

L'hypertension et son traitement

Un mélange de directives européennes et américaines

Preston Seaberg, M.D.

Objectifs d'apprentissage

- Diagnostiquer l'hypertension et évaluer une personne qui en souffre
- Traiter une personne souffrant d'hypertension
- Prévenir les complications de l'hypertension et son traitement

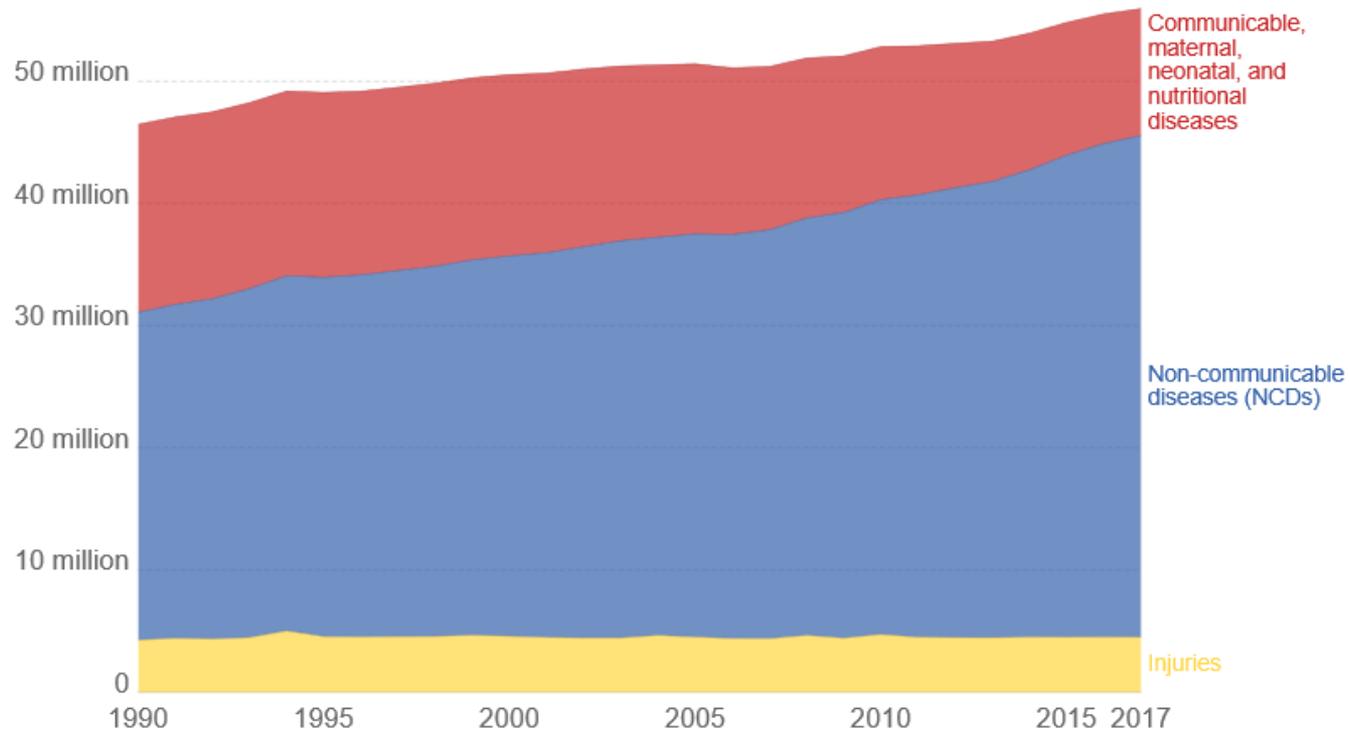
Pourquoi parler de l'hypertension ?

- Fardeau croissant des maladies non transmissibles

Deaths by cause, World

Our World
in Data

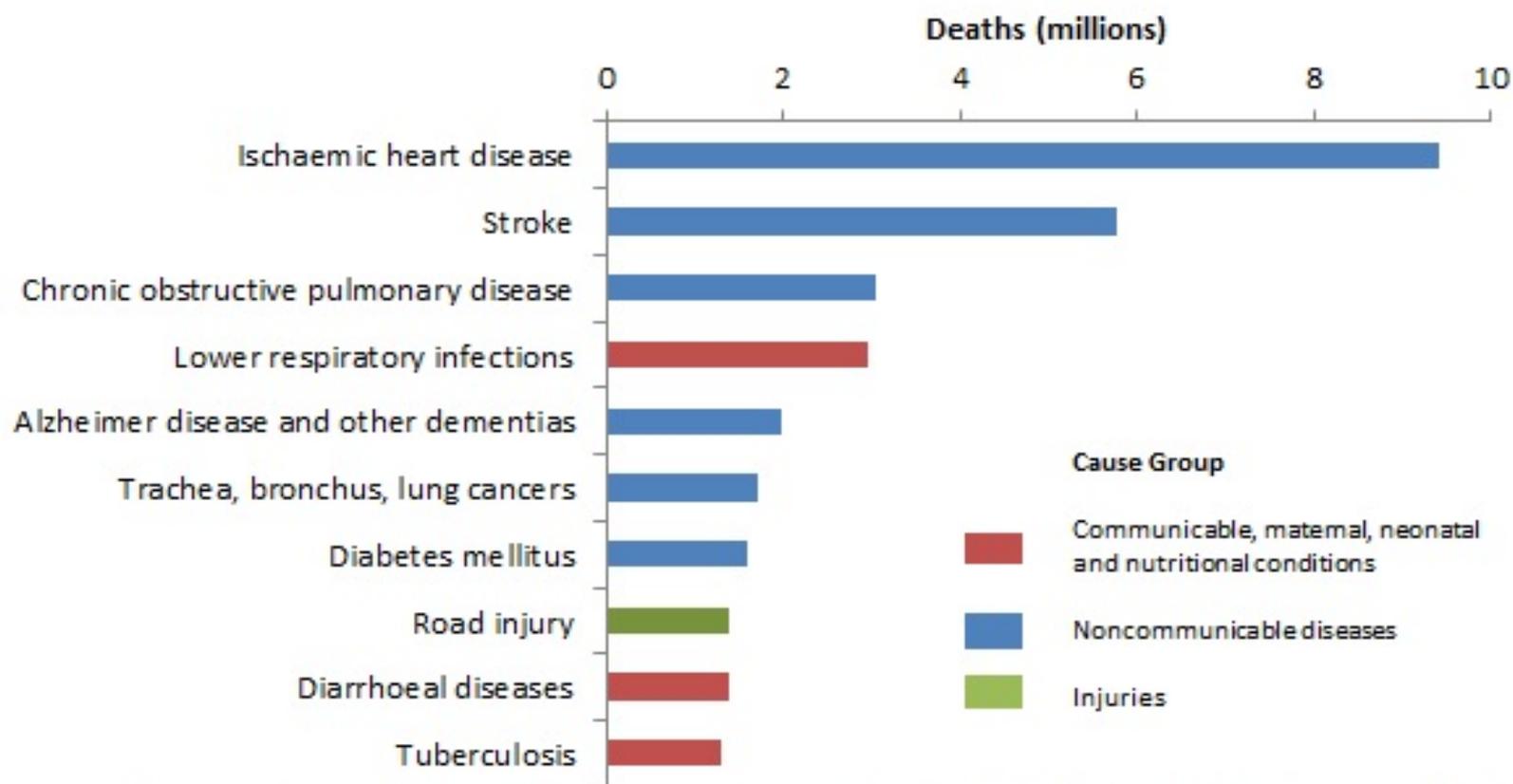
Non-communicable diseases (NCDs) include cardiovascular disease, cancers, diabetes and respiratory disease. Injuries include road accidents, homicides, conflict deaths, drowning, fire-related accidents, natural disasters and suicides.



