

# Linee guida Linee guida 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa

## A cura del Comitato per la stesura delle Linee Guida della Società Europea di Ipertensione Arteriosa (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC)

### *Autori/Membri della Task Force*

Giuseppe Mancia, Co-Chairperson (Italia), Guy De Backer, Co-Chairperson (Belgio), Anna Dominiczak (UK), Renata Cifkova (Repubblica Ceca), Robert Fagard (Belgio), Giuseppe Germanò (Italia), Guido Grassi (Italia), Anthony M. Heagerty (UK), Sverre E. Kjeldsen (Norvegia), Stephane Laurent (Francia), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Luis Ruilope (Spagna), Andrzej Rynkiewicz (Polonia), Roland E. Schmieder (Germania), Harry A.J. Struijker Boudier (Olanda), Alberto Zanchetti (Italia)

### *Comitato ESC per la stesura delle Linee Guida Pratiche*

Alec Vahanian, Chairperson (Francia), John Camm (UK), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Francia), Kenneth Dickstein (Norvegia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Irene Hellemans (Norvegia), Steen Dalby Kristensen (Danimarca), Keith McGregor (Francia), Udo Sechtem (Germania), Sigmund Silber (Germania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (Repubblica Ceca), José Luis Zamorano (Spagna)

### *Comitato Scientifico ESH*

Sverre E. Kjeldsen, Presidente (Norvegia), Serap Erdine, Vice-Presidente (Turchia), Krzysztof Narkiewicz, Segretario (Polonia), Wolfgang Kiowski, Tesoriere (Svizzera), Enrico Agabiti-Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Renata Cifkova (Repubblica Ceca), Anna Dominiczak (UK), Robert Fagard (Belgio), Anthony M. Heagerty (UK), Stephane Laurent (Francia), Lars H. Lindholm (Svezia), Giuseppe Mancia (Italia), Athanasios Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Svezia), Josep Redon (Spagna), Roland E. Schmieder (Germania), Harry A.J. Struijker Boudier (Olanda), Margus Viigimaa (Estonia)

### *Reviewers*

Gerasimos Filippatos (CPG Coordinatore del Comitato di Revisione) (Grecia), Stamatis Adamopoulos (Grecia), Enrico Agabiti-Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Vicente Bertomeu (Spagna), Denis Clement (Belgio), Serap Erdine (Turchia), Csaba Farsang (Ungheria), Dan Gaita (Romania), Wolfgang Kiowski (Svizzera), Gregory Lip (UK), Jean-Michel Mallion (Francia), Athanasios J. Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Svezia), Eoin O'Brien (Irlanda), Piotr Ponikowski (Polonia), Josep Redon (Spagna), Frank Ruschitzka (Svizzera), Juan Tamargo (Spagna), Pieter van Zwieten (Olanda), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Svizzera), Bryan Williams (UK), José Luis Zamorano (Spagna)

Tradotto da 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). Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.

Le affiliazioni dei membri della Task Force sono elencate nell'Appendice. Le informazioni riguardanti il potenziale conflitto di interesse sono disponibili sui siti web delle due Società.

#### *Per la corrispondenza:*

Prof. Giuseppe Mancia  
Clinica Medica  
Ospedale San Gerardo  
Università  
Milano-Bicocca  
Via Pergolesi, 33  
20052 Monza (MI)  
E-mail:  
Giuseppe.mancia@unimib.it

#### *Prof. Guy De Backer*

Department of  
Public Health  
University Hospital  
De Pintelaan, 185  
9000 Ghent  
Belgio  
E-mail:  
Guy.DeBacker@ugent.be

(G Ital Cardiol 2007; 8 (7): 389-479)

1. Introduzione e scopi .....	391	2.1 Pressione sistolica versus diastolica e pulsatoria .....	392
2. Definizione e classificazione dell'ipertensione .....	391	2.2 Classificazione dell'ipertensione ..	392
		2.3 Rischio cardiovascolare globale....	393

