronická obličková choroba v štádiách 3, 4 a 5, iné ochorenia: významné stenózy artérií pri zobrazovacích vyšetreniach) sú klasifikovaní ako osoby s veľmi vysokým či vysokým KV rizikom (SCORE ≥ 10 % alebo 5 % – 10 %). U ostatných je riziko stredné, SCORE riziko zohľadňuje u osoby jej vek, pohlavie, celkový cholesterol (alebo aj LDL-Ch a HDL-Ch), fajčenie a úroveň systolického TK. Navyše európske Odporúčania zohľadňujú aj srdcovú frekvenciu (pri meraní TK) a pokojovú frekvenciu ≥ 80 /min sa pokladá za KV rizikový faktor. Európske Odporúčania zdôrazňujú potrebu zohľadňovať orgánové

poškodenia pri hypertenzii a používajú i klasifikačný systém, ktorý berie do úvahy TK, kategórie poškodenia orgánov, iné KV rizikové faktory a/alebo KV ochorenia a pripomínajú nárast (výrazný) KV rizika vtedy, ak dôjde ku sumácii uvedených stavov/poškodení u postihnutého. Zdôrazňuje sa, že terapeutický efekt antihypertenzívnej liečby nezávisí iba od samotných hodnôt krvného tlaku, ale je významne ovplyvnený celkovým kardiovaskulárnym rizikom pacienta.

Americké ACC/AHA Odporúčania dávajú pri stanovení kardiovaskulárneho rizika prednosť kalkulatoru s akronymom ASCVD – Atherosclerotic cardiovascular disease risk calculator (9). Viaceré štúdie poukázali na to, že tento skórovací systém nadhodnocuje reálne riziko (10).

Intervencia životného štýlu

Komplexný manažment artériovej hypertenzie zahŕňa okrem včasnej diagnostiky artériovej hypertenzie a identifikácie ďalších kardiovaskulárných a metabolických rizikových faktorov jej liečbu, ktorá pozostáva z trvalého úsilia o dodržiavanie zásad racionálnej životosprávy (non-farmakologická liečba AH), pričom ale u absolútnej väčšiny pacientov je potrebná i farmakologická liečba (11). Významným problémom u hypertonikov sú zlé stravovacie návyky, nezdravá diéta, nedostatok telesnej aktivity (veď preto stúpa obezita a s ňou prediabetes i diabetes, ktoré podporujú intenzitu i komplikácie pri hypertenzii). Domnievame sa, že narastá i výskyt fajčenia (a možno i alkoholizmu, užívania drog?) u mladej generácie.

Obidve Odporúčania podporujú prístup občanov k zdravej diéte (ktorá však je pri náraste cien potravín len nespĺniteľným želaním) a poukazujú na nevyhnutnosť zvýšenia telesnej aktivity. Či sa naša spoločnosť vie vysporiadať s nárastom fajčenia – nevieme, ako tiež nevieme, ako sa dá ovplyvniť prevencia „drogovej skúsenosti, neskôr závislosti“.

Je to úloha edukácie, a teda i úloha médií (rozhlas, televízia), úloha školstva na všetkých stupňoch vzdelávania, ako i edukácia pacientov prostredníctvom zdravotníctva (sestry, lekári, sociálni pracovníci). Veľa sa o tom diskutuje, ale pokrok nie je zjavný, vzhľadom na nárast nadhmotnosti a obezity v populácii, vrátane detskej.

Kedy iniciovať antihypertenzívnu liečbu

U všetkých dospelých s opakovane dokladovanými hodnotami TK ≥ 130 alebo ≥ 80 mmHg (americké Od-

porúčania) a v európskych Odporúčaniach vtedy, ak ide o pacienta s veľmi vysokým a vysokým KV rizikom (KV ochorenie, obličková choroba, HNOP) a u pacientov so stredným či nízkym KV rizikom vtedy, keď sa kontrola TK neuskutočnila v priebehu troch mesiacoch liečby úpravou životného štýlu.