Source: IHME, Global Burden of Disease
OurWorldInData.org/causes-of-death • CC BY

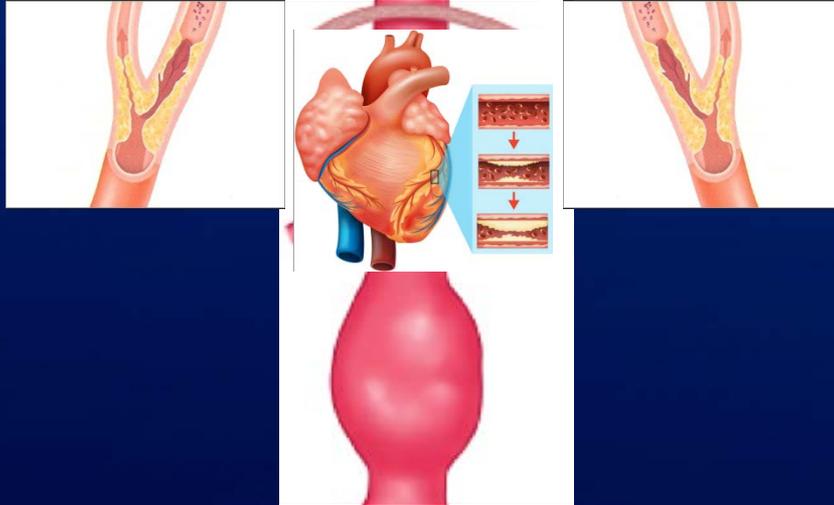
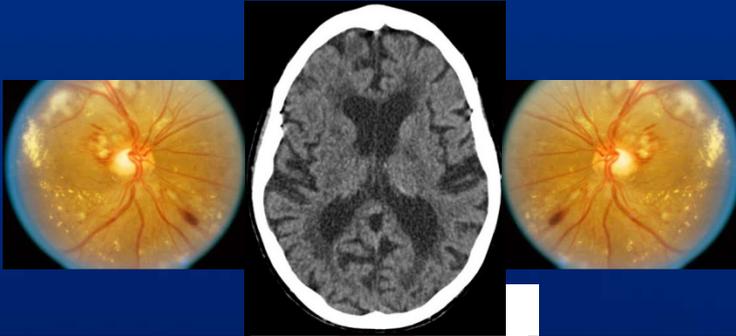
Pourquoi parler de l'hypertension ?