2.3.1 Definizione operativa.....	393	5.2 Obiettivi del trattamento.....	419
2.3.2 Valutazione .....	393	5.2.1 Obiettivi pressori nella popolazione generale .....	420
2.3.3 Limiti dell'approccio .....	396	5.2.2 Obiettivi pressori nei diabetici e nei pazienti a rischio elevato o molto elevato .....	420
3. Valutazione diagnostica.....	397	5.2.3 Obiettivi della pressione domiciliare e ambulatoria .....	421
3.1 Misurazione della pressione arteriosa .....	398	5.2.4 Conclusioni .....	421
3.1.1 Pressione clinica o sfigmomanometrica .....	398	5.3 Rapporto costo/beneficio del trattamento antipertensivo.....	422
3.1.2 Pressione ambulatoria delle 24 h .....	398	6. Strategie terapeutiche .....	422
3.1.3 Pressione domiciliare.....	400	6.1 Modifiche dello stile di vita.....	422
3.1.4 Ipertensione clinica isolata o da "camice bianco" .....	400	6.1.1 Abolizione del fumo .....	423
3.1.5 Ipertensione ambulatoria isolata o ipertensione "mascherata" .....	401	6.1.2 Moderato consumo di bevande alcoliche .....	423
3.1.6 Risposte pressorie all'esercizio fisico o a "stressors" di laboratorio.....	401	6.1.3 Riduzione dell'apporto di sodio con la dieta .....	423
3.1.7 Pressione centrale .....	402	6.1.4 Altri interventi dietetici.....	424
3.2 Anamnesi familiare e clinica .....	402	6.1.5 Calo ponderale.....	424
3.3 Esame obiettivo .....	403	6.1.6 Esercizio fisico.....	424
3.4 Esami di laboratorio .....	403	6.2 Trattamento farmacologico.....	425
3.5 Analisi genetica .....	404	6.2.1 Scelta del farmaco antipertensivo.....	425
3.6 Valutazione del danno d'organo....	404	6.2.2 Monoterapia.....	427
3.6.1 Cuore .....	405	6.2.3 Terapia di associazione .....	428
3.6.2 Vasi arteriosi .....	406	7. Interventi terapeutici in specifiche condizioni cliniche .....	430
3.6.3 Rene .....	407	7.1 Il paziente anziano .....	430
3.6.4 Fundus oculi .....	408	7.2 Diabete mellito .....	431
3.6.5 Encefalo .....	408	7.3 Patologie cerebrovascolari.....	433
4. Benefici del trattamento: le evidenze scientifiche .....	408	7.3.1 Ictus cerebrale e attacchi ischemici transitori .....	433
4.1 Introduzione.....	408	7.3.2 Disfunzione cognitiva e demenza .....	434
4.2 Trial finalizzati a paragonare gli effetti del trattamento farmacologico attivo versus placebo sugli eventi.....	409	7.4 Malattia coronarica e scompenso cardiaco.....	434
4.3 Trial finalizzati a paragonare endpoint pressori più o meno rigorosi	410	7.5 Fibrillazione atriale.....	435
4.4 Trial finalizzati a paragonare gli effetti di differenti schemi terapeutici .....	410	7.6 Nefropatia non diabetica.....	436
4.4.1 Calcioantagonisti versus diuretici tiazidici e betabloccanti.....	411	7.7 L'ipertensione nella donna.....	436
4.4.2 ACE-inibitori versus diuretici tiazidici e betabloccanti	411	7.7.1 Contraccettivi orali .....	436
4.4.3 ACE-inibitori versus calcioantagonisti.....	411	7.7.2 Terapia ormonale sostitutiva .....	437
4.4.4 Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II versus altri farmaci .....	411	7.7.3 L'ipertensione in gravidanza	438
4.4.5 Betabloccanti .....	412	7.8 La sindrome metabolica.....	439
4.4.6 Conclusioni .....	412	7.9 Ipertensione resistente al trattamento .....	441
4.5 Trial randomizzati basati su endpoint intermedi.....	413	7.10 Emergenze ipertensive .....	442
4.5.1 Cuore .....	413	7.11 Ipertensione maligna .....	443
4.5.2 Vasi e processo aterogeno...	415	8. Trattamento dei fattori di rischio associati.....	443
4.5.3 Encefalo e funzione cognitiva .....	415	8.1 Terapia ipolipemizzante.....	443
4.5.4 Funzione renale.....	416	8.2 Terapia antiaggregante.....	444
4.5.5 Diabete di nuovo riscontro ..	417	8.3 Controllo dei valori glicemici.....	445
5. Approccio terapeutico .....	418	9. Diagnostica e trattamento delle forme secondarie di ipertensione .....	445
5.1 Quando iniziare il trattamento antipertensivo.....	418	9.1 Ipertensione nefroparenchimale ..	445
	418	9.2 Ipertensione nefrovascolare .....	446
	418	9.3 Feocromocitoma .....	446
		9.4 Iperaldosteronismo primario.....	447
		9.5 Sindrome di Cushing .....	448
		9.6 Sindrome delle apnee ostruttive notturne .....	448

9.7 Coartazione dell'aorta.....	448	tra le raccomandazioni degli esperti e l'insufficiente controllo pressorio nella pratica clinica.....	450
9.8 Ipertensione indotta da farmaci ...	449		
10. Follow-up .....	449	Appendice .....	451
11. Come mettere in pratica le Linee Guida nel tentativo di ridurre il divario		Bibliografia .....	451

## 1. Introduzione e scopi

Per molti anni la Società Europea di Ipertensione Arteriosa (ESH) e la Società Europea di Cardiologia (ESC) non hanno pubblicato proprie Linee Guida sulla diagnosi e sul trattamento dell'ipertensione arteriosa, decidendo di adottare, anche per l'Europa, quelle preparate dal Comitato congiunto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e della Società Internazionale di Ipertensione Arteriosa (ISH)<sup>1,2</sup>. Nel 2003 sono state redatte le prime Linee Guida ESH/ESC<sup>3</sup> per ovviare al fatto che le Linee Guida OMS/ISH non erano state specificatamente redatte per l'Europa ma piuttosto per un vasto ed eterogeneo numero di Paesi che presentavano differenze sostanziali di organizzazione sanitaria e di risorse economiche. Nel nostro Continente, infatti, la disponibilità di un sistema sanitario ben organizzato spesso consente un iter diagnostico più approfondito del rischio cardiovascolare, una migliore valutazione del danno d'organo e una più ampia scelta terapeutica.

