

# 高血压与脑卒中发展史

李青 武剑

**【摘要】** 目前,我国高血压患病率呈逐年升高之趋势,而国人对高血压的知晓率、诊断率、控制率明显低于发达国家水平。20 世纪,研究者通过对不同国家、不同人种的综合分析,发现高血压可使脑卒中风险增加,抗高血压药物的应用可明显降低脑卒中发生率和复发率;21 世纪,研究者将目光转向诊室外血压监测,24 小时动态血压监测研究发现不同时间段血压水平与脑卒中发病的关系有所不同,以夜间血压的影响较大,而家庭血压监测则可更全面、真实地提供长期血压变化;未来,将通过对接血压的全面监测与治疗,以遏制目前脑卒中“井喷”之景。

**【关键词】** 卒中; 高血压; 医学史; 综述

## Development history of hypertension and stroke

LI Qing, WU Jian

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University; Beijing Institute for Brain Disorders Stroke Research Institution, Beijing 100053, China

Corresponding author: WU Jian (Email: wjxr@yahoo.com)

**【Abstract】** Stroke affects people's quality of life because of its high morbidity and mortality. In China, stroke is easily affected by hypertension, and the morbidity of hypertension is rising quickly year by year. However, most of adults who have hypertension do not know about their disease. In the 20th century, researchers focused on the relationship between blood pressure and stroke, and found that hypertension could lead to stroke. The incidence and recurrence of stroke could be decreased through antihypertensive treatment. In the 21th century, researchers gradually transfer their attention to the daily monitoring of blood pressure. The ambulatory blood pressure monitoring reveals that blood pressures during different periods of one day have different correlations with stroke occurrence. Home blood pressure monitoring (HBPM) provides longtime blood pressure changes. In the future, after the overall monitoring and treatment of hypertension, we believe that we can decrease the overflow of stroke prevalence.

**【Key words】** Stroke; Hypertension; History of medicine; Review

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81371291), Major Project of Beijing Municipal Science & Technology Commission (No. D111107003111006), High-level Technical Training Project Funding of Beijing Health System (No. 2013-2-034) and The Ten Level of Beijing "Ten, Hundred and Thousand" Talent Project.

脑卒中已经成为我国居民死亡的主要原因,发病率居世界首位,其高发病率、高病残率和高病死率严重影响我国居民生活质量,因此对脑卒中的预

防和治疗刻不容缓。由于人种差异,我国和日本的脑卒中患者较西方人种更易受高血压的影响。近 50 年来,我国共进行 4 次大规模的高血压患病率调查,其结果显示,高血压患病率逐年升高,由 1958 年的 5% 升至 2002 年的 18.80%,目前我国约有  $200 \times 10^6$  例高血压患病人群,每 5 名成人中即有 1 例高血压患者<sup>[1]</sup>。高血压是脑卒中的主要病因,约有 80% 的脑卒中与高血压相关,控制其他危险因素后,收缩压每升高 10 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)、脑卒中发病相对危险增加 49%,舒张压每增加 5 mm Hg、脑卒中发病相对危险增加 46%<sup>[2]</sup>。由此可见,控制血压是减少脑卒中发病率、病残率和病死率的重要

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.01.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371291);北京市科技计划重点项目(项目编号:D111107003111006);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(项目编号:2013-2-034);北京市卫生系统“十百千”卫生人才“十”层次人才项目

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科 北京市脑重大疾病研究院脑卒中研究所

通讯作者:武剑(Email:wjxr@yahoo.com)