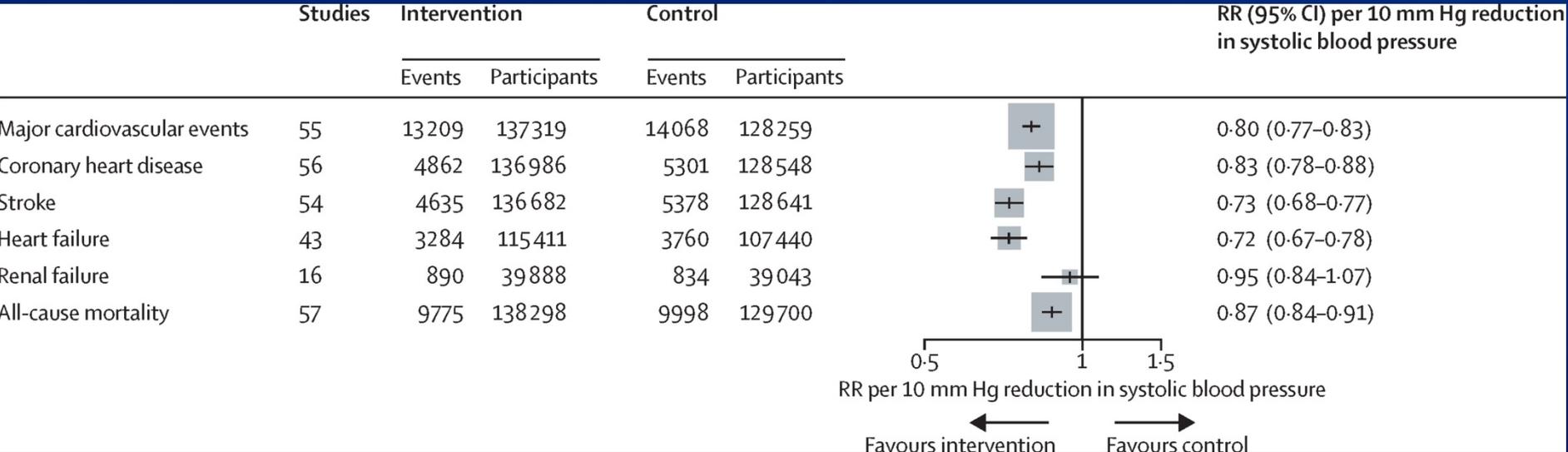
Top 10 global causes of deaths, 2016

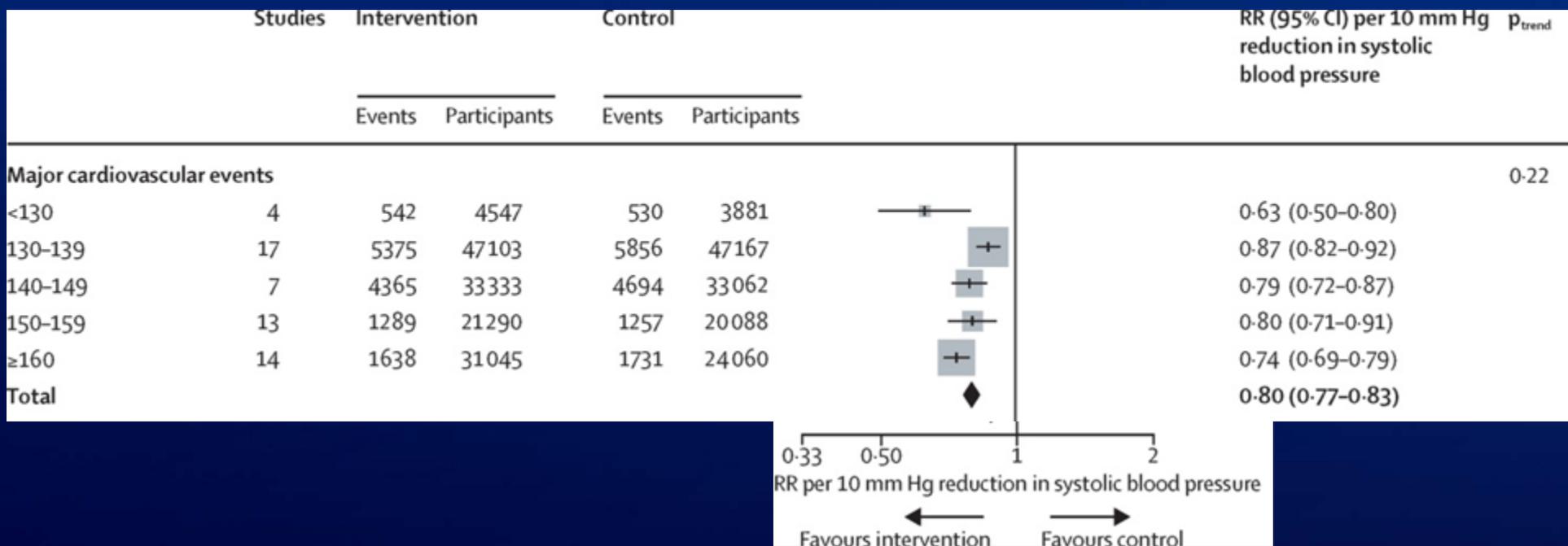


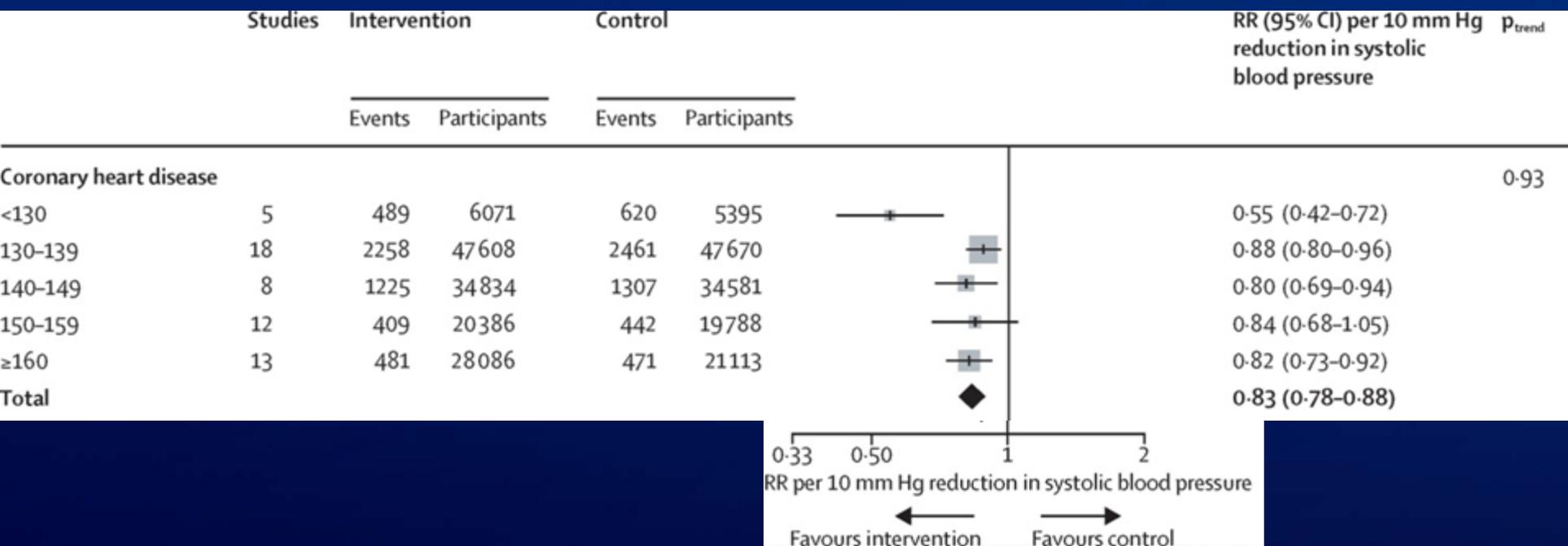
Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

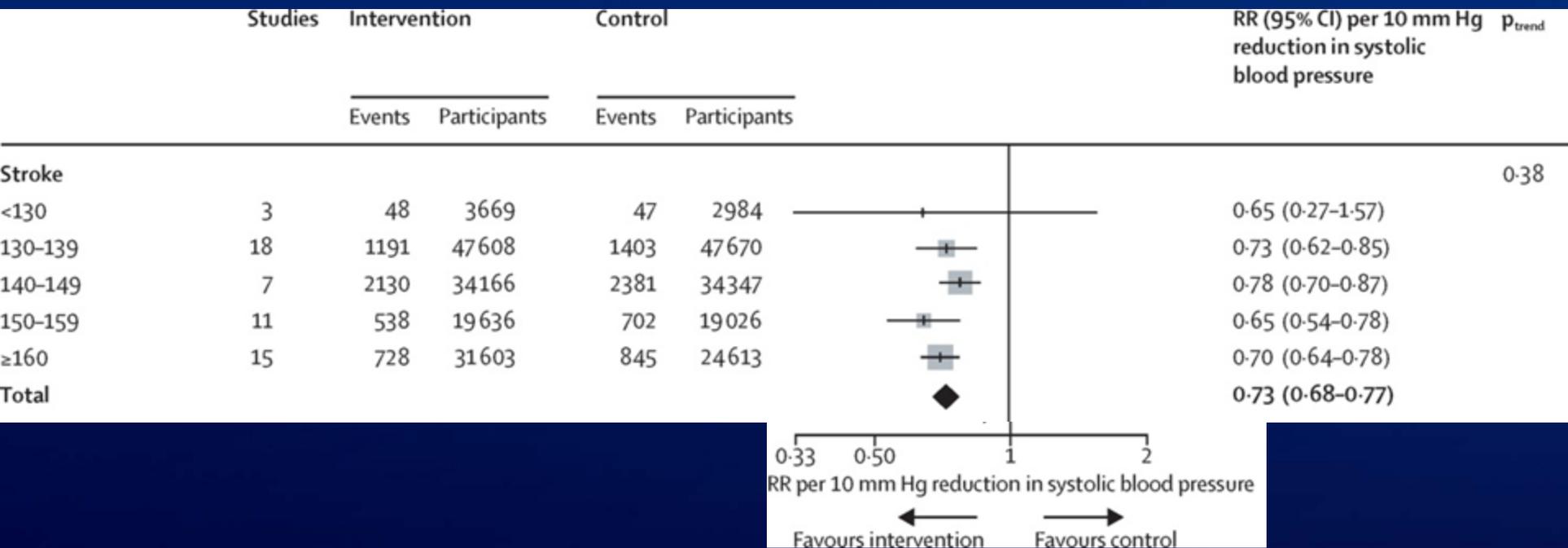
Hypertension : Conséquences

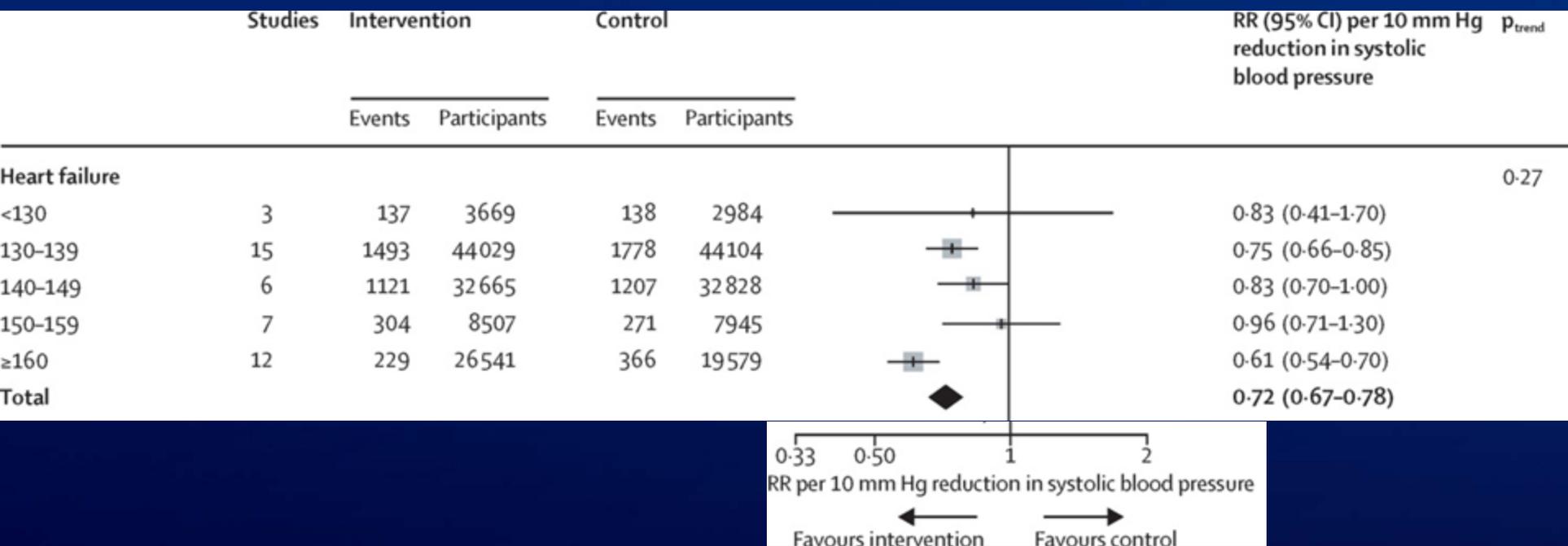




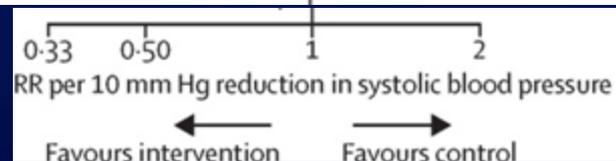








	Studies	Intervention		Control		RR (95% CI) per 10 mm Hg reduction in systolic blood pressure	p _{trend}
		Events	Participants	Events	Participants		
All-cause mortality							0.79
<130	7	320	7733	410	7059	0.53 (0.37-0.76)	
130-139	18	3596	47608	3782	47670	0.89 (0.82-0.98)	
140-149	7	3338	34166	3318	34347	0.99 (0.89-1.09)	
150-159	12	1127	20705	1197	19511	0.78 (0.69-0.90)	
≥160	13	1394	28086	1291	21113	0.86 (0.80-0.92)	
Total						0.87 (0.84-0.91)	