Le Linee Guida ESH/ESC<sup>3</sup> hanno avuto grande successo in ambito clinico e rappresentano il lavoro scientifico più citato nel corso degli ultimi 2 anni<sup>4</sup>. Tuttavia, l'accumularsi di nuove informazioni sulla diagnosi e sul trattamento dell'ipertensione ne ha reso necessario un aggiornamento.

Nella stesura di queste nuove Linee Guida il Comitato ha seguito l'iter già adottato per le precedenti Linee Guida del 2003, e cioè: 1) fornire informazioni validate e aggiornate; 2) valutare criticamente i dati disponibili e riassumere le raccomandazioni pratiche in una serie di Box<sup>5</sup>; 3) basare le proprie raccomandazioni sui risultati dei grandi studi clinici randomizzati, degli studi osservazionali e di altre fonti scientifiche; 4) riaffermare che le Linee Guida hanno una funzione educativa piuttosto che strettamente prescrittiva o coercitiva, che la gestione del paziente iperteso può differire a seconda delle sue caratteristiche cliniche, culturali e personali e che può essere necessario nella pratica impostare un trattamento diverso da quello raccomandato dalle Linee Guida; 5) evitare una rigida classificazione delle raccomandazioni basandole solo sulla solidità delle evidenze scientifiche disponibili<sup>6</sup>. Il Comitato per le Linee Guida ha riconosciuto che spesso 1) è difficile applicare nella pratica clinica le raccomandazioni delle Linee Guida, 2) solo alcune raccomandazioni terapeutiche possono essere seguite in pratica e 3) la solidità scientifica delle raccomandazioni dipende anche dal

modo in cui sono formulate e dal numero di studi clinici che le supportano. Tuttavia queste Linee Guida riconoscono l'importanza dei trial clinici randomizzati, degli studi osservazionali, delle metanalisi o delle reviews, citandone i risultati sia nel testo sia nella bibliografia.

I membri del Comitato per le Linee Guida ESH/ESC hanno contribuito alla preparazione di questo documento in maniera spontanea e autonoma, mettendo a disposizione la loro esperienza accademica e clinica e ricorrendo ad una valutazione obiettiva e critica di tutta la letteratura disponibile. Molti di essi hanno svolto e svolgono attività in collaborazione con industrie, strutture sanitarie pubbliche o private (attività di ricerca clinica, conferenze didattiche, consulenze), ma l'opinione generale è che tali attività non abbiano influenzato il loro giudizio. La migliore garanzia della loro indipendenza è la qualità del loro lavoro scientifico presente e passato. Tuttavia, per assicurare la massima trasparenza, i rapporti dei vari membri con le industrie farmaceutiche e le strutture sanitarie pubbliche o private, sono elencati sul sito web dell'ESH e dell'ESC ([www.eshonline.org](http://www.eshonline.org) e [www.escardio.org](http://www.escardio.org)). La stesura di queste Linee Guida è stata resa possibile grazie al contributo della Società Europea di Ipertensione Arteriosa e della Società Europea di Cardiologia.

## 2. Definizione e classificazione dell'ipertensione

Storicamente è stata attribuita una maggiore importanza alla pressione diastolica, rispetto alla pressione sistolica, come predittore del rischio cerebrovascolare e coronarico<sup>7</sup>. Anche le recenti Linee Guida del Joint National Committee (JNC) non considerano nella classificazione dell'ipertensione i valori di pressione arteriosa sistolica, escludendo i soggetti con ipertensione sistolica isolata<sup>8,9</sup>. Un'ulteriore conferma di questo approccio proviene dai risultati dei primi trial clinici randomizzati effettuati nel campo della terapia antipertensiva, che utilizzavano i valori di pressione diastolica come criterio di inclusione<sup>10</sup>. Esiste tuttavia un'ampia mole di studi osservazionali che hanno evidenziato una relazione continua e lineare tra pressione sistolica, pressione diastolica, morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>7,11</sup>. La correlazione tra pressione arteriosa sistolica e rischio di eventi cerebrovascolari è più ripida rispetto a quella re-

lativa alle complicanze coronariche, suggerendo il ruolo patogenetico prevalente della pressione sistolica nei confronti della patologia cerebrovascolare<sup>7</sup>. Tuttavia, nella maggior parte dei paesi europei il livello di rischio attribuibile – che rappresenta una stima dell'eccesso di rischio conseguente all'incremento pressorio – è più elevato per la malattia coronarica che per la patologia cerebrovascolare, come documentato dalla maggiore incidenza di coronaropatia in questi paesi<sup>12</sup>. Inoltre, sia i valori di pressione arteriosa sistolica sia quelli diastolici hanno mostrato una relazione diretta e indipendente con lo scompenso cardiaco, la vasculopatia periferica e gli stadi terminali dell'insufficienza renale<sup>13-16</sup>. Pertanto, l'ipertensione può essere considerata il principale fattore di rischio delle malattie cardiovascolari e delle patologie che comportano un incremento del rischio cardiovascolare. Queste considerazioni, e l'elevata prevalenza dell'ipertensione nella popolazione<sup>17-19</sup>, rendono ragione del fatto che lo stato ipertensivo costituisce nel mondo la prima causa di mortalità, secondo il report dell'OMS<sup>20</sup>.