基石。近 60 年来,医学界对于血压的认识逐渐提高,由此对脑卒中的影响也发生了重要变化。

#### 一、20 世纪:明确高血压与血管事件间的关系

1. 血压升高致脑卒中风险增加 早在 1932 年, Gunewardene<sup>[3]</sup>即对血压水平与脑卒中发病的关系进行分析:对 150 例脑卒中患者的临床观察发现,脑出血患者血压水平均较高,尤其是舒张压均高于 115 mm Hg。20 世纪 40~50 年代,在肺炎、结核病、流行性感胃等传染病逐渐得到控制后,血管性疾病的发病率逐渐升高,其中心血管疾病一度成为美国人的头号死亡杀手,由于当时不明其发病原因,使医学界束手无措。1948 年,美国 Framingham 心脏研究(FHS)开始对血管性疾病进行流行病学研究,经过 10 年探索,确立了高血压为心血管疾病发病的重要危险因素,但直至 1970 年方阐明高血压与脑卒中之间的关系。经过 30 余年在不同地区和不同人群中的印证,于 2002 年发表了前瞻性 Meta 分析:对来自全球 61 个国家的  $1 \times 10^6$  名年龄 40~89 岁人群进行平均为期 12.70 年的随访观察显示,诊室收缩压或舒张压与脑卒中风险呈连续、独立、直接的正相关关系;若诊室血压为 115/75~185/115 mm Hg,收缩压每升高 20 mm Hg 或舒张压每升高 10 mm Hg,脑卒中并发症发生风险即成倍增加<sup>[4]</sup>。2003 年发表的亚太地区队列研究协作组(APCSC)Meta 分析显示,亚洲人群诊室血压升高与脑卒中的关系较澳大利亚人和新西兰人更为显著<sup>[5]</sup>。

#### 2. 降压治疗可降低脑卒中发病和复发风险

(1) 降压治疗与脑卒中一级预防:自 20 世纪 70 年代明确高血压与脑卒中之间的关系后,高血压预防与治疗陆续开展,至 80 年代,开始围绕高血压的治疗观察脑卒中及其他血管事件的发生。上海老年高血压硝苯地平试验(STONE)是我国开展最早的临床研究,其结果显示,针对高血压患者进行降压治疗,可使临床事件减少 60%<sup>[6]</sup>。1998 年开展的中国老年收缩期高血压试验(Syst-China)的目标人群为 60 岁以上的单纯收缩期高血压患者,予以尼群地平治疗 2 年后,与对照组相比,尼群地平组患者脑卒中发生风险下降 38%<sup>[7]</sup>。医学研究学会轻型高血压治疗试验(MRC-MH)<sup>[8]</sup>和瑞典老年高血压研究(STOP-H)<sup>[9]</sup>亦提示降低血压可以显著减少脑卒中发生率。2003 年,APCSC 研究表明,收缩压每降低 10 mm Hg,60 岁以下的高血压患者发生脑卒中风险即可降低 54%、60~69 岁患者降低 36%、70 岁以

上患者降低 25%,且以亚洲人群获益最为显著<sup>[5]</sup>。美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告(JNC7)综合既往各项大型有关高血压的临床研究和 Meta 分析,明确提出降压治疗可使高血压患者脑卒中事件减少 35%~45%,其中脑卒中获益大于心血管事件。明确降压治疗对脑卒中有益后,研究者又将目光聚焦在不同抗高血压药物对血管事件的预防与治疗作用的比较:老年收缩期高血压项目(SHEP)主要以利尿剂作为观察药物,结果显示,利尿剂可使脑卒中发生风险降低 23%<sup>[10]</sup>;降压治疗试验协作组(BPLTTC)的汇总分析分别对新型血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和钙通道阻断剂(CCB)与传统抗高血压药物的心血管保护作用进行比较,结果表明,与安慰剂组相比,新型血管紧张素转换酶抑制剂可使脑卒中发生风险降低 30%;盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点试验(ASCOT)显示,氨氯地平降低脑卒中风险的效果明显优于 $\beta$ 受体阻断剂。此外,我国 2005 年发表的非洛地平降低并发症(FEVER)研究结果表明,氢氯噻嗪与钙通道阻断剂联合应用可显著降低高血压患者脑卒中之发生率和病死率,其疗效优于氢氯噻嗪单药治疗<sup>[11]</sup>。《中国高血压防治指南(2010 年修订版)》<sup>[11]</sup>指出:血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)、钙通道阻断剂、利尿剂和 $\beta$ 受体阻断剂等抗高血压药物均可作为治疗高血压的初始和长期药物,但需根据危险因素、亚临床靶器官损害和合并临床状况制定个体化治疗方案。2003 和 2007 年欧洲高血压学会(ESH)/欧洲心脏病学会(ESC)高血压指南均指出<sup>[12-13]</sup>:降压治疗带来的获益归因于降压治疗本身,不同抗高血压药物对不同原因转归的影响相似或仅存在微小差别。鉴于我国目前开展的临床试验主要以二氢吡啶类钙通道阻断剂作为脑卒中一级预防药物,而且高血压指南对于脑卒中一级预防也以钙通道阻断剂为主,但仍需个体化治疗方案,排除相关禁忌证。(2) 降压治疗与脑卒中二级预防:对于已罹患脑卒中的患者,我国 1995 年发表的脑卒中后降压治疗研究(PATS)以既往有脑卒中(70%为缺血性卒中)或短暂性脑缺血发作(TIA)病史患者作为观察对象,予以利尿剂呋达帕胺治疗,其结果表明:呋达帕胺(2.50 mg/d)组患者血压降低 5/2 mm Hg,脑卒中发生率降低 29%,且疗效明显优于安慰剂组<sup>[14]</sup>。2001 年发表的培哚普利预防脑卒中复发研究(PROGRESS)共纳入来自亚洲、澳大利