Výnimkou sú osoby ≥ 80 rokov, u ktorých sa pristupuje k liečbe hypertenzie vtedy, keď je systolický TK u lekára opakovane ≥ 160 mmHg. Liečbu možno podať aj osobám s TK v rozsahu 130 – 139 alebo 85 – 89 mmHg (ak osoba trpí KV ochorením, predovšetkým koronárnou chorobou srdca).

Antihypertenzívna liečba – stratégia

Obidve Odporúčania ponúkajú liečivá z týchto štyroch tried: diuretiká (tiazidy), ACEI (inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín), ARB či sartany (blokátory receptora pre angiotenzín) a kalciové blokátory (dihydropyridíny).

Obidve Odporúčania navrhujú v klinickej praxi kombinačnú liečbu u väčšiny hypertonikov – obvykle kombinácia ACEI alebo ARB s diuretikom, alebo s kalciovým blokátorom. Ak je k dispozícii kombinácia v jednej tablete, tak to zlepšuje adherenciu k liečbe. Ak táto kombinácia nevie upraviť kontrolu TK, pridáva sa ďalší liek (ktorý v kombinácii chýbal, t. j. alebo diuretikum alebo kalciový blokátor). Ak je potrebný ďalší, t. j. štvrtý liek, býva to spironolaktón. Následne sa liečba odvíja od skúseností lekára, býva to alfablokátor [v klinickej praxi ho často starí pacienti (muži) užívajú v liečbe benígnej hypertrofie prostaty] alebo iná (rezervovaná) liečba pri ťažkej hypertenzii (napríklad urapidil). Nepodávame kombináciu ACEI s ARB.

Betablokátor využívame v liečbe hypertonikov vtedy, keď je pre túto liečbu jasný iný dôvod – t. j. arytmie (fibrilácia predsiení, myokardiálna ischemia, nedávno prekonaný infarkt myokardu, či prítomné srdcové zlyhávanie). Odporúčania, vzhľadom na poznatky o nedostatočnej compliance a perzistencii k liečbe ako veľmi dôležitých faktoroch jej efektívnosti, odporúčajú u väčšiny hypertonikov iniciovať medikamentóznou liečbu hneď dvojkombináciou antihypertenzív, pričom prednosť by mali mať fixné kombinácie. V závislosti od sprievodných komorbidít sa uvádzajú terapeutické algoritmy antihypertenzívnej liečby s jej postupnou fortifikáciou.

Osobitný priestor sa venuje problematike artériovej hypertenzie pri špecifických podmienkach, ktoré majú

veľký klinický význam, či to už je rezistentná hypertenzia, sekundárna hypertenzia, hypertenzné urgencie a emergencie, alebo AH s kardiovaskulárnymi komorbiditami, ako i AH v tehotenstve.

Artériová hypertenzia je rezistentná na liečbu, ak terapeutický plán, zahŕňajúci dodržiavanie zásad správnej životosprávy a medikamentózna liečba najmenej trojkombináciou antihypertenzív (vrátane diuretika) v dostatočnej (adekvátnej) dávke, nevedú k dosiahnutiu cieľových hodnôt systolického a diastolického krvného tlaku. Adekvátnou dávkou je maximálna dávka liečiva, použitého v kombinácii, pri ktorej pacient liečbu znáša a je schopný dodržiavať liečebný režim. Osobitnou kategóriou je účinne liečená rezistentná hypertenzia, pri ktorej sa síce dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku, avšak s použitím štyroch a viacerých antihypertenzív. Výskyt pravej rezistentnej hypertenzie v populácii hypertonikov kolíše i v závislosti od použitej metodiky pre jej identifikáciu a homogénosti, respektíve heterogénosti sledovaných súborov. Dôležitým poznatkom je skutočnosť, že u pacientov s rezistentnou hypertenziou nachádzame zvyčajne veľmi vysoký kardiovaskulárny rizikový profil, predovšetkým pre rozvinuté komponenty metabolického syndrómu, často je prítomný syndróm spánkového apnoe a stavy po kardiovaskulárnych príhodách (IM, TIA, CMP).