### 2.1 Pressione sistolica versus diastolica e pulsatoria

Nel corso degli ultimi anni risultati di studi osservazionali condotti in individui anziani hanno evidenziato che i rapporti tra rischio cardiovascolare e pressione arteriosa sono complessi. Tale rischio è direttamente proporzionale alla pressione sistolica e, per ogni suo valore, inversamente proporzionale alla pressione diastolica<sup>21-23</sup>. In tal modo viene data particolare rilevanza, come fattore predittivo di eventi, alla pressione pulsatoria (sistolica meno diastolica)<sup>24-27</sup>. Il valore predittivo della pressione pulsatoria può variare a seconda delle caratteristiche degli individui. Nell'ambito della più ampia metanalisi di studi osservazionali sinora eseguita (61 studi di cui il 70% europei con il coinvolgimento di oltre 1 milione di pazienti senza patologia coronarica)<sup>11</sup>, i valori pressori sistolici e diastolici sono risultati predittivi della mortalità coronarica e cerebrovascolare in maniera più evidente rispetto alla pressione pulsatoria, specie nei soggetti di età <55 anni. Al contrario,

il ruolo predittivo della pressione pulsatoria si è reso manifesto nei pazienti ipertesi di mezza età<sup>24,25</sup> o anziani<sup>26,27</sup>, che presentavano fattori di rischio o comorbidità<sup>24-27</sup>.

Si deve ricordare che la pressione pulsatoria è una misura derivata che presenta i limiti e le imperfezioni delle due pressioni di origine. Inoltre, anche se sono stati sinora utilizzati valori di riferimento pari a 50 o 55 mmHg, non esiste a tutt'oggi una chiara soglia di normalità per la pressione pulsatoria. Come sarà discusso nella Sezione 3.1.7, la pressione pulsatoria centrale, che tiene conto del "fenomeno dell'amplificazione" del segnale pressorio tra distretti vascolari periferici e aorta, può rappresentare un indice più preciso e affidabile.

In pratica, per la classificazione dell'ipertensione e la valutazione del rischio (vedi Sezioni 2.2 e 2.3) si dovrebbe continuare a far riferimento ai valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica. Tale approccio dovrebbe essere utilizzato per la definizione dello stato ipertensivo e degli obiettivi terapeutici, in quanto è stato impiegato nei trial clinici randomizzati controllati condotti nell'ipertensione sisto-diastolica e sistolica isolata. Tuttavia la stima della pressione pulsatoria può essere d'aiuto nei pazienti anziani con ipertensione sistolica per identificare i soggetti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. In questi soggetti, infatti, il riscontro di una pressione pulsatoria elevata è un indice di alterata distensibilità arteriosa e quindi di danno d'organo<sup>28</sup> (vedi Sezione 3.6).

### 2.2 Classificazione dell'ipertensione

L'evidenza di una distribuzione unimodale della pressione arteriosa nella popolazione<sup>29</sup> e di una relazione continua tra rischio cardiovascolare e pressione arteriosa sino a valori sisto-diastolici rispettivamente pari a 115-110 e 75-70 mmHg<sup>7,11</sup> rende arbitraria ogni definizione e classificazione numerica dell'ipertensione. Tuttavia per ragioni pratiche e per favorire l'approccio diagnostico e terapeutico, si utilizzerà la classificazione dell'ipertensione proposta dalle Linee Guida ESH/ESC 2003 (Tabella 1), con le seguenti precisazioni:

**Tabella 1.** Definizione e classificazione dei valori di pressione arteriosa.

	Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		Pressione arteriosa diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Ipertensione di grado 1	140-159	e/o	90-99
Ipertensione di grado 2	160-179	e/o	100-109
Ipertensione di grado 3	≥180	e/o	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	e	<90

L'ipertensione sistolica isolata è suddivisa anch'essa in gradi 1, 2, 3 a seconda dell'entità dell'incremento pressorio sistolico nei range indicati, mentre i valori pressori diastolici rimangono per definizione <90 mmHg. I gradi 1, 2, 3 corrispondono alla classificazione di ipertensione lieve, moderata e grave. Questa terminologia è stata omessa per non creare problemi interpretativi con la quantificazione del rischio cardiovascolare globale.

1. quando i valori pressori sistolici e diastolici di un paziente si collocano in categorie diverse, si deve considerare la categoria più elevata sia per il calcolo del rischio cardiovascolare totale sia per decidere il trattamento farmacologico e per valutare l'efficacia del trattamento;
2. l'ipertensione sistolica isolata può anch'essa essere suddivisa in gradi (grado 1, 2 e 3), utilizzando gli stessi cut-off impiegati per la definizione dell'ipertensione arteriosa sisto-diastolica. È tuttavia da tenere in considerazione che la presenza di valori pressori particolarmente ridotti (ad esempio 60-70 mmHg) può costituire un fattore di rischio aggiuntivo;
3. il valore soglia per definire la presenza di ipertensione (e la necessità di iniziare un intervento terapeutico) deve essere flessibile e basarsi sul profilo di rischio cardiovascolare totale. Ad esempio, lo stesso valore pressorio può essere considerato da un lato come "troppo elevato" e meritevole di trattamento in presenza di un rischio cardiovascolare elevato oppure può risultare ancora "accettabile" (e quindi meritevole di controlli seriatati nel tempo) negli individui con un profilo di rischio cardiovascolare basso. Questi concetti verranno ulteriormente approfonditi nella Sezione relativa all'approccio terapeutico (Sezione 5).