Mean Achieved Systolic Blood Pressure, mm Hg

Hazard Ratio (95% CI)

Favors Lower Blood Pressure | **Favors Higher Blood Pressure**

Reduction to 120-124

120-124 vs 125-129	0.82 (0.67-0.97)
120-124 vs 130-134	0.71 (0.60-0.83)
120-124 vs 135-139	0.68 (0.55-0.85)
120-124 vs 140-144	0.58 (0.48-0.72)
120-124 vs 145-149	0.55 (0.42-0.72)
120-124 vs 150-154	0.46 (0.34-0.63)
120-124 vs 155-159	0.41 (0.32-0.54)
120-124 vs ≥ 160	0.36 (0.26-0.51)

Reduction to 130-134

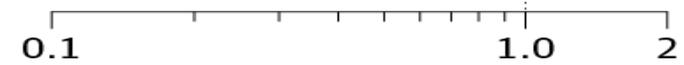
130-134 vs 135-139	0.96 (0.83-1.14)
130-134 vs 140-144	0.83 (0.74-0.94)
130-134 vs 145-149	0.78 (0.63-0.98)
130-134 vs 150-154	0.65 (0.51-0.85)
130-134 vs 155-159	0.58 (0.48-0.72)
130-134 vs ≥ 160	0.51 (0.39-0.69)

Reduction to 140-144

140-144 vs 145-149	0.94 (0.74-1.20)
140-144 vs 150-154	0.79 (0.63-0.99)
140-144 vs 155-159	0.70 (0.60-0.84)
140-144 vs ≥ 160	0.62 (0.48-0.80)

Reduction to 150-154

150-154 vs 155-159	0.90 (0.68-1.19)
150-154 vs ≥ 160	0.79 (0.66-0.94)



Bundy JD et al (2017)

Hazard Ratio (95% CI)



Diagnostiquer et évaluer l'hypertension

Définir l'hypertension

Évaluer l'hypertension nouvellement diagnostiquée

Sur les différences entre les recommandations américaines et européennes sur l'hypertension

Elles ont vraiment plus de similitudes que de différences.

Elles traitent différemment les personnes présentant un risque accru de morbidité ou de mortalité.

Elles traitent intensément, mais équilibrent avec tolérance au traitement.

Hypertension (HTN) : Définition

- Idéale : TA < 120 / < 80
- Les risques augmentent après TA \geq 130 / \geq 80
- \geq 2 lectures, séparées dans le temps



HTN : Définitions (lignes directrices européennes)

Classification of office blood pressure^a and definitions of hypertension grade^b

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension ^b	≥140	and	<90

HTN : plus de définitions, plus de précision

- Tension artérielle ambulatoire sur 24 heures [MAPA]
 - Le risque augmente après TA ≥ 125 / ≥ 75
- Hypertension « blouse blanche »
 - TA élevée chez le docteur, normale à la maison
 - Réalité plus proche d'une tension normale
- Hypertension « masquée »
 - TA normale chez le docteur, élevée à la maison
 - Réalité plus proche de l'hypertension



HTN : davantage de définitions

- **Grossesse : mêmes définitions**
 - **Préexistante : si début avant 20 semaines de gestation**
 - **Gestationnelle : si début \geq 20 semaines de gestation**
 - **Préexistante + gestationnelle**
 - **Pré-éclampsie : hypertension gestationnelle avec protéinurie $>$ 300 mg/24 h**
 - **Hypertension anténatale inclassable**

Hypertension : dépistage et diagnostic

- Dépistage chez tous les adultes
 - jeunes + risque faible : tous les 3 à 5 ans
 - ≥ 40 ans ou risque élevé : annuel
 - Pendant grossesse : à chaque visite
- ≥ 2 lectures, ≥ 2 fois
 - Ou HTN + organes cibles endommagés [Europe]
 - Autotest/pas chez le docteur pour confirmer
- HTN de la blouse blanche ou masquée : MAPA 24 heures
- 90 à 95 % des cas sont des HTN primaires

HTN : évaluation

- Identifier les facteurs de risque cardiovasculaire
- Dépister brièvement les causes secondaires
- Évaluer les dommages aux organes cibles



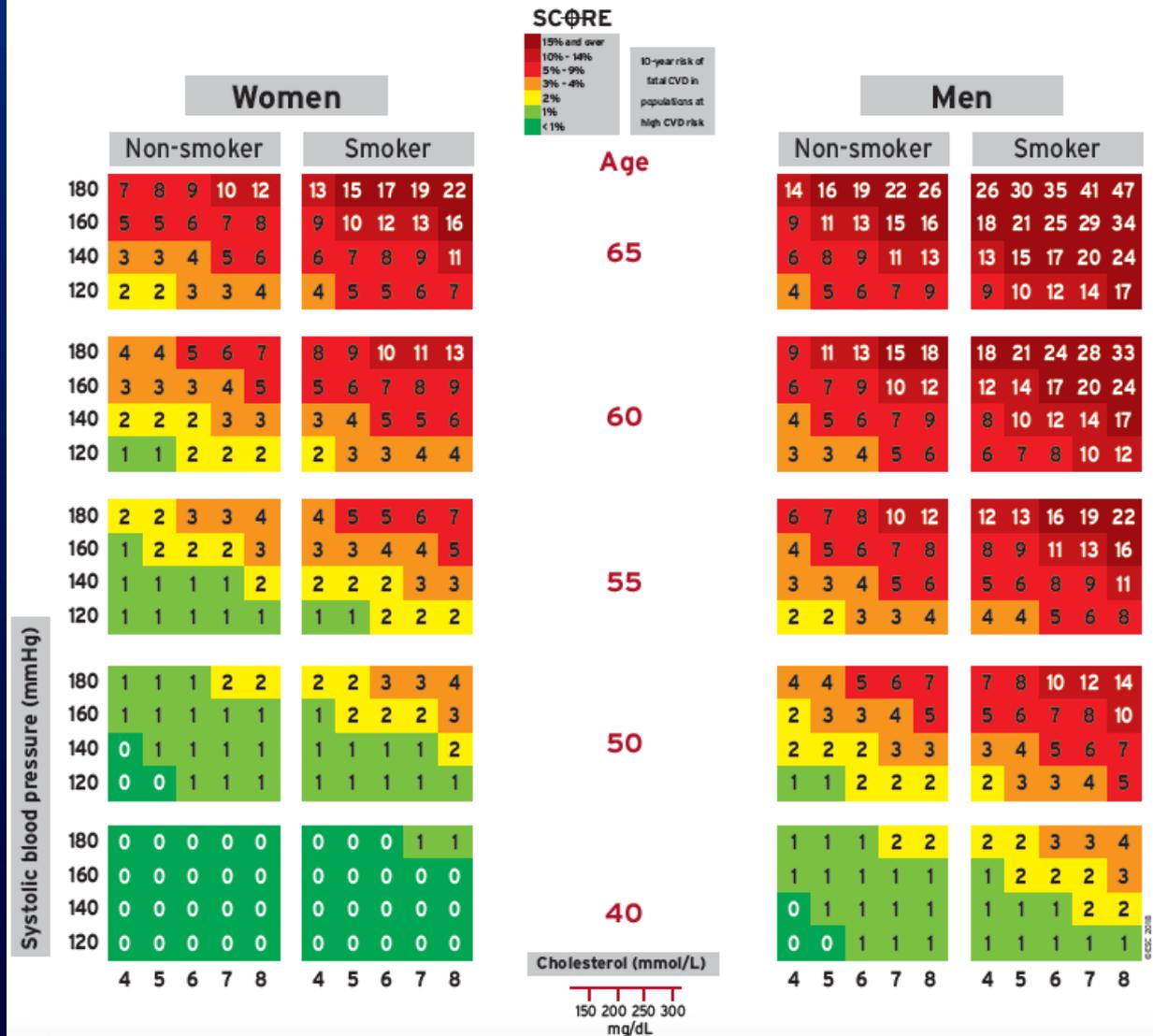
HTN : Évaluation formelle des risques

- Évaluation du risque coronarien systémique [ERCOS], dans les lignes directrices européennes
- Équation de cohorte groupée, dans les lignes directrices des États-Unis
- Chevauchement : risque automatiquement élevé s'il y a maladie cardiovasculaire athéroscléreuse
- Différences : estimations du risque chez les jeunes
- Recommandation : choisissez-en une, utilisez-la de façon consistante

