

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



General characteristics of primary arterial hypertension

Gerda Želvytė¹

¹Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Abstract

Globally, arterial hypertension affects more than 1.2 billion of human population. Because people are living longer nowadays, the prevalence of the disease is now expected to increase. The World Health Organization estimates that 54% of strokes and 47% of all heart disease cases are caused by high blood pressure. Primary arterial hypertension is diagnosed, when arterial blood pressure is more than 140/90 mm Hg, and the reason for this remains unknown. It is thought that environmental and genetic factors contribute to the development of this disease. Often these patients do not experience any symptoms, but some may suffer from headaches, palpitations, percussion, visual disturbances, shortage of breath, and thus weakness. Treatment may be medical and non-medical. Lifestyle changes such as smoking cessation, weight loss, and decreased salt intake can decrease blood pressure. When applying the medication, it is vital to rely on the latest recommendations and monitor which medications help the most.

Objective: to analyze the latest scientific publications reviewing the pathogenesis, diagnosis, and treatment of PAH.

Methods: literature sources were searched in the following databases: Pubmed, Uptodate, Cochrane, ScienceDirect. During the writing of the article, the most relevant and suitable scientific articles and scientific publications were selected. This article presents a generalized analysis of the scientific literature on the topic "General characteristics of primary arterial hypertension".

Conclusions: a larger section of the population is expected to develop PAH in the future. Lifestyle changes, regular measurement of arterial blood pressure in primary care centers, improved access to physicians, and treatment based on recommendations can help reduce the prevalence of PAH, improve treatment and outcomes.

Keywords: primary arterial hypertension, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, symptoms, treatment.

Pirminės arterinės hipertenzijos bendrosios charakteristikos

Gerda Želvytė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Globaliai arterine hipertenzija (AH) serga daugiau kaip 1,2 milijardo žmonių. Kadangi žmonių gyvenimo trukmė ilgėja, manoma, kad šios ligos paplitimas ateityje tik didės. Pasaulio sveikatos organizacija teigia, jog 54 % insultų ir 47 % išeminės širdies ligos atvejų yra tiesioginė aukšto kraujospūdžio pasekmė. Pirminė arterinė hipertenzija (PAH) diagnozuojama tada, kai dėl nežinomos priežasties stebimas AKS padidėjimas daugiau kaip 140/90 mm Hg. Manoma, jog prie šios ligos išsivystymo prisideda aplinkos ir genetiniai veiksniai. Dažnai PAH sergantys pacientai nejaučia jokių simptomų, tačiau kai kuriuos gali varginti galvos skausmas, širdies plakimas, permušimai, regos sutrikimai, oro trūkumas bei silpnumas. Gydytas gali būti medikamentinis ir nemedikamentinis. Gyvenimo būdo pokyčiai, tokie kaip metimas rūkyti, antsvorio mažinimas bei druskos vartojimo ribojimas gali padėti sumažinti padidėjusį kraujo spaudimą. Taikant medikamentinį gydymą labai svarbu remtis naujausiomis rekomendacijomis ir stebėti, kurie vaistiniai preparatai labiausiai padeda pacientui.

Tikslas: išanalizuoti naujausias mokslines publikacijas apžvelgiančias PAH patogenezę, diagnostiką ir gydymą.

Metodai: literatūros šaltinių paieška buvo vykdoma šiose duomenų bazėse: Pubmed, Uptodate, Cochrane, ScienceDirect. Straipsnio rašymo metu buvo atrinkti aktualiausi ir, autorių manymu, publikacijai labiausiai tinkantys ir temą atskleidžiantys moksliniai straipsniai ir mokslinės publikacijos. Šiame straipsnyje pateikiama apibendrinta mokslinės literatūros analizė tema „Pirminės arterinės hipertenzijos bendrosios charakteristikos“.

Išvados: manoma, jog ateityje didesnė visuomenės dalis sirgs PAH. Gyvenimo būdo pokyčiai, reguliarus AKS matavimas pirminėse sveikatos priežiūros centruose, prieinamumo pas gydytojus gerinimas bei rekomendacijomis pagrįstas ligos gydymas gali padėti sumažinti PAH paplitimą ir pagerinti gydymo rezultatus.

Raktažodžiai: PAH, epidemiologija, patogenezė, diagnostika, klinika, gydymas.