Le Linee Guida redatte dal JNC 7 nel 2003<sup>30</sup> hanno unificato le due categorie di pressione arteriosa "normale" e "normale-alta" nella categoria definita "pre-ipertensione". Questa modifica si spiega considerando i risultati dello studio Framingham<sup>31,32</sup>, che hanno dimostrato che il rischio di sviluppare "ipertensione" è più elevato in questa categoria di pazienti rispetto agli individui con valori di pressione arteriosa <120/80 mmHg (pressione arteriosa "normale"), indipendentemente dall'età. Il Comitato per le Linee Guida ESH/ESC ha deciso di non seguire questo approccio per i seguenti motivi: 1) dal momento che anche nello studio Framingham il rischio di sviluppare uno stato ipertensivo è maggiore negli individui con livelli di pressione "normale-alta" (130-139/85-89 mmHg) rispetto a quelli con livelli pressori "normali" (120-129/80-84 mmHg)<sup>33</sup>, non c'è ragione di unificare le due categorie; 2) il termine "pre-ipertensione" può generare uno stato d'ansia nel paziente in quanto espressione di potenziale "malattia" e quindi foriero di inutili controlli medici<sup>34</sup>; 3) la categoria definita come "pre-ipertensione" non è omogenea poiché caratterizzata da individui che non necessitano di nessun intervento terapeutico (ad esempio soggetti anziani con pressione arteriosa pari a 120/80 mmHg) e da soggetti con un profilo di rischio elevato o molto elevato (ad esempio pazienti con un pregresso evento cerebrovascolare o con diabete) che necessitano di un trattamento farmacologico. Tale differenziazione rimane valida pur tenendo presente le raccomandazioni del JNC 7 del 2003 sulla necessità di applicare le modifiche dello stile di vita a

tutti i pazienti che rientrano nella categoria "pre-ipertensione"<sup>30</sup>.

Si potrebbe quindi proporre una classificazione della pressione arteriosa che non comprenda il termine "ipertensione". Tuttavia, per ragioni pratiche, il termine è stato mantenuto nella Tabella 1, tenendo presente che il vero valore soglia per definire lo stato ipertensivo deve essere considerato flessibile, potendo essere più alto o più basso a seconda del profilo di rischio totale di ciascun soggetto. Ulteriori approfondimenti su questo argomento verranno effettuati nella Sezione 2.3 e illustrati nella Figura 1.

### 2.3 Rischio cardiovascolare globale (Box 1)

#### 2.3.1 Definizione operativa

Per molti anni, le Linee Guida dell'ipertensione hanno considerato i valori pressori come la principale variabile per discriminare la necessità e il tipo di intervento terapeutico. Anche se questo approccio è stato mantenuto ancora nelle Linee Guida del JNC 7 2003<sup>30</sup>, le Linee Guida ESH/ESC 2003<sup>3</sup> avevano al contrario enfatizzato l'importanza di effettuare, nella diagnosi e nella gestione del paziente iperteso, una stratificazione del profilo di rischio cardiovascolare totale (o globale). Ciò perché solo una piccola quota di individui ipertesi presenta un incremento pressorio "isolato", mentre la stragrande maggioranza dei pazienti evidenzia anche altri fattori di rischio cardiovascolare<sup>35-39</sup>, con una stretta relazione tra severità dell'incremento pressorio ed entità delle alterazioni del metabolismo glico-lipidico<sup>40</sup>. Inoltre, quando presenti contemporaneamente, le alterazioni pressorie e metaboliche si potenziano a vicenda, con un impatto sul profilo di rischio cardiovascolare globale di tipo esponenziale e non puramente additivo<sup>35,41,42</sup>. Da ultimo, numerose evidenze hanno dimostrato che negli individui ad alto rischio, la soglia e gli obiettivi del trattamento antipertensivo, così come di altre strategie terapeutiche, sono diversi da quelli degli individui con profilo di rischio più basso<sup>3</sup>. Al fine di ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia antipertensiva si dovrebbero mettere in atto strategie terapeutiche basate sul profilo di rischio cardiovascolare globale del paziente<sup>43,44</sup>.

#### 2.3.2 Valutazione

Il calcolo del rischio cardiovascolare globale è semplice in alcuni sottogruppi di pazienti, e cioè nei soggetti con 1) pregressa diagnosi di malattia cardiovascolare, 2) diabete mellito di tipo 2, 3) diabete mellito di tipo 1 e 4) marcata alterazione di un solo fattore di rischio. In tutte queste condizioni il rischio cardiovascolare globale è elevato, richiedendo l'impiego di interventi terapeutici finalizzati ad una sua drastica riduzione. Tuttavia, molti individui non rientrano in nessuna delle categorie precedenti e la quantificazione del rischio richiede l'impiego di modelli di calcolo per modificare le strategie terapeutiche intraprese.