Évaluation systématique du risque coronarien [ERCOS]

- <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/%20CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>

10 year risk of fatal CVD in high risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



Équation de cohorte groupée pour 10 ans de risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse

- [http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/# ! /calculate/estimate/](http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#! /calculate/estimate/)

12.3%
Intermediate

Current 10-Year ASCVD Risk**

Lifetime ASCVD Risk: **69%** Optimal ASCVD Risk: **2.3%**

Current Age ⓘ *
40
Age must be between 20-79

Sex *
 Male Female

Race *
 White African American Other

Systolic Blood Pressure (mm Hg) *
180
Value must be between 90-200

Diastolic Blood Pressure (mm Hg) ○
100
Value must be between 60-130

Total Cholesterol (mg/dL) *
320
Value must be between 130 - 320

HDL Cholesterol (mg/dL) *
34
Value must be between 20 - 100

LDL Cholesterol (mg/dL) ⓘ ○
180
Value must be between 30-300

History of Diabetes? *
 Yes No

Smoker? ⓘ *
 Current ⓘ Former ⓘ Never ⓘ

On Hypertension Treatment? *
 Yes No

On a Statin? ⓘ ○
 Yes No

On Aspirin Therapy? ⓘ ○
 Yes No

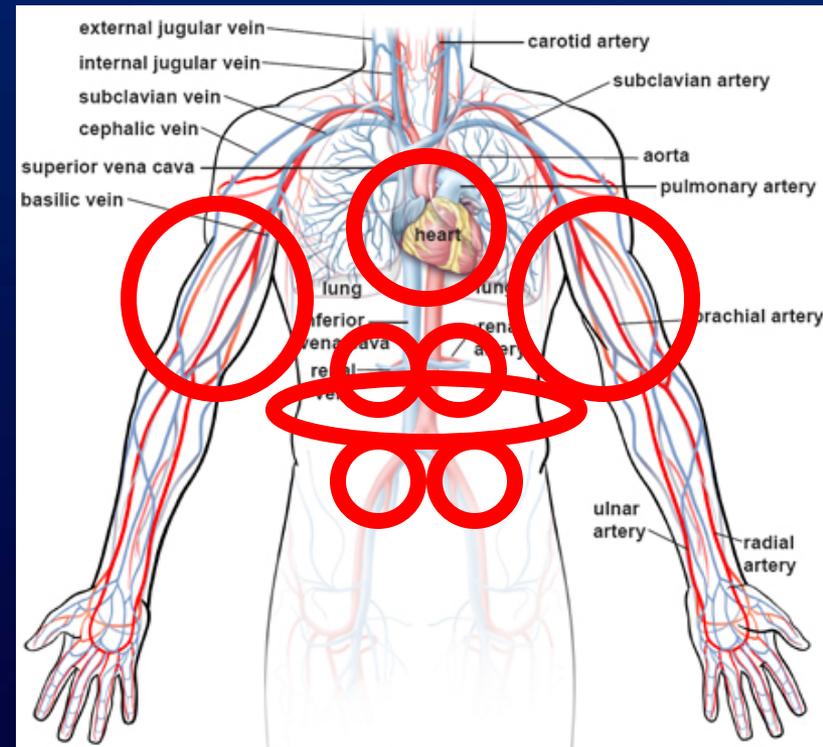
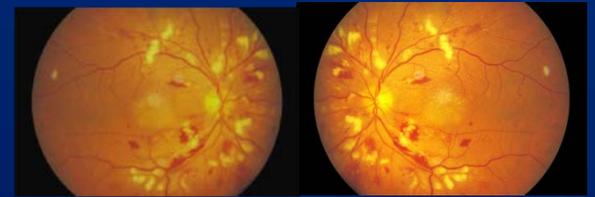
HTN : Ajustements informels des risques

- Maladie de l'artère coronaire
- Maladie artérielle périphérique
- Maladie cérébrovasculaire
- Maladie rénale chronique
- Diabète sucré
- Apnée obstructive du sommeil
- Prééclampsie
- Mode de vie sédentaire
- Histoire de famille



Évaluation HTN : examen physique

- Prendre la TA dans les deux bras
- Examen fundoscopique
- IMC et tour de taille
- Cœur
- Vaisseaux



Évaluation HTN : tests

- **Urée, créatinine et électrolytes**
- **Analyse d'urine**
 - **Avec l'albumine urinaire, la créatinine urinaire pour certains**
- **Glycémie à jeun**
- **Glycohémostoglobine**
- **Profil de cholestérol à jeun**
- **Hématocrite [formule sanguine complète]**
- **Électrocardiogramme**
- **Hormone stimulant la thyroïde**
- **Examen des médicaments**

Hypertension : pourquoi ces tests ?

- ECG : HVG ? IM précédent ?
- Formule sanguine complète : polyglobulie ?
- PMB (U&E): CKD? HypoK + ? HyperCa²⁺ + ?)
- HST (hypothyroïde : HTN diastolique, habituellement)
- Profil de cholestérol (ajustement du risque)
- Albumine urinaire (hématurie, sédiment urinaire « actif »),
- Albumine urinaire : créatinine [risque de maladie rénale progressive, informer sur l'utilisation de certains médicaments]

Traiter l'hypertension

Choisissez qui et quand traiter

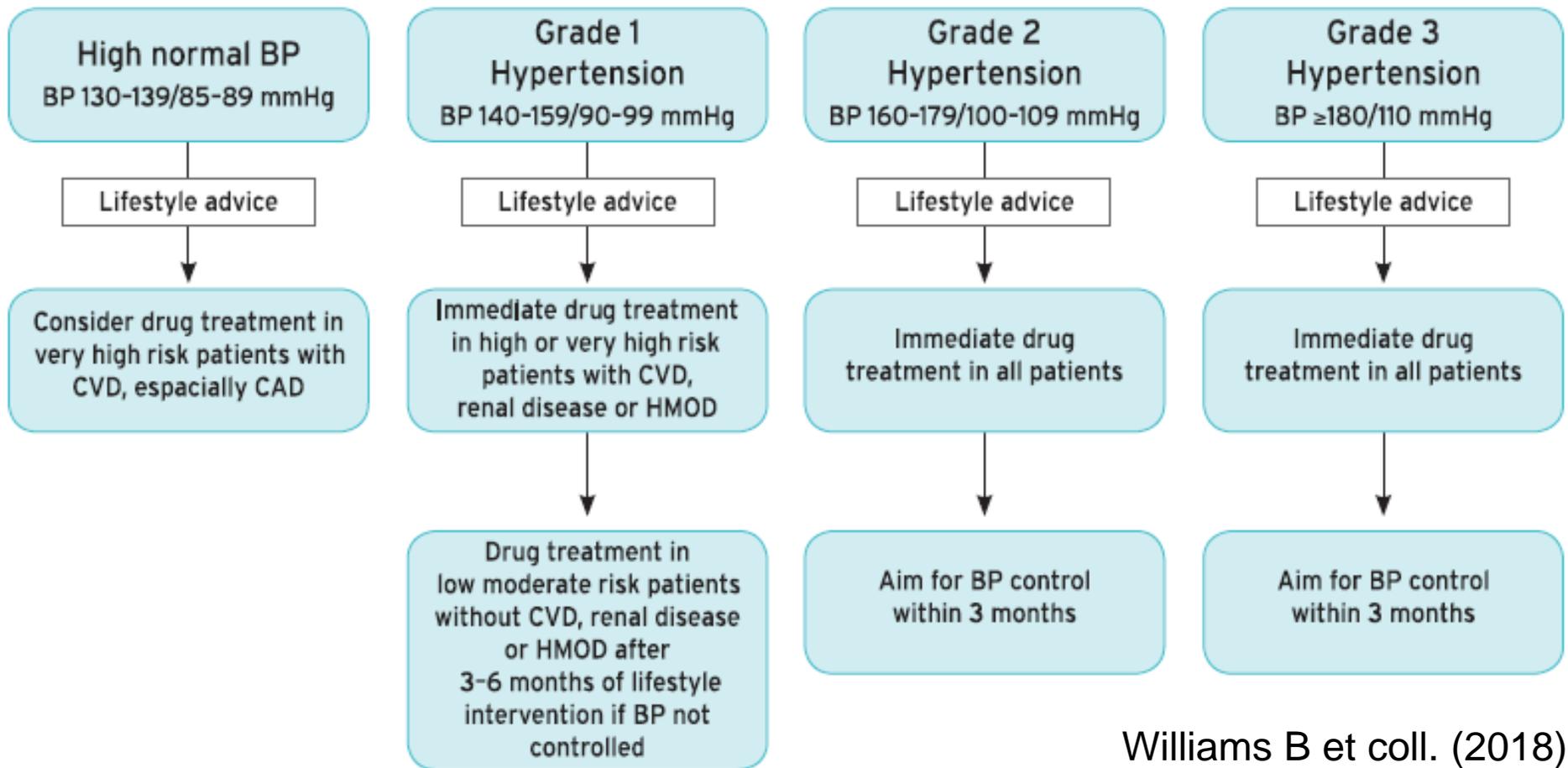
Conseils sur les modifications efficaces du mode de vie