Pri kontrole efektu antihypertenzívnej liečby je snaha mať TK $< 140/90$ mmHg, ale ak pacient toleruje hodnoty TK $130/80$ mmHg, tak je to prognosticky lepšie. U starších pacientov, u fragilných pacientov sa zdôrazňuje individuálny prístup s prípadnou modifikáciou cieľových hodnôt TK. V prípade diastolického TK je optimálna kontrola v rozsahu $70 - 79$ mmHg, ale prognosticky dôležitejšia je kontrola systolického TK.

Európske Odporúčania navrhujú prvú kontrolu pacienta po nasadení antihypertenzívnej liečby asi po dvoch mesiacoch, iný interval závisí od intenzity hypertenzie a od urgencie dosiahnuť normalizáciu TK liečbou. Ak je tlak kontrolovaný, tak monitorujeme pacienta asi dva- či trikrát ročne a po dvoch rokoch je vhodné kontrolovať ďalšie rizikové faktory pacienta, kedy tiež realizujeme diagnostiku hypertenziou navodeného orgánového poškodenia.

Posolstvo

Hoci jestvujú rozdiely medzi oboma Odporúčaniami pre manažment artériovej hypertenzie (predovšetkým

v klasifikácii tlaku krvi a definícii stupňa hypertenzie), predsa možno konštatovať, že v dôležitých oblastiach diagnostiky i liečby hypertenzie sú si veľmi podobné. Cieľom je čím skôr zistiť prítomnosť hypertenzie, stratifikovať pacienta vzhľadom na KV riziko, pristúpiť k liečbe nefarmakologickej (edukáciou pacienta), ale i farmakologickej (kombinačnej, ideálne vo forme fixných kombinácií). V terapeutických cieľoch ESC/ESH Odporúčania kladú dôraz na dosiahnutie cieľových hodnôt TK v dvoch krokoch, najprv dosiahnuť < 140/90 mmHg a následne dosiahnutie systolického TK 130 mmHg, alebo menej, ak ho pacient toleruje, pričom cieľové hodnoty sú modifikované v závislosti od veku, pridružených ochorení a samozrejme tolerancie TK pacientom. Tento prístup považujeme za bezpečnejší pre pacienta v porovnaní s ACC/AHA Odporúčaniami, ktoré preferujú dosiahnutie cieľových hodnôt TK v jednom terapeutickom kroku. Nemožno opomenúť i diagnostiku, elimináciu či liečbu aj ostatných KV rizikových faktorov a KV ochorení (srdcového zlyhávania, koronárnej choroby srdca, arytmií, mozgovej ischémie/alebo i non-KV ochorení (diabetu, chronickej obličkovej choroby).

Zdôrazňovaný komplexný manažment diagnostiky a liečby artériovej hypertenzie má pomôcť zvrátiť k lepšiemu nepriaznivé epidemiologické údaje o artériovej hypertenzii.

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0024/21

Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabati Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Himmelfarb ChD, et al. 2017ACC/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. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127–e248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Magalhaes JA, Lins-Filho OL, Couto TLG, deSilva MV, Lustosa TC, Barroso WKS, et al. Prevalence of masked hypertension evaluated by home blood pressure monitoring in a large sample of patients with office blood pressure < 140/90 mmHg. *Blood Press Monit* 2021;26:224–229. DOI:10.1097/MBP.0000000000000517
- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Porreca E. Prognosis of masked and white coat uncontrolled hypertension detected by Ambulatory blood pressure monitoring in elderly treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2017;30:1106–1111. DOI:10.1093/ajh/hpx104
- Thakkar HV, Pope A, Anpalahan M. Masked hypertension: A systematic review. *Heart Lung and Circulation* 2020;29:102–111. DOI:10.1016/j.hlc.2019.08.006
- Li S, Schwartz JE, Shimbo D, Muntner P, Shikany JM, Booth 3rd JN, et al. Estimated prevalence of masked asleep hypertension in US adults. *JAMA Cardiol* 2021;6:568–573. DOI:10.1001/jamacardio.2020.5212
- De la Sierra A, Banegas R, Vinyoles E, Segura J, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Prevalence of masked hypertension in untreated and treated patients with office blood pressure below 130/80 mmHg. *Circulation* 2018;137:2651–2653. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034619
- Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J* 2022;43:1029–1030. DOI:10.1093/eurheartj/ehab765
- Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25)Suppl.2:S49–S73. DOI:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
- DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW, Michos ED, Sandfort V, Kronmal RA, et al. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in modern multiethnic cohort. *Eur Heart J* 2017;38:598–608. DOI:10.1093/eurheartj/ehw301
- Filipová S, Gašpar L, Vachulová A, Škultétyová D, Kulinová M, Siroťáková J. Komentár k 2018 ESC/ESH Odporúčaniam manažmentu artériovej hypertenzie. *Cardiology Lett.*2018;27:282–288.