	Pressione arteriosa (mmHg)				
Altri fattori di rischio, danno d'organo o presenza di patologia concomitante	Normale PAS 120-129 o PAD 80-84	Normale-alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥180 o PAD ≥110
Nessun fattore di rischio aggiunto	Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato
1-2 fattori di rischio	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto molto elevato
≥3 fattori di rischio, SM, danno d'organo o diabete	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato
Malattia CV o renale	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato

Figura 1. Stratificazione del rischio cardiovascolare (CV) in quattro categorie. PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica; SM = sindrome metabolica. Basso, moderato, elevato, molto elevato si riferisce al rischio di eventi CV fatali e non fatali a 10 anni. Il termine "aggiunto" indica che nelle diverse categorie il rischio è superiore alla media. La linea tratteggiata indica che la definizione di ipertensione può essere flessibile, poiché dipende dal livello di rischio CV globale.

**Box 1**

**Enunciato: Rischio cardiovascolare globale**

- Nei pazienti ipertesi è frequente il riscontro di fattori di rischio metabolici e di danno d'organo subclinico.
- Tutti i pazienti ipertesi dovrebbero essere classificati non solo sulla base del grado di ipertensione arteriosa ma anche sulla base del profilo di rischio cardiovascolare globale, valutando la presenza dei fattori di rischio, di danno d'organo o di malattie concomitanti.
- Le scelte terapeutiche (quando iniziare il trattamento farmacologico; quali livelli pressori raggiungere e quale obiettivo pressorio perseguire; impiego di terapie di associazione; necessità di ricorrere all'uso di statine o di altri farmaci non antipertensivi) dipendono dal profilo di rischio cardiovascolare iniziale.
- Sono disponibili diverse classificazioni del rischio cardiovascolare globale, ciascuna caratterizzata da limiti e vantaggi. La categorizzazione del rischio aggiuntivo in basso, moderato, elevato e molto elevato ha il vantaggio di essere di semplice utilizzo e deve essere quindi raccomandata. Il termine "rischio aggiunto" si riferisce al rischio additivo rispetto alla media.
- Per rischio globale ci si riferisce al rischio assoluto di complicanze cardiovascolari a 10 anni. Poiché il rischio è influenzato dall'età del paziente, nei giovani può non risultare aumentato anche in presenza di valori pressori elevati associati ad altri fattori di rischio. Tuttavia, la mancata impostazione di un intervento terapeutico può condizionare negativamente le aspettative di vita. È quindi consigliabile, nei pazienti giovani, basare le decisioni terapeutiche sulla quantificazione del rischio relativo, cioè sull'incremento del rischio in relazione alla classe di rischio di appartenenza.

La valutazione del profilo di rischio può essere effettuata mediante complessi sistemi computerizzati, che calcolano la probabilità assoluta di sviluppare eventi cardiovascolari nell'arco dei 10 anni successivi. Alcune delle stime del rischio sono basate sui dati dello studio Framingham<sup>45</sup>, il cui database può essere applicato solo ad alcune popolazioni europee, data l'eterogeneità dell'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari nei diversi paesi<sup>12</sup>. Di recente, nell'ambito del progetto SCORE, sono state messe a punto tabelle per il calcolo del rischio applicabili ai diversi paesi europei, suddividendoli in due gruppi ad alto e basso rischio<sup>46</sup>. Le tabelle servono per calcolare il rischio di eventi cardiovascolari (e non solo coronarici) fatali nell'arco di 10 anni e possono essere applicate ai diversi paesi europei a patto che siano noti i rilievi statistici di mortalità e i dati di prevalenza dei principali fattori di rischio. Il modello SCORE è stato utilizzato anche nell'ambito del progetto HeartScore dell'ESC finalizzato alla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Ne è disponibile una versione online all'indirizzo web: [www.escardio.org](http://www.escardio.org).

Le Linee Guida ESH/ESC 2003<sup>3</sup> hanno classificato il rischio cardiovascolare globale sulla base dello schema proposto dalle Linee Guida OMS/ISH 1999<sup>2</sup>, includendo i soggetti con pressione arteriosa "normale" o "normale alta". Questa classificazione è stata mantenuta anche in queste Linee Guida (Figura 1). I termini di rischio "basso", "moderato", "elevato" e "molto elevato" sono utilizzati per indicare un rischio assoluto di morbilità e mortalità cardiovascolare a 10 anni, che

spesso coincide con il calcolo del rischio secondo le tabelle dello studio Framingham<sup>45</sup> o del modello SCORE<sup>46</sup>. Il termine “aggiunto” è stato utilizzato per sottolineare che in tutte le categorie il rischio relativo è più elevato rispetto al rischio medio. Anche se l'impiego di una classificazione per categorie può fornire dati meno precisi rispetto a quanto si può ottenere con l'uso di modelli matematici, l'approccio ha il vantaggio di essere di facile applicazione. Le Linee Guida OMS/ISH 2003<sup>47</sup> hanno ulteriormente semplificato questo schema unificando le due categorie di rischio “elevato” e “molto elevato” in quanto esse presentano le stesse modalità di intervento terapeutico. Nella stesura di queste Linee Guida si è tuttavia preferito mantenere distinte le due categorie di rischio “elevato” o “molto elevato”, differenziando gli interventi di prevenzione secondaria, e cioè l'approccio terapeutico ai pazienti con storia di