Sélectionnez le [s] médicament [s] en fonction des comorbidités

Définir la cible du traitement

Résoudre les problèmes de réponses au traitement sous-optimales

Traitement de HTN : qui, quand et comment ?



- TA 120-129 / <80 : conseils de mode de vie

HTN : Cibles du traitement

- Premier objectif : $< 140/90$ mm Hg
- Une fois atteint : essayez encore mieux, si c'est toléré !
- Objectif optimal : TAS <130 mm Hg et
- TAD <80 mm Hg
 - Si les médicaments pour TA commencent à causer des symptômes orthostatiques qui limitent l'activité, atteindre l'objectif optimal peut ne pas être possible



HTN Treatment: How About Pregnancy?

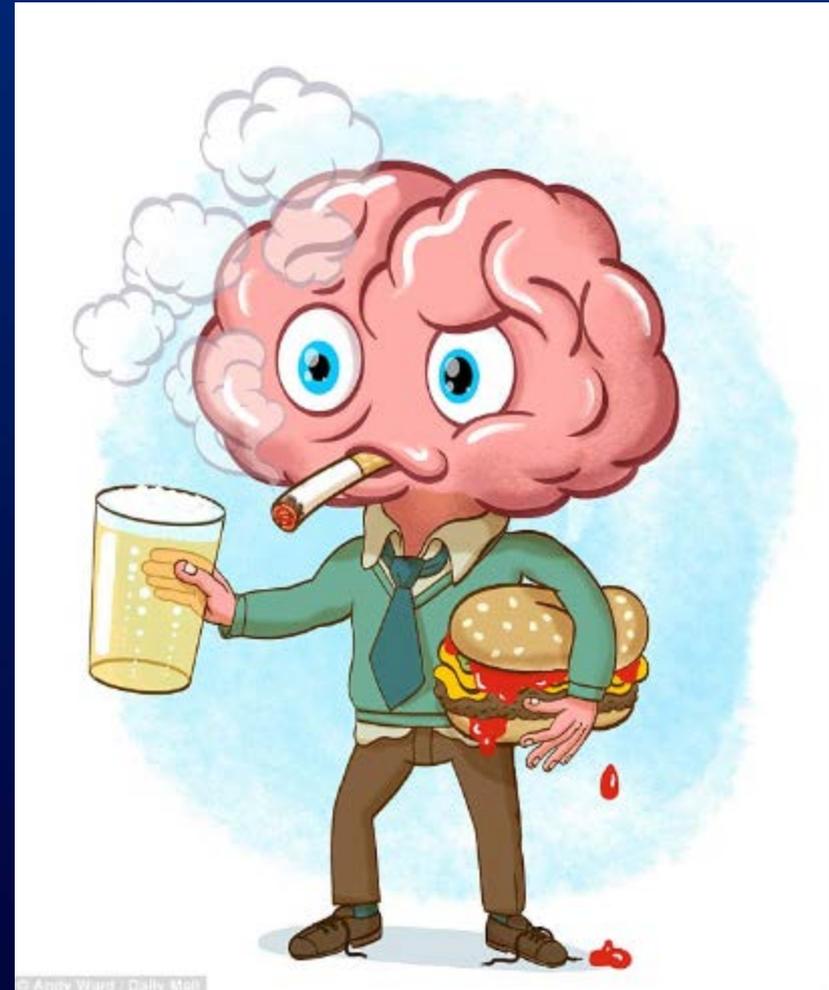
- **Toutes les femmes avec TA \geq 150/95 mm Hg ;**
- **Hypertension gestationnelle TA $>$ 140/90**
- **HTN préexistante + HTN gestationnelle $>$ 140/90**
- **Remarque : essentiellement basé sur l'opinion**
- **Probablement sans danger : labétalol, méthyldopa, hydralazine, nifédipine**
Williams B et coll. (2018)
- **À éviter : les inhibiteurs de l'ECA [par exemple le lisinopril], les BRA [par exemple le losartan], les antagonistes des récepteurs des minéralo-corticoïdes [par exemple la spironolactone]**

Traitement HTN : considérez d'abord les médicaments à problèmes

- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Pilules contraceptives orales combinées
 - Si HTN gênant et après avoir pesé les risques/avantages pour arrêter les pilules COC
- Traitement hormonal de la ménopause

HTN : Ensuite, modifications du mode de vie

- Modération avec l'alcool
- Sevrage tabagique
- Limitation du sel
- Régime « DASH »
- Obtention du poids corporel idéal
- Activité physique régulière



HTN : Modifications du mode de vie

- Arrêter de fumer !

Weight loss

- Expect ~1 mmHg for every 1-kg reduction in body weight
- Impact on SBP in HTN: -5 mmHg
- Impact on SBP in normotension: -2/3 mmHg

Healthy diet

- Fruits, vegetables, whole grains, and low-fat dairy products; reduced total and saturated fat and salt (e.g., DASH diet)
- Impact on SBP in HTN: -11 mmHg
- Impact on SBP in normotension: -3 mmHg

↓ Na intake

- Optimal goal is <1,500 mg/d (~3 grams of salt) but aim for at least 1000 mg/d reduction in most adults
- Impact on SBP in HTN: -5/6 mmHg
- Impact on SBP in normotension: -2/3 mmHg

↑ K intake

- Aim for 3,500-5,000 mg/d (40-60 meq), preferably by consuming a potassium-rich diet
- Impact on SBP in HTN: -4/5 mmHg
- Impact on SBP in normotension: -2 mmHg

HTN : Régime « DASH »

The DASH Diet for Healthy Blood Pressure

Follow these DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) guidelines for a healthier, more balanced diet



 **OhioHealth**
Discover how the DASH Diet can help you manage your blood pressure at blog.ohiohealth.com

HTN : Modifications du mode de vie

• Arrêter de fumer !