Ivadas

Globaliai arterine hipertenzija (AH) serga daugiau kaip 1,2 milijardo žmonių [1]. Prognozuojama, jog ateityje sergamumas išaugs dar 15% - 20% procentų ir 2025 m. šį susirgimą jau turės daugiau nei 1,5 milijardo žmonių [2]. Pasaulio sveikatos organizacija teigia, jog 54 % insultų ir 47 % išeminės širdies ligos atvejų yra tiesioginė aukšto kraujospūdžio pasekmė. Manoma, jog arterinė hipertenzija yra vienas iš svarbiausių rizikos veiksnių, prisidedančių prie didelio mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų [3]. JAV 2018 metais atliktame tyrime pastebėta, kad pacientai, turintys šią ligą patiria beveik 2000 dolerių didesnes metines sveikatos priežiūros išlaidas, palyginus su ligoniais, neturinčiais šios patologijos. Paskaičiuota, jog per metus su AH susijusios sveikatos priežiūros išlaidos sudaro apie 131 mlrd. dolerių [4]. Šis susirgimas nepriklauso nuo socioekonominio sluoksnio ir net 60 % visų sergančiųjų yra vyresni negu 60 metų [5]. Dažnai nurodoma, kad esencialinės hipertenzijos priežastys nėra aiškios, tačiau yra nemažai informacijos apie genus ar rizikos veiksnius, kurie gali prisidėti prie šios patologijos išsivystymo. Nutukimas, atsparumas insulinui, didelis alkoholio arba druskos vartojimas, senėjimo procesai, neaktyvus gyvenimo būdas, stresas, nepakankamas kalio ar kalcio kiekis yra pagrindiniai pirminės arterinės hipertenzijos (PAH) rizikos veiksniai [6;7].

Patogenezė

Literatūroje randama daug aprašytų mechanizmų, galinčių paaiškinti PAH išsivystymą. Manoma, jog didžiausią įtaką turi genetika ir aplinkos veiksniai. Arteriniam kraujo spaudimui (AKS) daro įtaką sudėtingi inkstuose

ir kraujagyslėse vykstantys procesai, neuroendokrininiai ir kiti veiksniai, o daugybė genų kiekvienoje iš šių sistemų prisideda prie AKS reguliavimo [8]. Tyrimai su dvyniais ir šeimos nariais parodė, jog PAH paveldimumas siekia nuo 30% iki 50 % [9; 10]. Ligos išsivystymui didelę įtaką turi ir per didelis simpatinės sistemos aktyvumas, kuris lemia širdies susitraukimų dažnį, periferinį kraujagyslių pasipriešinimą, minutinį širdies tūrį ir noradrenalino koncentraciją šlapime bei plazmoje [11]. Kitas PAH patogenezinis mechanizmas gali būti paaiškinamas sutrikusiu inkstų gebėjimu išskirti perteklinį NaCl kiekį. Vartojant per daug druskos susilaiko skysčiai ir padidėja minutinis širdies tūris bei širdies apkrova, o ilgainiui vystosi kraujagyslių pažeidimas bei skleroziniai procesai [12]. Renino- angiotenzino sistema taip pat turi ypač svarbų vaidmenį reguliuojant arterinį kraujo spaudimą. Reninas verčia angiotenzinogeną angiotenzinu I. Angiotenzinas I angiotenziną konvertuojančio fermento yra paverčiamas angiotenzinu II. Šis aktyvus peptidas veikia arterijų raumenines skaidulas ir sukelia vazokonstrikciją, o tai padidina periferinį pasipriešinimą ir pakelia AKS. Be to, angiotenzinas II skatina aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių žievės, o šis pasiekęs inkstus didina natrio ir vandens reabsorbciją. Pastebėta, jog hipertenzija sergantiems žmonėms būdingas padidėjęs renino kiekis [13]. AH išsivystymui ypač svarbų vaidmenį atlieka endovaskuliniai faktoriai, nes didėjantis kraujagyslių rezistentiškumas yra vienas ir pagrindinių ligos išsivystymo mechanizmų. Kraujagyslių tonuso padidėjimą gali sukelti α -adrenoreceptorių stimuliacija arba vazoaktyvių peptidų, tokių kaip angiotenzinas ar endotelinai, išsiskyrimas.

Padidėjęs intraląstelinio kalcio kiekis lygiųjų raumenų ląstelėse sukelia kraujagyslių susiaurėjimą. Taip pat angiotenzinas ir endotelinai veikia kaip augimo faktoriai ir skatina miocitų masės padidėjimą bei kraujagyslių sienelės struktūros persitvarkymą. Didėjantis sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas sukelia kairiojo skilvelio apkrovą ir sukelia jo hipertrofiją, o vėliau ir diastolinę disfunkciją [14].