Masked hypertension – diagnosis, treatment and prognosis

Maskovaná hypertenzia – diagnostika, liečba a prognóza

Gašpar L^{1,2}, Filipová S³

¹I. interná klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Univerzitná nemocnica, Bratislava, Slovenská republika

Gaspar L, Filipova S. Masked hypertension – diagnosis, treatment and prognosis. Cardiology Lett. 2023;32(1):49–53

Abstract. The diagnosis of masked hypertension has been made easier with the widespread availability of home blood pressure monitoring devices, as well as the routine use of ambulatory blood pressure monitoring. The negative impact of masked hypertension on cardiovascular morbidity and mortality is evidenced by numerous well-designed clinic-based and population-based studies. The relationship of masked hypertension and target organ damage is also well documented. These two factors, combined with the robust evidence of reduced cardiovascular morbidity and mortality achieved with blood pressure treatment, makes the argument for actively identifying patients with masked hypertension and prescribing treatment similar to that for patients with sustained hypertension. Ref. 18, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: masked hypertension – masked uncontrolled hypertension – prevalence – clinical significance – treatment

Gašpar L, Filipová S. Maskovaná hypertenzia – diagnostika, liečba a prognóza. Cardiology Lett. 2023;32(1):49–53

Abstrakt. Diagnostika maskovanej hypertenzie sa zjednodušila vďaka širokej dostupnosti zariadení pre domáce meranie krvného tlaku, ako i rutinného využitia ambulantného monitorovania krvného tlaku. Negatívny vplyv maskovanej hypertenzie na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu dokazujú početné klinické a populačné štúdie. Vzťah maskovanej hypertenzie a poškodenia cieľových orgánov je tiež dobre dokumentovaný. Tieto dva faktory v kombinácii s presvedčivými dôkazmi o zníženej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite dosiahnutej pri liečbe artériovej hypertenzie sú argumentom pre aktívnu identifikáciu pacientov s maskovanou hypertenziou a adekvátnu

Z ¹I. internej kliniky, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Univerzitná nemocnica, Bratislava, ²Katedry fyzioterapie, Fakulta zdravotníckych vied Univerzity sv. Cyrila a Metoda, Trnava a ³Kardiologickej kliniky, Oddelenie neinvazívnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 23. januára 2023; prijaté dňa 2. februára 2023

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc., I. interná klinika LF UK a UNB, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: ludovitgaspar@gmail.com. Doc. MUDr. Slavomíra Filipová, PhD., FESC, Kardiologická klinika, Oddelenie neinvazívnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, e-mail: slavomira.filipova@gmail.com

liečbu, obdobnú pacientom s trvalou hypertenziou. Lit. 18, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: maskovaná hypertenzia – maskovaná, nekontrolovaná artériová hypertenzia – prevalencia – klinický význam – liečba