亚、欧洲的 6105 例既往有脑卒中或短暂性脑缺血发作病史的患者,其结果显示:培哌普利与吲达帕胺联合应用或培哌普利单药治疗均可使脑卒中再发风险总体降低 28%,其中培哌普利联合吲达帕胺的降压效果显著优于培哌普利单药治疗;进一步亚组分析表明,来自中国和日本等亚洲国家的患者脑卒中风险下降幅度更为明显<sup>[15]</sup>。2005 年发表的一项有关二级预防研究即依普沙坦与尼群地平降低脑卒中后发病率和病死率的比较(MOSES)研究,通过比较钙通道阻断剂与血管紧张素 II 受体阻断剂疗效而观察脑卒中后血压达标和血管事件复发、全因死亡情况,结果显示两种药物均可降低血压,且使脑卒中复发事件明显减少<sup>[16]</sup>。目前,脑卒中二级预防药物试验的证据虽不如一级预防充分,但就现有研究结果而言,血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻断剂和钙通道阻断剂均可有效降低脑卒中的复发和死亡风险。

二、21 世纪:全面衡量各时间段血压水平以探讨脑卒中降压治疗新策略

1. 诊室血压的局限性 21 世纪,对于高血压的研究不再局限于明确血压与血管事件的关系,亦不再拘泥于诊室血压的测量。尽管大量研究业已证实诊室血压与脑卒中、心血管之间存在明确的因果关系,但仍有许多研究者认为,诊室血压存在局限性,不能代表特殊人群的血压水平,如白大衣高血压(WCH)、隐匿性高血压(MH)或直立性低血压人群。临床医师常高估白大衣高血压的危险分级和脑卒中风险,事实上,白大衣高血压患者发生血管事件的风险与正常人群相近<sup>[17]</sup>;但其低血压发生率明显高于正常人群。隐匿性高血压患者发生血管事件的发生率与持续性高血压患者相似,约为正常人群的 2 倍<sup>[18]</sup>,但却得不到相应治疗。直立性低血压定义为站立 3 分钟,收缩压下降 20 mm Hg 以上或舒张压下降 10 mm Hg 以上。由于直立性血压测量的不便和中国国情的特殊性,门诊患者数目庞大,临床医师不能为所有患者进行直立性血压测量,使直立性低血压之阳性检出率偏低,有临床证据表明,直立性低血压为血管事件和全因死亡的重要预测因素<sup>[19]</sup>。

2. 诊室外血压的测量方法及临床意义 (1) 诊室外血压测量方法:鉴于诊室内血压测量的局限性,诊室外血压测量逐渐体现出其重要性。诊室外血压测量可提供大量血压数据,更接近血压的真实