Diagnostika

Remiantis naujausiomis Europos kardiologų asociacijos gairėmis arterinė hipertenzija diagnozuojama, kai AKS būna didesnis negu 140/90 mm Hg. Reikia atlikti mažiausiai tris matavimus su 1-2 minučių pertrauka, o prieš matuojant kraujospūdį sėdinčiam pacientui leisti jam ramiai pabūti 3–5 minutes [15]. Matuojant kraujospūdį vienkartinei poliklinikoje galima nepastebėti periodiškai atsirandančių AKS pakilimų arba sumaišyti „baltojo chalato“ hipertenziją su PAH. Manoma, kad geriausia kraujospūdį matuoti namuose, nes šie AKS rodmenys yra tikslesni [16]. 24 valandų AKS matavimas ambulatorijoje arba naudojantis automatinio kraujospūdžio matuokliu namuose padeda patvirtinti AH diagnozę ir pastebėti slaptąją hipertenziją [17]. Paciento, sergančio „baltojo chalato“ hipertenzija, gydytojo kabinete kraujospūdis yra padidėjęs, tačiau namuose matuojamo AKS vertė yra normali. Manoma, kad šio reiškimo paplitimas bendroje populiacijoje yra maždaug 13% [18]. Priešingai, slaptąją hipertenziją diagnozuojama, kai išmatuojama kraujospūdžio vertė gydytojo kabinete yra normali, tačiau namuose būna padidėjusi. Tai dažniau būdinga jauniems

žmonėms, vyrams, rūkantiems, atsvarų turintiems ar diabetu sergantiems ligoniams, taip pat kenčiantiems nuo nerimo ar streso [19]. Aukštu kraujospūdžiu besiskundžiantys pacientai labai dažnai turi ir kitų rizikos veiksnių, didinančių tikimybę mirti nuo širdies ir kraujagyslių ligų, todėl tikslinga įvertinti bendrą paciento riziką [20]. Remiantis naujausiomis rekomendacijomis, kuo didesnė bendra paciento širdies ir kraujagyslių rizika, tuo griežčiau reikia kontroliuoti kraujospūdį ir anksčiau pradėti gydymą vaistais [15]. Taip pat ypač svarbu atmesti antrinės arterinės hipertenzijos (AAH) galimybę. Manoma, kad ji sudaro 10 % visų AH atvejų. Jauniems žmonėms dažnai ši liga išsivysto dėl inkstų patologijos ar aortos koarktacijos. Svarbu prisiminti, kad vyresnio amžiaus pacientams taip pat būdingos antrinės padidėjusio kraujo spaudimo priežastys, tokios kaip pirminis aldosteronizmas, inkstų ligos, obstrukcinė miego apnėja, rečiau – feochromocitoma. AAH galime įtarti pacientams su atsparia hipertenzija, kai, nepaisant skiriamo antihipertenzinio gydymo trimis preparatais ir vieno iš jų diuretiko, AKS vis tiek išlieka didesnis negu 140/90 mmHg [21; 22; 23; 24]. 18 – 39 metų pacientus, neturinčius širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir su normaliu AKS, tikrinti dėl AH reiktų tik kas 3 metus, o 40 metų ir vyresnius žmones – kasmet. Žmonės, kurie patiria daug streso, piktnaudžiauja alkoholiu, suvartoja nemažai druskos, turi diabetą ar nutukimą turėtų būti tikrinami dažniau dėl padidėjusio kraujospūdžio. Dauguma pirminės sveikatos priežiūros specialistų ligoniams su AH rizikos veiksniais kraujo spaudimą matuoja kiekvieno apsilankymo metu [25]. Jungtinėje Karalystėje, norint pagerinti ankstyvą padidėjusio kraujo spaudimo ir kitų

lėtinių ligų diagnostiką, pradėtas taikyti užmokesčio už suteiktą paslaugą principas. Pastebėta, kad toks sveikatos sistemos modelis paskatino priminė sveikatos priežiūros specialistus anksčiau diagnozuoti lėtines ligas bei pradėti jas gydyti [26;27].

Simptomai

Bulpitas su kitais mokslininkais pastebėjo, kad PAH sergančius pacientus gali varginti labai įvairūs simptomai, tokie kaip širdies plakimas, permušimai, galvos skausmas, regos sutrikimai, oro trūkumas, neramumas, silpnumas ir galūnių tirpimas. Tyrime nustatyta, jog vyrai statistiškai reikšmingai dažniau neturi jokių nusiskundimų palyginus su moterimis. Manoma, jog simptomai yra būdingesni vyresnio amžiaus pacientams sergantiems hipertenzija [28]. Stoohas ir kolegos pastebėjo, jog AH turintys ligoniai dažniau skundžiasi miego sutrikimais [29]. Patricia teigia, jog simptominė AH gali būti susijusi su nerimu ir depresija [30].