Maskovaná hypertenzia (MH) je charakterizovaná normálnymi hodnotami krvného tlaku pri meraní v ambulancii lekára, pričom mimo nej, pri meraní krvného tlaku v domácich podmienkach, alebo metódou ambulantného monitorovania krvného tlaku, sú tieto hodnoty v pásme hypertenzie. To znamená, že kazuálny tlak v ambulancii lekára je pod 140/90 mmHg a priemerné hodnoty TK pri AMTK sú $\geq 130/80$ mmHg a v dennej fáze merania $\geq 135/85$ mmHg (1). Keďže hodnoty TK sú kolísavé v závislosti i od aktivít, prostredia a dennej doby (diurnálny rytmus) odporúča sa okrem merania kazuálneho krvného tlaku využívať i možnosti domáceho merania krvného tlaku (DMTK), ako i ambulantného monitorovania krvného tlaku (AMTK). Využitie AMTK v klinickej praxi je výhodné z viacerých dôvodov. Umožňuje získať prehľad o absolútnych hodnotách a variabilite TK v časovo definovaných periódach. Poskytuje tiež nenahraditeľné informácie ohľadne efektivity farmakoterapie, a to nielen vzhľadom na mieru zníženia hodnôt TK, ale aj na trvanie účinnosti použitých liekov v priebehu času (chronofarmakologické aspekty) a ovplyvnenie variability TK liečbou. Samotný termín maskovanej hypertenzie bol do odborného písomníctva zavedený v roku 2002 Thomas G. Pickeringom (2). Odborná problematika maskovanej hypertenzie bola známa už dávnejšie, väčšinou sa ale pre ňu v písomníctve používal termín normotenzia bieleho pláštá, keďže samotnej problematike hypertenzie bieleho pláštá (správnejšie izolovaná ambulantná hypertenzia) sa venovala oveľa väčšia pozornosť (3). Treba zdôrazniť, že termín maskovanej hypertenzie je určený pre jedincov, ktorí neužívajú žiadnu antihypertenzívnu liečbu. Pre obdobný fenomén, pozorovaný u liečených hypertonikov, ktorí majú v ambulancii lekára normálne hodnoty TK, ale pri AMTK hypertenziu, sa používa termín maskovaná, nekontrolovaná artériová hypertenzia (MNH). Definícia týchto pojmov je dôležitá, keďže vzostup TK v zdravotníckom prostredí (ambulancii) u liečených hypertonikov, pri normálnych hodnotách AMTK mimo ordinácie, sa nazýva efekt (fenomén) bieleho pláštá.

V rámci definícií treba uviesť a odlíšiť i osobitnú formu artériovej hypertenzie, a to izolovanú nočnú artériovú hypertenziu, na diagnostiku ktorej je bezpodmienečne potrebné AMTK.

Výskyt maskovanej hypertenzie

Prevalencia MH sa v populačných štúdiách pohybuje okolo 13 %, avšak rozpätie výskytu závisí predovšetkým od inklúzných kritérií v zmysle definície subtypov maskovanej hypertenzie (4, 5, 6, 7), ako i spôsobe detekcie MH (DMTK, AMTK). Pri maskovanej, nekontrolovanej artériovej hypertenzii (MNH) je výskyt podstatne vyšší, a pokiaľ autori do úvahy brali i zvýšenie nočných hodnôt počas AMTK u pacientov s chronickým obličkovým ochorením, tak sa výskyt MNH zdvojnásobil (8). Ďalším faktorom, a to veľmi významným, ktorý treba vziať do úvahy, je skutočnosť, že v USA od roku 2018 platia Odporúčania pre prevenciu, detekciu, hodnotenie a manažment artériovej hypertenzie u dospelých, podľa ktorých je MH prítomná pri kazuálnom TK $\leq 130/80$ mmHg, pričom priemerné hodnoty TK pri AMTK sú $\geq 125/75$ mmHg (9). Keď sa porovnával výskyt MH podľa kritérií ESC/ESH s americkými AHA/ACC v španielskom registri AMTK (115 708 osôb, z nich 45 020 neliečených a 70 688 liečených pre hypertenziu), tak výskyt MH stúpol z 20 % na 40 % (10). Preto je dôležité, pri interpretácii výsledkov štúdií realizovaných v USA, brať do úvahy odlišnosť definície a klasifikácie artériovej hypertenzie v porovnaní s krajinami Európy. Maskovaná hypertenzia sa častejšie vyskytuje u mužov, pričom sa často spája s ich životným štýlom, predovšetkým obezitou (diabézitou), nikotinizmom, nadmerným konzumom alkoholu, ako i psychosociálnymi stresovými faktormi. Pri interpretácii výsledkov AMTK treba ale veľmi zohľadniť i činnosť a pohybovú aktivitu monitorovaných osôb. Práve mladšie a štíhlejšie osoby vykazujú vyššiu pohybovú aktivitu, čo môže oslabiť asociáciu medzi