测值,相对于诊室血压更真实、可靠。诊室外血压既可避免白大衣高血压,又能及时发现隐匿性高血压、直立性低血压,尤其是家庭血压监测(HBPM)可连续测量数日、数月乃至数年的血压变异。目前,诊室外血压测量主要通过 24 小时动态血压监测(ABPM)或家庭血压监测获得。2013 年,ESH/ESC 高血压指南<sup>[20]</sup>进一步强调家庭血压监测的重要意义。(2) 诊室外血压监测的临床意义:① 24 小时动态血压监测。2000 年,日本发表的 Ohasama 研究是首项关于动态血压监测与症状性脑卒中关系的研究,共纳入 1464 例既往无症状性脑卒中病史患者,结果显示,基线动态血压监测与脑卒中风险呈线性关系,而且预测能力强于诊室血压<sup>[21]</sup>,对于单纯收缩期高血压和混合性高血压患者,最终结论相似<sup>[22]</sup>。由此提出假设:是否控制好 24 小时动态血压即可更有效降低脑卒中风险,且其效果优于单纯控制诊室血压。对于 24 小时动态血压监测获得的庞大数据,可否从中发现与脑卒中风险更为密切的数值,从而将降压治疗重点转移至一天内的某一时段。Pickering 等<sup>[23]</sup>对近年国际上队列研究获得的 24 小时动态血压监测数据进行分析,指出日间血压和夜间血压均为脑卒中的独立危险因素,其中夜间血压预测能力强于日间血压,正常情况下,夜间血压降低,血压曲线呈“杓”形变化,夜间血压较日间血压平均下降 10%~20%;然而对于高心血管病风险患者,以及既往有脑卒中和心脏病史的患者而言,夜间血压降低并不明显,甚至高于日间平均血压。对于既往存在高血压但未发生心脑血管病的患者,夜间血压下降幅度较小者血管事件发生率高于夜间血压下降幅度明显者<sup>[24]</sup>。老年患者除夜间血压下降幅度小于正常人群,而且夜间血压下降幅度超过正常人群者发生脑卒中的风险也会相应增加<sup>[25]</sup>。关于 24 小时动态血压监测提供的晨峰血压测值,目前的各项研究结果尚不统一。欧洲老年收缩期高血压试验(Syst-Eur)结果显示,晨峰血压升高与心血管事件降低有关<sup>[26]</sup>;然而另三项大型临床试验所得结论恰好相反,认为晨峰血压升高与脑卒中发生风险密切相关<sup>[21,27-28]</sup>,其中 Ohasama 研究显示,晨峰血压升高与脑出血关系密切<sup>[21]</sup>。鉴于此,关于晨峰血压与脑卒中风险的关系尚待更多随机对照临床试验进一步证实。② 家庭血压监测。家庭血压监测虽不能提供 24 小时血压变化,但可以通过不同时间点的测量提供长时间的血压变化。2010 年,

Rothwell 等<sup>[29]</sup>发表在 *Lancet* 的关于进一步分析 ASCOT 试验氨氯地平组和阿替洛尔组心脑血管事件差异的观点引起广泛关注。ASCOT 试验对既往有高血压病史的患者分别予氨氯地平或阿替洛尔, 每 3~6 个月随访 1 次, 平均随访 5 年。其结果显示, 氨氯地平组患者致死性和非致死性心脑血管事件发生率明显低于阿替洛尔组, 但两组患者平均血压差异不足以解释结果的差异性<sup>[30]</sup>。Rothwell 等<sup>[29]</sup>通过比较两组患者随访期间血压变异性, 得出一个有趣的结论, 即氨氯地平组随访期间血压变异明显低于阿替洛尔组, 并以此来解释两组患者心脑血管事件发生风险的差异性。此后, 不同研究者就不同研究对象探讨血压变化与脑卒中风险间的关系, 其中绝经后女性、肾脏疾病患者均得到相似结论<sup>[31]</sup>。急性脑出血强化降压 II 期试验 (INTERACT-2) 结果也显示脑出血患者血压变异性与不良预后的相关性<sup>[32]</sup>。目前, 关于血压的概念已不仅局限于单纯血压测量, 血压的整体变化趋势同样体现了其与众不同的地位, 因此, 家庭血压监测应运而生。

21 世纪以来, 研究者们将目光由诊室血压转向诊室外血压, 并探究其与血管事件风险间的关系。诊室外血压监测作为诊室血压的重要补充, 弥补了诊室血压的自身局限性, 便于临床医师了解和掌握患者血压水平, 更加准确地评价血管事件风险, 对抗高血压药物的治疗效果有更全面的认识。然而, 目前关于血压监测仍有多项指标尚在探索中, 如血压变异性、晨峰血压等, 鉴于各项研究结果尚未统一, 尚待更多的随机对照临床试验加以证实。

### 三、未来: 全面控制血压, 遏制脑卒中“井喷”

随着近 50 年来医学界对血管事件病因的探索, 高血压作为脑卒中的一项重要可干预因素, 已不容质疑, 然而高血压低诊断率、低知晓率、低控制率严重制约了脑卒中发病率、病死率的降低。医学界不遗余力地通过各种方法全面了解高血压, 期望通过对人群血压水平的控制, 遏制目前脑卒中“井喷”之景。未来之路, 除了临床医师的努力, 更需患者及其家属的配合, 在提高高血压诊断率、知晓率和控制率的基础上, 更加注重血压的长期诊室外监测, 进一步减少脑卒中发病率和病死率。

### 参 考 文 献

[1] Revised Chinese Council for Prevention and Control of Hypertension. Guidelines for prevention and control of

hypertension in China (2010). *Zhonghua Gao Xue Ya Za Zhi*, 2011, 19:701-743. [中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2010 年修订版). 中华高血压杂志, 2011, 19: 701-743.]