Nemedikamentinis gydymas

Pirmiausiai norint sumažinti padidėjusį kraujo spaudimą reikia keisti gyvenimo būdą. Vienoje meta-analizėje ir sisteminėje literatūros apžvalgoje nustatyta, jog sumažinus druskos suvartojimą nuo 201 mmol per dieną iki 66 mmol per parą AH sergantiems pacientams kraujo spaudimas sumažėja apie 4 % arba 4 mmHg. Manoma, jog juodaodžiams ir Azijos šalių gyventojams šis poveikis gali būti šiek tiek didesnis [31; 32]. Kitame moksliniame darbe teigiama, jog net ir mažas druskos suvartojimo sumažėjimas 4 ar daugiau savaičių sukelia reikšmingą AKS sumažėjimą nepriklausomai nuo lyties ir etninės grupės. Remiantis dabartinėmis rekomendacijomis sumažinus

druskos kiekį, gaunamą per parą nuo 9-12 iki 5-6 g AKS gali sumažėti, tačiau norint pasiekti geriausią ilgalaikį poveikį šį kiekį reiktų sumažinti iki 3 g/d [32; 33]. Taip pat pastebėta, kad su šia liga galima kovoti antsvorio mažinimu bei didesniu kalio suvartojimu [34; 35]. Be to, svarbu padidinti fizinį aktyvumą ir nepiktnaudžiauti alkoholiu [36; 37].

Medikamentinis gydymas

Hipertenzijos kontrolei klinikinėje praktikoje dažniausiai yra vartojami šių grupių medikamentai: tiazidiniai diuretikai, kalcio kanalų blokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai arba angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB) bei beta adrenoblokatoriai. Manoma, kad vieno iš šių preparatų monoterapija padeda 30–50% pacientų, sergančių I laipsnio AH. Vis dėl to daugeliui pacientų prireikia kombinuoto gydymo bent dvejais vaistiniais preparatais [38]. Teigiama, kad visos antihipertenzinių vaistų grupės spaudimą mažina vienodai gerai, tačiau pastebėta, jog kai kurioms žmonių grupėms vieni preparatai veikia geriau nei kitiems. Pavyzdžiui, vyresnio amžiaus pacientams ir juodaodžių rasės atstovams efektyviausiai padeda tiazidinių klasės diuretikai arba kalcio kanalų blokatoriai [39]. Jauniems žmonėms, kurių renino-angiotenzino sistema paprastai yra aktyvesnė nei senesnio amžiaus pacientų, kraujospūdis veiksmingiausiai mažėja vartojant AKF arba ARB inhibitorius [40].

Išvados

Kadangi gyvenimo trukmė ilgėja, manoma, jog ateityje didesnė dalis populiacijos sirgs PAH. Pastebėta, jog gyvenimo būdo pokyčiai,

reguliarus AKS matavimas pirminėse sveikatos priežiūros centruose, prieinamumo pas gydytojus gerinimas bei rekomendacijomis pagrįstas ligos gydymas gali padėti sumažinti PAH paplitimą ir pagerinti gydymo rezultatus [41].

Literatūra

1. Rossier B, Bochud M, Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology*. 2017;32(2):112-125.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.
3. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008 May 3;371(9623):1513-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8. PMID: 18456100.
4. Kirkland E, Heincelman M, Bishu K et al. Trends in Healthcare Expenditures Among US Adults With Hypertension: National Estimates, 2003–2014. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11).
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):37-55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
6. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16:1871–1878.
7. Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ et al. J. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ*. 1994 May 14;308(6939):1263-7. doi: 10.1136/bmj.308.6939.1263. PMID: 7802765; PMCID: PMC2540174.
8. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genomics of hypertension. *Pharmacol Res*. 2017 Jul;121:219-229. doi: 10.1016/j.phrs.2017.04.031. Epub 2017 May 8. PMID: 28495658.
9. Fuentes RM, Notkola IL, Shemeikka S et al. Familial aggregation of blood pressure: a population-based family study in eastern Finland. *J Hum Hypertens*. 2000 Jul;14(7):441-5. doi: 10.1038/sj.jhh.1001049. PMID: 10918549.
10. Luft F.C. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension*. 2001;37:350–356. doi: 10.1161/01.HYP.37.2.350.
11. Hart EC, Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2011 Jun;13(3):237-43. doi: 10.1007/s11906-011-0191-1. PMID: 21293977.
12. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P et al. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. 2019 Aug 21;11(9):1970. doi: 10.3390/nu11091970. PMID: 31438636; PMCID: PMC6770596.
13. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Dec;16(12):879-887. doi: 10.1080/14779072.2018.1540301. PMID: 30354851.
14. Foëx P, Sear J. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2004;4(3):71-75.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940. Erratum in: J