výslednými hodnotami AMTK, vekom a BMI. Význam klasifikácie krvného tlaku (optimálny, normálny, vyšší normálny, 1. až 3. stupeň hypertenzie podľa TK nameraného v ambulancii lekára) sa ukazuje i pri odhade výskytu MH. Kým pri optimálnom TK (systolický TK < 120 mmHg) bola pravdepodobnosť nálezu priemerných hodnôt AMTK ≥ 135 mmHg na úrovni 10 %, tak pri vyššom normálnom TK (systolický TK 130 – 139 mmHg) to bolo už na úrovni 50 % (11).

Klinický význam maskovanej hypertenzie

Veľké epidemiologické štúdie (12, 13, 14) opakovane potvrdili, že MH sa spája so zvýšeným rizikom vzniku hypertenziou navodeného (indukovaného) orgánového poškodenia (HNOP). Najčastejšie sa zistila hypertrofia stien ľavej komory, karotická ateroskleróza, zvýšená variabilita TK, ako i vyšší výskyt kardiovaskulárnych príhod. Poznanie HNOP má preto vplyv na rekvalifikáciu kardiovaskulárneho rizika u jednotlivých pacientov, čo umožňuje individuálnejší prístup v manažmente liečby. Z aspektu vzniku možných kardiovaskulárnych komplikácií je dôležitá hypertonická tlaková záťaž (blood pressure load). Definovaná je ako percento zvýšených hodnôt TK nad stanovenú normu v danom časovom intervale AMTK, t. j. nad 135/85 mmHg počas dňa a nad 120/70 mmHg počas spánku. Hypertonická tlaková záťaž nad 30 % predstavuje zvýšené riziko pre rozvoj hypertrofie ľavej komory (15). Medzi hypertenziou navodené orgánové poškodenie zaraďujeme hypertrofiu stien ľavej komory, syndróm srdcovej insuficiencie, mikroalbuminúriu, proteinúriu, chronickú obličkovú chorobu, hypertonickú encefalopatiu, fundus hypertonicus (I. – IV. stupeň), pričom v diagnostike HNOP využívame tak stanovovanie biochemických parametrov, ako aj i zobrazovacie vyšetrenia a funkčné testy. MH predstavuje zvýšené kardiovaskulárne riziko nielen z dôvodu vyššej pravdepodobnosti vývoja do trvalej artériovej hypertenzie, ale i z dôvodu neskorej diagnostiky, ktorá sa realizuje často až pri náleze HNOP. Výsledky metaanalýzy s 30 352 účastníkmi potvrdili, že AMTK je silnejším prediktorom celkovej a kardiovaskulárnej mortality než kazuálny tlak v ambulancii, avšak priniesli i dôležitý poznatok o riziku mortality osôb s MNH v porovnaní s efektívne liečenou artériovou hypertenziou (16). U osôb s maskovanou

nekontrolovanou artériovou hypertenziou (MNH) bolo toto riziko signifikantne vyššie, v porovnaní s dobre kontrolovanou artériovou hypertenziou (HR 1.80). Ďalšia, veľká metaanalýza, ktorá zahrňovala 21 štúdií so 130 318 účastníkmi, ukázala taktiež signifikantne vyššie riziko celkovej mortality (HR 1.78), ako i zvýšené riziko fatálnej, ako i nefatálnej kardiovaskulárnej príhody (HR 1.81) u osôb s maskovanou hypertenziou v porovnaní s normotenznými osobami (17). Z týchto poznatkov jednoznačne vyplýva veľký klinický i prognostický význam včasnej diagnostiky maskovanej hypertenzie a následnej liečby (komplexného manažmentu).