Aerobic exercise

- 90-150 min/week, 65-75% HR reserve
- Impact on SBP in HTN: -5/8 mmHg
- Impact on SBP in normotension: -2/4 mmHg

Dynamic resistance

- 90-150 min/week; 50-80% 1 rep max
- Impact on SBP in HTN: -4 mmHg
- Impact on SBP in normotension: -2 mmHg

Isometric resistance

- 4x2 min (hand grip), 1 min rest between exercises; 30-40% max voluntary contraction; 3 sessions/week, 8-10/week
- Impact on SBP in HTN: -5 mmHg
- Impact on SBP in normotension: -4 mmHg

Moderate alcohol intake

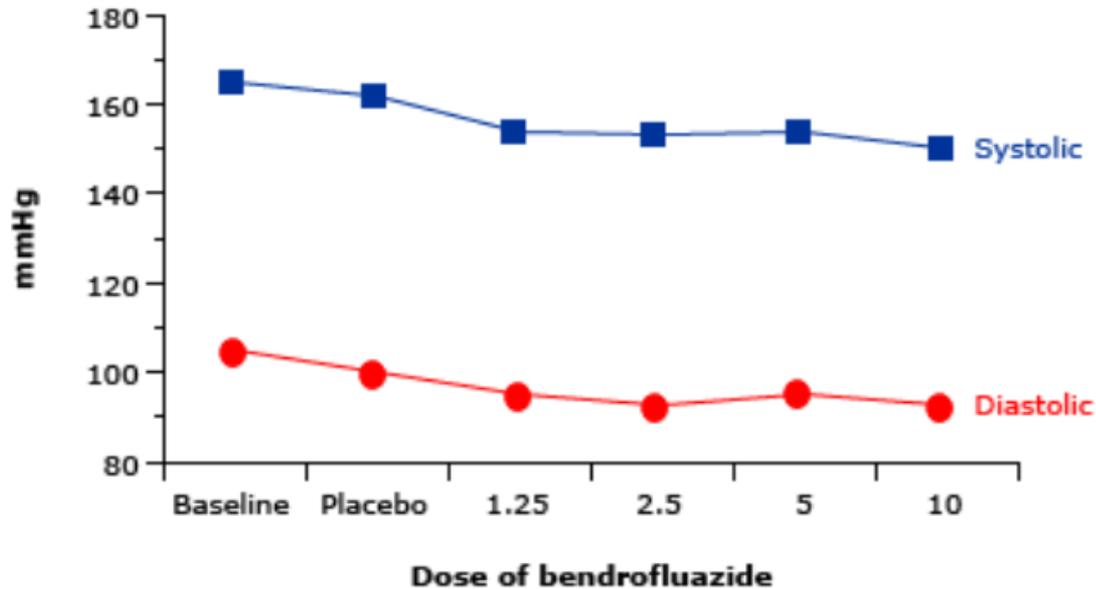
- Men: Reduce to ≤ 2 drinks * daily
- Women: Reduce to ≤ 1 drink * daily
- Impact on SBP in HTN: -4 mmHg
- Impact on SBP in normotension: -3 mmHg

*In the United States, 1 "standard" drink is typically found in 12 oz of regular beer (usually about 5% alcohol), 5 oz of wine (usually about 12% alcohol), and 1.5 oz of distilled spirits (usually about 40% alcohol).

HTN : thérapie combinée précoce

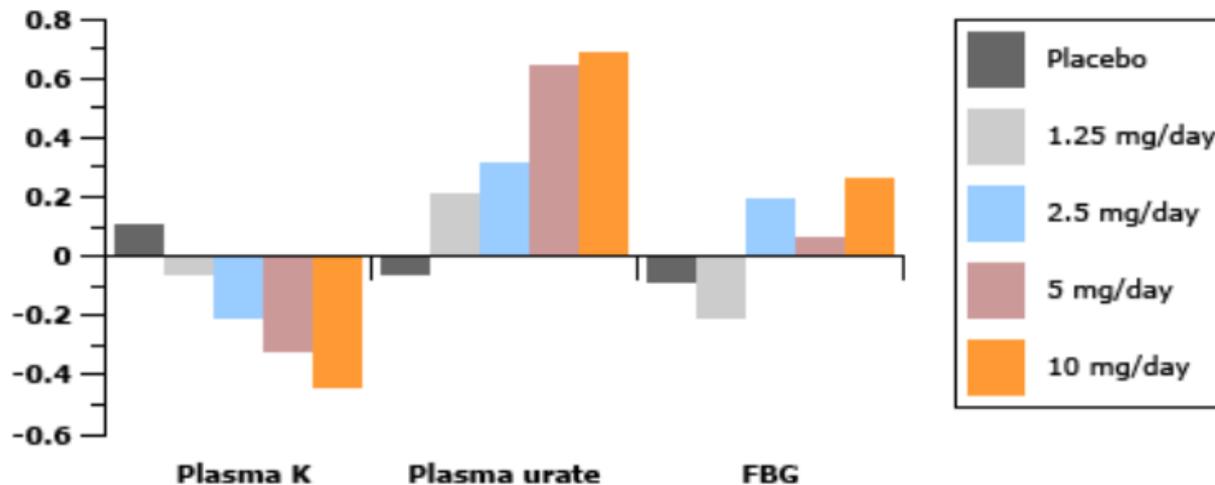
- **La thérapie combinée précoce a du sens**
 - **Peut atténuer les effets secondaires**
 - **Empêche l'inertie du fournisseur ou du patient**
 - **Contrôle HTN plus rapide**
 - **Les combinaisons en une pilule peuvent être utilisées pour commodité**
 - **Recommandation précoce de la SEC/SEH**
 - **Ne pas combiner les mauvaises choses [par exemple ECA+ BRA]**
 - **Faire attention avec les personnes fragiles**

Antihypertensive dose response to thiazide therapy



Les effets du traitement atteignent vite un plateau...

Dose dependence of thiazide-induced side effects



... Mais les effets secondaires augmentent avec chaque augmentation de la dose par incrément

Mann JFE. « Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension. » In : UpToDate, Bakris GL and White WB, Waltham, MA, 2020.

HTN : options de pharmacothérapie efficaces

- **Bloqueur des canaux calcium [BCC] de la dihydropiridine**
 - par exemple amlodipine, nifédipine
- **Diurétique**
 - par exemple chlorthalidone, indapamide, hydrochlorothiazide
- **Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA]**
 - par exemple, lisinopril, périndopril, énalapril
- **Bloqueur des récepteurs de l'angiotensine [BRA]**
 - par exemple, losartan, valsartan

HTN : un mot sur les β -bloquants

- Pas particulièrement efficace pour l'hypertension
- Utiliser dans le cadre d'une combinaison, lorsque cela est indiqué :
 - La cardiopathie ischémique
 - Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite
 - Carvédilol, succinate de métoprolol , bisoprolol
 - Fibrillation auriculaire

HTN : prescription sage

- **Maladie rénale chronique, albuminurie [même modérément augmentée à > 30 mg/jour]**
 - **Envisagez un inhibiteur de l'ECA ou un BRA**
- **Le patient est noir**
 - **Diurétique ou BCC, meilleur qu'un inhibiteur de l'ECA ou un BRA**
- **Le patient a une angine malgré un β -bloquant : BCC**
- **Réduction des AVC : ECA + BCC > ECA + diurétique**
- **α -bloquants liés à un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque**
- **Ne pas combiner ECA et BRA !**

HTN : absence de réponse au traitement

- Inertie du médecin
- Thérapie combinée insuffisante
- Complexité du traitement
- Adhésion du patient
- Causes secondaires



- 90 à 95 % des patients peuvent atteindre l'objectif

HTN : hypertension résistante

- TA > objectif sur ≥ 3 médicaments [y compris les diurétiques]
- 1. Exclut la non-adhésion, l'iattrogénèse
- 2. Considérer causes secondaires [5 à 10 % de HTN]
- 3. Ajouter de la spironolactone, 25-50 mg une fois par jour

ou

- Ajouter du bisoprolol ou du nitrate/hydralazine
- 4. Se référer à un interniste ou à un spécialiste
 - Stratégies Rx avancées : changer de diurétique

Hypertension : HTN secondaire

- À suspecter si
 - Âge < 30 ans au début
 - HTN diastolique après 65 ans
 - Apparition brutale ou aggravation brutale de l'HTN précédemment contrôlée
 - Résistance aux médicaments
 - Caractéristiques cliniques suggestives
 - Dommages disproportionnés aux organes cibles
 - Hypokaliémie

Hypertension : HTN rénovasculaire

- Pour la plupart, la thérapie médicale équivaut au bénéfice des procédures invasives
 - Par conséquent, pour la plupart, aucune évaluation n'est nécessaire
- Pour les jeunes suspects de fièvre aphteuse, on peut envisager une imagerie de l'artère rénale

Hypertension : aldostéronisme

- Première étape : rapport d'activité aldostérone plasmatique : rénine plasmatique
 - Rapport très élevé = suggestif
- Deuxième étape : test de suppression de la solution saline
- Troisième étape : imagerie + prélèvement veineux surrénalien
 - Unilatéral : surrénalectomie ?
 - Bilatéral [hyperplasie] : thérapie médicale