[2] Revised Chinese Council for Prevention and Control of Hypertension. Guidelines for prevention and control of hypertension in China (2005). *Zhonghua Gao Xue Ya Za Zhi*, 2005, 13 Suppl:5-41. [中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2005 年修订版). 中华高血压杂志, 2005, 13 Suppl:5-41.]

[3] Gunewardene HO. The stroke in high arterial pressure: a study of 150 cases. *Br Med J*, 1932, 1:180-182.

[4] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. 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, 360:1903-1913.

[5] Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, MacMahon S; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*, 2003, 21:707-716.

[6] Gong LS, Zhang WZ, Zhu YJ, Zhu JR, Kong DW, Pagé V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet JP. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens*, 1996, 14:1237-1245.

[7] Liu LS, Wang JG, Gong LS, Liu GZ, Staessen JA; Systolic Hypertension in China (Syst - China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*, 1998, 16(12 Pt 1):1823-1829.

[8] Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985, 291:97-104.

[9] Dahlöf B, Hansson L, Lindholm L, Råstam L, Scherstén B, Wester PO. STOP - hypertension: Swedish trial in old patients with hypertension. *J Hypertens*, 1986, 4:511-513.

[10] Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, McDonald R, Perry HM, Schnaper HW, Schoenberger JA, Smith WM, Vogt TM. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol*, 1985, 56:913-920.

[11] Liu LS, Zhang YQ, Liu GZ, Li W, Zhang XZ, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*, 2005, 23:2157-2172.

[12] European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003, 21: 1011-1053.

[13] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck - Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti - Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti - Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007

- 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*, 2007, 25:1105-1187.
- [14] PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J (Engl)*, 1995, 108:710-717.
- [15] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*, 2001, 358:1033-1041.
- [16] Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, 2005, 36:1218-1226.
- [17] Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2007, 25:2193-2198.
- [18] Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*, 2011, 24:52-58.
- [19] Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*, 2010, 31:85-91.
- [20] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tenders M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tenders M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hiti J, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 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). *Eur Heart J*, 2013, 34:2159-2219.
- [21] Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, Kikuya M, Tsuji I, Ito S, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama Study. *J Hypertens*, 2000, 18:847-854.
- [22] Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hirose T, Hara A, Hoshi H, Hashimoto J, Totsumi K, Satoh H, Kondo Y, Imai Y. Stroke risk in systolic and combined systolic and diastolic hypertension determined using ambulatory blood pressure: the Ohasama Study. *Am J Hypertens*, 2007, 20:1125-1131.
- [23] Pickering T, Schwartz J, Verdecchia P, Imai Y, Kario K, Eguchi K, Pierdomenico S, Ohkubo T, Wing L. Prediction of strokes versus cardiac events by ambulatory monitoring of blood pressure: results from an international database. *Blood Press Monit*, 2007, 12:397-399.
- [24] Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*, 2007, 370:1219-1229.
- [25] Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*, 2001, 38:852-857.
- [26] Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J; Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*, 1999, 282:539-546.
- [27] Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*, 2003, 107:1401-1406.
- [28] Gosse P, Lasserre R, Minifié C, Lemetayer P, Clementy J. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens*, 2004, 22:1113-1118.
- [29] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*, 2010, 9:469-480.
- [30] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. 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, 366:895-906.
- [31] Shimbo D, Newman JD, Aragaki AK, LaMonte MJ, Bavry AA, Allison M, Manson JE, Wassertheil-Smoller S. Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in postmenopausal women: data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*, 2012, 60:625-630.
- [32] Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J, Lindley R, Heeley E, Delcourt C, Neal B, Lavados P, Davis SM, Tzourio C, Huang Y, Stapf C, Woodward M, Rothwell PM, Robinson TG, Anderson CS; INTERACT2 investigators. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2014, 13:364-373.