Liečba maskovanej hypertenzie

Liečba maskovanej hypertenzie zahŕňa úpravu životného štýlu (aj u jedincov s vyšším normálnym TK) a v prípade indikácie i začiatok medikamentózne liečby. Vzhľadom na súvislosť medzi nadhmotnosťou, či obezitou a artériovou hypertenziou sa kladie veľký dôraz na dosiahnutie normálnej hmotnosti. Odporúčame preto zásady racionálnej životosprávy, pravidelnú telesnú (predovšetkým vytrvalostno-športovú) aktivitu, obmedzenie sedavého spôsobu trávenia voľného času, ako i dostatočne dlhý a kvalitný spánok. Počet a intenzita cvičení koreluje s poklesom systolického i diastolického tlaku. Vo všeobecnosti je ideálne aeróbne cvičenie v trvaní 20 – 40 minút s frekvenciou 3- až 4-krát týždenne. Naopak, izometrické cvičenie nie je pre hypertonikov vhodné, pretože môže krvný tlak ešte zvyšovať. Redukcia hmotnosti vedie ku zlepšeniu endotelovej dysfunkcie, znižuje sympatickú nervovú aktivitu a zlepšuje funkciu baroreceptorov. Dochádza tiež ku významnej redukcii aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón v cirkulácii a v tukovom tkanive. Všetky tieto faktory sú asociované so signifikantnou redukciou krvného tlaku a majú i priaznivý efekt na ďalšie rizikové faktory. V rámci dôsledného odberu anamnézy je dôležité pýtať sa na nikotinizmus, konzumáciu alkoholu, ale aj pitie vysokoenergetických nápojov, ktoré obsahujú i kofeín, a tak môžu navodiť poruchy spánku, srdcové arytmie, ako aj vzostup hodnôt krvného tlaku. Úspech nefarmakologickej liečby artériovej hypertenzie odporúčanou úpravou životného štýlu často závisí nielen od samotného pacienta, jeho motivácie, ale i jeho

rodinného zázemia. Dôležitá je postupnosť a vytrvalosť pri dosahovaní terapeutických cieľov.

Farmakologická liečba je indikovaná v prípade nálezu artériovej hypertenzie 1. stupňa s prítomnosťou ďalších rizikových faktorov a pri artériovej hypertenzii vyššieho stupňa. Inhibitory renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému (ACEI) a sartany (AT1 blokátory) svojím komplexným priaznivým účinkom neovplyvňujú len samotnú hypertenziu, ale i celú kaskádu metabolických zmien, a preto sú základom farmakologickej liečby artériovej hypertenzie. Priaznivý efekt ACE inhibítorov na výskyt závažných koncových ukazovateľov nie je podmienený len samotným znížením krvného tlaku, ale sa tu uplatňujú i ďalšie priaznivé účinky. Metaanalýza 20-tich randomizovaných klinických štúdií s inhibítormi systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorá zahrňovala 158 998 pacientov s AH potvrdila, že tak ACEI, ako aj sartany majú porovnateľne priaznivý efekt na kardiovaskulárnu mortalitu, avšak v parametri zníženia celkovej mortality boli efektívne iba ACE inhibítory (18). Keďže inhibitory renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému (RAAS) majú teratogénny potenciál, sú v tehotenstve kontraindikované. Na túto skutočnosť treba mladistvé dievčatá, ako i ženy vo fertilnom veku explicitne upozorniť! Z blokátorov kalciových kanálov sú extenzívne skúsenosti predovšetkým s amlodipínom, ktorý býva i súčasťou fixných dvojkombinácií liekov. Pri beta-adrenergických blokátoroch (propranolol, atenolol, metoprolol sukcinát) sa využíva ich priaznivý efekt na sympatikotóniu, avšak treba prihliadať na ich možné nepriaznivé metabolické účinky pri diabete mellitus a metabolickom syndróme. Pri maskovanej, nekontrolovanej artériovej hypertenzii sa liečba adekvátne fortifikuje s využitím všetkých skupín antihypertenzív.