Prévenir les complications

Prévenir et traiter les complications et les comorbidités

Atténuer les effets indésirables des médicaments

HTN : Prévention des Complications

- **Dépistage annuel**
 - Urée, créatinine et électrolytes
 - Analyse d'urine [protéines urinaires : créatinine pour certains]
 - Glycohémostoglobine
 - Profil du cholestérol à jeun
 - Hématocrite [formule sanguine complète]
- **Statine**
 - Diabète
 - maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou risque élevé de celle-ci
- **Aspirine**
 - Maladie coronarienne ou cérébro-vasculaire

Table 20 Compelling and possible contraindications to the use of specific antihypertensive drugs

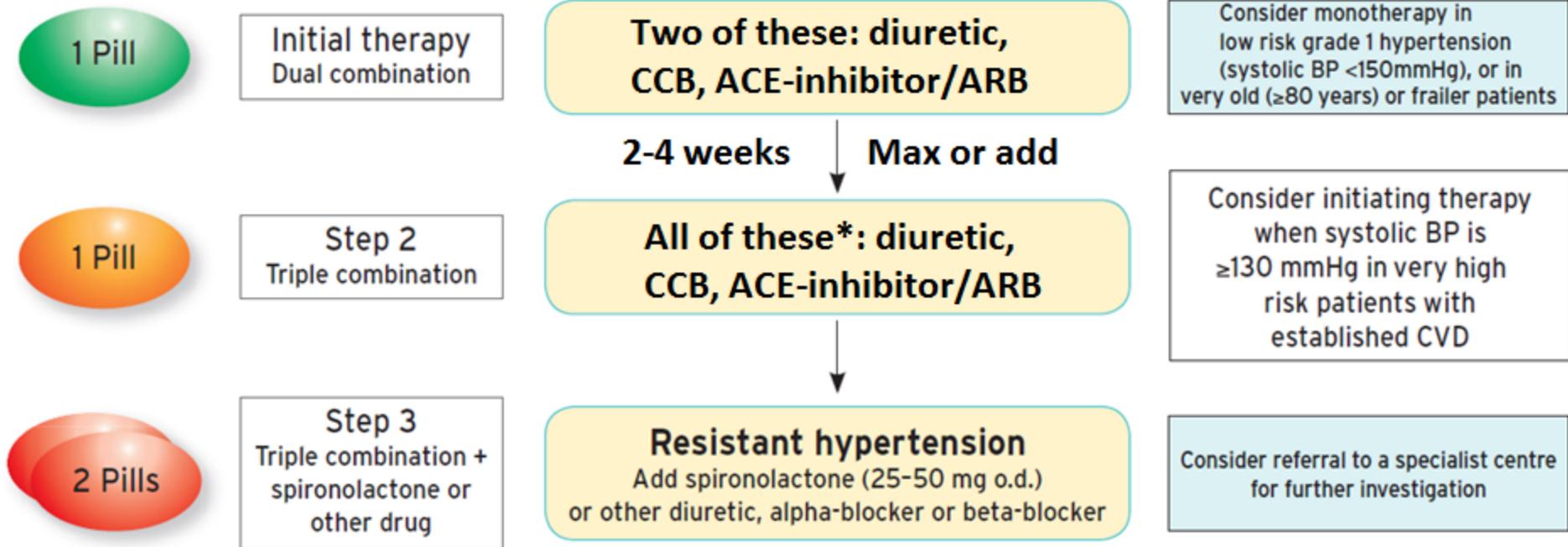
Drug	Contraindications	
	Compelling	Possible
Diuretics (thiazides/thiazide-like, e.g. chlorthalidone and indapamide)	<ul style="list-style-type: none"> ● Gout 	<ul style="list-style-type: none"> ● Metabolic syndrome ● Glucose intolerance ● Pregnancy ● Hypercalcaemia ● Hypokalaemia
Beta-blockers	<ul style="list-style-type: none"> ● Asthma ● Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block ● Bradycardia (heart rate <60 beats per min) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Metabolic syndrome ● Glucose intolerance ● Athletes and physically active patients
Calcium antagonists (dihydropyridines)		<ul style="list-style-type: none"> ● Tachyarrhythmia ● Heart failure (HFrEF, class III or IV) ● Pre-existing severe leg oedema
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> ● Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block ● Severe LV dysfunction (LV ejection fraction <40%) ● Bradycardia (heart rate <60 beats per min) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Constipation
ACE inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> ● Pregnancy ● Previous angioneurotic oedema ● Hyperkalaemia (potassium >5.5 mmol/L) ● Bilateral renal artery stenosis 	<ul style="list-style-type: none"> ● Women of child-bearing potential without reliable contraception
ARBs	<ul style="list-style-type: none"> ● Pregnancy ● Hyperkalaemia (potassium >5.5 mmol/L) ● Bilateral renal artery stenosis 	<ul style="list-style-type: none"> ● Women of child-bearing potential without reliable contraception

Résumé

Résumé : évaluation HTN

- **Urée, créatinine et électrolytes**
- **Analyse d'urine [albumine urinaire : créatinine pour certains]**
- **Glycémie à jeun**
- **Glycohémostoglobine**
- **Profil de cholestérol à jeun**
- **Hématocrite [formule sanguine complète]**
- **Électrocardiogramme**
- **Hormone stimulant la thyroïde**
- **Examen des médicaments**

Résumé : Traitement HTN, objectif < 130/80



Lifestyle modifications for all with BP > 120/80: smoking cessation, weight loss if overweight, healthy diet such as DASH diet, sodium restriction, aerobic exercise, reduce alcohol consumption if more than moderate

Beta-blockers

Consider beta-blockers at any treatment step, when there is a specific indication for their use, e.g. heart failure, angina, post-MI, atrial fibrillation, or younger women with, or planning, pregnancy

A reduction in eGFR and rise in serum creatinine is expected in patients with CKD^a who receive BP-lowering therapy, especially in those treated with an ACEi or ARB but a rise in serum creatinine of >30% should prompt evaluation of the patient for possible renovascular disease.

Table 20 Compelling and possible contraindications to the use of specific antihypertensive drugs

Drug	Contraindications	
	Compelling	Possible
Diuretics (thiazides/thiazide-like, e.g. chlorthalidone and indapamide)	<ul style="list-style-type: none"> ● Gout 	<ul style="list-style-type: none"> ● Metabolic syndrome ● Glucose intolerance ● Pregnancy ● Hypercalcaemia ● Hypokalaemia
Beta-blockers	<ul style="list-style-type: none"> ● Asthma ● Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block ● Bradycardia (heart rate <60 beats per min) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Metabolic syndrome ● Glucose intolerance ● Athletes and physically active patients
Calcium antagonists (dihydropyridines)		<ul style="list-style-type: none"> ● Tachyarrhythmia ● Heart failure (HFrEF, class III or IV) ● Pre-existing severe leg oedema
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> ● Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block ● Severe LV dysfunction (LV ejection fraction <40%) ● Bradycardia (heart rate <60 beats per min) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Constipation
ACE inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> ● Pregnancy ● Previous angioneurotic oedema ● Hyperkalaemia (potassium >5.5 mmol/L) ● Bilateral renal artery stenosis 	<ul style="list-style-type: none"> ● Women of child-bearing potential without reliable contraception
ARBs	<ul style="list-style-type: none"> ● Pregnancy ● Hyperkalaemia (potassium >5.5 mmol/L) ● Bilateral renal artery stenosis 	<ul style="list-style-type: none"> ● Women of child-bearing potential without reliable contraception

Références

- Ettehad D et coll. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* : 387 ; 10022. pp 957-967.
- Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et coll. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017 ; 2[7] : 775-781. doi:10.1001/jamacardio. 2017.1421
- Williams B et coll. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal*: 39, 3021-3104
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et coll. 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 : Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Hypertension*. 2018 Jun ; 71[6] : e136-e139] [published correction appears in *Hypertension*. 2018 Sept. ; 72[3] : e33]. *Hypertension*. 2018 ; 71[6] : 1269-1324. doi:10.1161/HYP.000000000000066
- Mann JFE. « Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension. » In : UpToDate, Bakris GL and White WB, Waltham, MA, 2020.