patologia cardiovascolare. Rispetto ai soggetti a rischio “elevato”, i pazienti a rischio “molto elevato” non solo presentano un rischio cardiovascolare maggiore, ma necessitano di schemi terapeutici più complessi per ridurre i livelli pressori anche quando essi sono nel range “normale-alto”. La linea tratteggiata presente nella Figura 1 evidenzia che la valutazione del rischio cardiovascolare globale può influenzare la stessa definizione di ipertensione, considerata come quella condizione clinica in cui la riduzione dei valori pressori indotta dalla terapia comporta più benefici che svantaggi<sup>48</sup>.

Nella Tabella 2 sono riportate le principali variabili prese in esame nella stratificazione del rischio. Esse includono, come già descritto nelle Linee Guida 2003<sup>3</sup>, i fattori di rischio tradizionali (demografici, antropometrici, familiarità per malattie cardiovascolari in giovane

**Tabella 2.** Fattori che influenzano la prognosi.

Fattori di rischio	Danno d'organo subclinico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressione sistolica e diastolica</li> <li>• Pressione pulsatoria (anziani)</li> <li>• Età (M &gt;55 anni; F &gt;65 anni)</li> <li>• Abitudine al fumo</li> <li>• Dislipidemia                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT &gt;5.0 mmol/l (190 mg/dl) o:</li> <li>- C-LDL &gt;3.0 mmol/l (115 mg/dl) o:</li> <li>- C-HDL: M &lt;1.0 mmol/l (40 mg/dl), F &lt;1.2 mmol/l (46 mg/dl) o:</li> <li>- TG &gt;1.7 mmol/l (150 mg/dl)</li> </ul> </li> <li>• Glicemia a digiuno 5.6-6.9 mmol/l (102-125 mg/dl)</li> <li>• Glicemia da carico alterata</li> <li>• Obesità addominale [circonferenza addominale &gt;102 cm (M), &gt;88 cm (F)]</li> <li>• Familiarità per malattie CV precoci (M età &lt;55 anni; F età &lt;65 anni)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidenza elettrocardiografica di IVS (Sokolow-Lyon &gt;38 mm; Cornell &gt;2440 mm*ms) o:</li> <li>• Evidenza elettrocardiografica di IVS<sup>§</sup> (IMVS M ≥125 g/m<sup>2</sup>, F ≥110 g/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Ispessimento della parete carotidea (IMI &gt;0.9 mm) o placche ateromasiche</li> <li>• Velocità dell'onda di polso carotidea-femorale &gt;12 m/s</li> <li>• Indice pressorio arti inferiori/arti superiori &lt;0.9</li> <li>• Lieve incremento della creatinina plasmatica:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>M: 115-133 μmol/l (1.3-1.5 mg/dl)</li> <li>F: 107-124 μmol/l (1.2-1.4 mg/dl)</li> </ul> </li> <li>• Riduzione del filtrato glomerulare<sup>§§</sup> (&lt;60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o della creatinina clearance<sup>§§§</sup> (&lt;60 ml/min)</li> <li>• Microalbuminuria 30-300 mg/24 h o rapporto albumina-creatinina: ≥22 (M) o ≥31 (F) mg/g di creatinina</li> </ul>
Diabete mellito	Malattie CV o renali conclamate
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicemia a digiuno ≥7.0 mmol/l (126 mg/dl) (ripetute valutazioni) o:</li> <li>• Glicemia postprandiale &gt;11.0 mmol/l (198 mg/dl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattie cerebrovascolari: ictus ischemico; emorragia cerebrale; attacco ischemico transitorio</li> <li>• Malattie cardiache: infarto del miocardio; angina; rivascolarizzazione coronarica; scompenso cardiaco</li> <li>• Malattie renali: nefropatia diabetica; insufficienza renale (creatinemia M &gt;133, F &gt;124 mmol/l); proteinuria (&gt;300 mg/24 h)</li> <li>• Vasculopatia periferica</li> <li>• Retinopatia avanzata: emorragie o essudati; papilledema</li> </ul>

*Nota:* La presenza di almeno 3 di questi 5 fattori di rischio obesità addominale, alterata glicemia a digiuno, PA ≥130/85 mmHg, basso C-HDL, elevati TG (come già descritto) fa porre diagnosi di sindrome metabolica

C = colesterolo; CT = colesterolemia totale; CV = cardiovascolari; F = femmina; IMI = ispessimento medio-intimale; IMVS = indice di massa ventricolare sinistra; IVS = ipertrofia ventricolare sinistra; M = maschio; PA = pressione arteriosa; TG = trigliceridi. § rischio massimale di IVS concentrica: incremento dell'IMVS con un rapporto spessore parietale/raggio ≥0.42; §§ formula MDRD; §§§ formula di Cockcroft-Gault.