Deklarácia ku konfliktu záujmov

Autori deklarujú, že nemajú konflikt záujmov.

Literatúra

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Barnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104. DOI: 10.1093/eurheart/ehy339
- Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002;40:795–796. DOI:10.1161/01.hyp.0000038733.08436.98
- Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med*. 1999;131:564–572. DOI:10.7326/0003-4819-131-8-199910190-00003
- Magalhaes JA, Lins-Filho OL, Couto TLG, de FP Silva MV, Lustosa TC, Barroso WKS, et al. Prevalence of masked hypertension evaluated by home blood pressure monitoring in a large sample of patients with office blood pressure < 140/90 mmHg. *Blood Press Monit* 2021;26:224–229. DOI:10.1097/MBP.0000000000000517
- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Porreca E. Prognosis of masked and white coat uncontrolled hypertension detected by Ambulatory blood pressure monitoring in elderly treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2017;30:1106–1111. DOI:10.1093/ajh/hpx104
- Aronow WS. Masked hypertension. *Ann Transl Med* 2017;5:456. DOI:10.21037/atm.2017.09.24
- Thakkar HV, Pope A, Anpalahan M. Masked hypertension: A systematic review. *Heart Lung and Circulation* 2020;29:102–111. DOI:10.1016/j.hlc.2019.08.006
- Li S, Schwartz JE, Shimbo D, Muntner P, Shikany JM, Booth 3rd JN, et al. Estimated prevalence of masked asleep hypertension in US adults. *JAMA Cardiol* 2021;6:568–573. DOI:10.1001/jamacardio.2020.5212
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr., Collins KJ, Himmelfarb ChD, 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(62017):e13–e115. DOI:10.1161/HYP.0000000000000065
- De la Sierra A, Banegas R, Vinyoles E, Segura J, Gorostidi M, de la Cruz J, et al. Prevalence of masked hypertension in untreated and treated patients with office blood pressure below 130/80 mmHg. *Circulation* 2018;137:2651–2653. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034619
- Schwartz JE, Burg MM, Shimbo D, Broderick JE, Stone AA, Ishikawa J, et al. Clinic blood pressure underestimates ambulatory blood pressure in untreated employer-based US population: Results from the Masked Hypertension Study. *Circulation* 2016;134:1794–1807. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023404
- Tientcheu D, Ayers C, Das SR, McGuire DK, de Lemos JA, Khara A, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2159–2169. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.007
- Omboni S, Aristizabal D, de la Sierra A, Dolan E, Head G, Kahan T, et al. Hypertension types defined by clinic and ambulatory blood pressure in 14 143 patients referred to hypertension clinics worldwide. Data from the ARTEMIS study. *J Hypertens*. 2016;34:2187–2198. DOI:10.1097/HJH.0000000000001074

14. Presta V, Figliuzzi I, D'Agostino M, Citoni B, Miceli F, Simonelli F, et al. Nocturnal blood pressure patterns and cardiovascular outcomes in patients with masked hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:1238-1246. DOI:10.1111/jch.13361
15. Aronow WS. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Ann Transl Med* 2017;5:310. DOI:10.21037/atm.2017.06.14
16. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of masked uncontrolled hypertension: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2018;72:862-869. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11499
17. Zhang DY, Guo QH, De-Wei A, Li Y, Wang J-G. A comparative meta-analysis of prospective observational studies on masked hypertension and masked uncontrolled hypertension defined by ambulatory and home blood pressure. *J Hypertens* 2019;37:1775-1785. DOI:10.1097/HJH.0000000000002109
18. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis M, Brugts JJ, Fox K, Mourad J-J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-2097. DOI:10.1093/eurheartj/ehs075