- Hypertens. 2019 Jan;37(1):226. PMID: 30234752.
16. Setters B, Holmes HM. Hypertension in the Older Adult. *Prim Care*. 2017 Sep;44(3):529-539. doi: 10.1016/j.pop.2017.05.002. PMID: 28797378; PMCID: PMC5776734.
17. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Aug 20;115(33-34):557-568. doi: 10.3238/arztebl.2018.0557. PMID: 30189978; PMCID: PMC6156553.
18. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007 Nov;25(11):2193-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282ef6185. PMID: 17921809.
19. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008 Sep;26(9):1715-25. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282fbcdf. PMID: 18698202.
20. Persu A, Jin Y, Baelen M et al. European Network Coordinating research on REnal Denervation Consortium. Eligibility for renal denervation: experience at 11 European expert centers. *Hypertension*. 2014 Jun;63(6):1319-25. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03194. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24664290.
21. Mukherjee JJ, Khoo CM, Thai AC et al. Type 2 diabetic patients with resistant hypertension should be screened for primary aldosteronism. *Diab Vasc Dis Res*. 2010 Jan;7(1):6-13. doi: 10.1177/1479164109350556. Epub 2009 Oct 28. PMID: 20368227.
22. Loh KC, Koay ES, Khaw MC et al. Jr Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2854-9.
23. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-7.
24. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg*. 2000;179:212-5.
25. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1045-1060. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313236. PMID: 30920928.
26. Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. *J Hypertens*. 2006 Jun;24(6):1187-92. doi: 10.1097/01.hjh.0000226210.95936.bc. PMID: 16685220.
27. 1. Ashworth M, Medina J & Morgan M Effect of social deprivation on blood pressure monitoring and control in England: a survey of data from the quality and outcomes framework. *BMJ* 337, a2030-a2030 (2008).
28. Bulpitt CJ, Fletcher AE, Thijs L et al.. Symptoms reported by elderly patients with isolated systolic hypertension: baseline data from the SYST-EUR trial. *Systolic Hypertension in Europe. Age Ageing*. 1999 Jan;28(1):15-22. doi: 10.1093/ageing/28.1.15. PMID: 10203199.
29. Stoohs RA, Gingold J, Cohrs S et al. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Nov;44(11):1295-300. doi:

- 10.1111/j.1532-5415.1996.tb01398.x. PMID: 8909343.
30. Saboya PM, Zimmermann PR, Bodanese LC. Association between anxiety or depressive symptoms and arterial hypertension, and their impact on the quality of life. *Int J Psychiatry Med.* 2010;40(3):307-20. doi: 10.2190/PM.40.3.f. PMID: 21166340.
31. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD004022. doi: 10.1002/14651858.CD004022.pub3.
32. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 12;12:CD004022. doi: 10.1002/14651858.CD004022.pub5. PMID: 33314019.
33. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD004937. doi: 10.1002/14651858.CD004937.pub2. PMID: 23633321.
34. Whelton PK, Kumanyika SK, Cook NR et al. Efficacy of nonpharmacologic interventions in adults with high-normal blood pressure: results from phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. *Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Am J Clin Nutr.* 1997 Feb;65(2 Suppl):652S-660S. doi: 10.1093/ajcn/65.2.652S. PMID: 9022561.
35. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011 Aug;13(4):309-17. doi: 10.1007/s11906-011-0197-8. PMID: 21403995.
36. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R et al. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial. *Hypertension.* 1985 Sep-Oct;7(5):707-13. doi: 10.1161/01.hyp.7.5.707. PMID: 3897044.
37. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA.* 2009 Jul 22;302(4):401-11. doi: 10.1001/jama.2009.1060. PMID: 19622819; PMCID: PMC2803081.
38. Ferdinand KC, Nasser SA. Management of Essential Hypertension. *Cardiol Clin.* 2017 May;35(2):231-246. doi: 10.1016/j.ccl.2016.12.005. PMID: 28411897.
39. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
40. Deary AJ, Schumann AL, Murfet H et al. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2002 Apr;20(4):771-7. doi: 10.1097/00004872-200204000-00037. PMID: 11910315.
41. Oliveros E, Patel H, Kyung S et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol.* 2020 Feb;43(2):99-107. doi: 10.1002/clc.23303. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825114; PMCID: PMC7021657.