età, livelli di pressione arteriosa, abitudine al fumo, profilo lipidico e glucidico), la presenza di danno d'organo, di diabete e di altre patologie. Alcuni aspetti innovativi delle Linee Guida meritano di essere ricordati:

1. Viene menzionata la sindrome metabolica perché tale patologia, più che un'entità autonoma, è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di più fattori di rischio oltre allo stato ipertensivo, elemento quest'ultimo che si riflette negativamente sul profilo di rischio cardiovascolare globale<sup>49</sup>.
2. In queste Linee Guida è stata data particolare importanza alla valutazione del danno d'organo, la cui presenza anche a livello subclinico incrementa notevolmente il rischio<sup>50</sup>. Una Sezione specifica delle Linee Guida (Sezione 3.6) è stata dedicata all'identificazione del danno d'organo subclinico e sono stati proposti valori soglia di riferimento per ciascuna variabile in esame.
3. È stato ampliato l'elenco dei marcatori di danno d'organo renale, che include il calcolo della creatinina clearance mediante la formula di Cockcroft-Gault<sup>51</sup> o la stima del tasso di filtrazione glomerulare mediante la formula MDRD<sup>52</sup>. L'inclusione di queste variabili nel suddetto elenco dipende dal fatto che esse sono dei marker affidabili del rischio cardiovascolare che si associa all'insufficienza renale.
4. La microalbuminuria è stata considerata come un parametro essenziale per la valutazione del danno d'organo perché la sua determinazione è facile e relativamente poco costosa.
5. L'ipertrofia ventricolare sinistra di tipo concentrico rappresenta l'alterazione strutturale cardiaca che incrementa in modo cospicuo il rischio cardiovascolare.
6. Viene raccomandato di effettuare valutazioni del danno d'organo in diversi distretti (cuore, vasi, rene e cervello), in quanto la presenza di un danno multiorgano si associa ad una prognosi peggiore rispetto alla condizione caratterizzata da un danno di un singolo organo<sup>53</sup>.
7. Nella lista dei fattori che influenzano la prognosi è stata aggiunta una variabile, e cioè l'incremento della velocità dell'onda di polso come indice precoce di alterata distensibilità delle grandi arterie<sup>54,55</sup>, pur riconoscendone l'ancora limitato impiego in clinica.
8. Un ridotto valore del rapporto tra valori pressori agli arti superiori e inferiori (<0.9) è stato proposto come indice di aterosclerosi. Tale parametro è di relativamente facile valutazione in clinica e si associa ad un incremento del rischio cardiovascolare globale<sup>56</sup>.
9. Viene raccomandata la valutazione del danno d'organo non solo prima di impostare la terapia (per la stratificazione del rischio) ma anche durante il trattamento, in quanto la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e della proteinuria rappresenta-

no degli indici attendibili degli effetti di protezione cardiovascolare indotti dalla terapia<sup>57-61</sup>.

10. Valori di frequenza cardiaca elevati sono stati inclusi tra i fattori di rischio poiché numerosi studi hanno dimostrato che un incremento della frequenza cardiaca si associa a un rischio più elevato di morbilità e mortalità cardiovascolare e globale<sup>62-65</sup>. È stato anche evidenziato il valore prognostico di un'elevata frequenza cardiaca nei confronti del rischio di sviluppo di uno stato ipertensivo<sup>66,67</sup> e l'elevata frequenza d'associazione tra tachicardia a riposo e alterazioni metaboliche e sindrome metabolica<sup>67-69</sup>. Tuttavia, a causa dell'ampio range di normalità dei valori di frequenza cardiaca a riposo (60-90 b/min), non esiste ad oggi un valore soglia in grado di identificare in modo accurato l'aumento del rischio cardiovascolare.
11. Nella Tabella 3 sono riportati i principali elementi diagnostici per la stratificazione dei soggetti nelle categorie di rischio "elevato" e "molto elevato". È importante notare che la presenza di più fattori di rischio, di diabete o di danno d'organo fanno sì che il soggetto con ipertensione rientri, anche quando i valori di pressione arteriosa risultano normali-alti, nella categoria a rischio elevato.

### 2.3.3 Limiti dell'approccio

Tutti i modelli disponibili per il calcolo del rischio cardiovascolare presentano dei limiti che meritano di essere ricordati. I modelli di rischio non considerano il tempo di esposizione ai fattori di rischio o alle condizioni cliniche associate e la loro quantificazione in genere è basata su un solo fattore di rischio, sottostimando altre variabili che partecipano alla determinazione del rischio cardiovascolare (ad esempio esercizio fisico e stress)<sup>70</sup>. Inoltre, il significato dell'inclusione del

**Tabella 3.** Soggetti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato.

- PA sistolica  $\geq 180$  mmHg e/o diastolica  $\geq 110$  mmHg
- PA sistolica  $>160$  mmHg con valori diastolici bassi (<70 mmHg)
- Diabete mellito
- Sindrome metabolica
- $\geq 3$  fattori di rischio cardiovascolare
- Uno o più marker di danno d'organo subclinico:
  - Evidenza elettrocardiografica (in particolare sovraccarico ventricolare) o ecocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra (di tipo concentrico)
  - Evidenza ultrasografica di ispessimento della parete arteriosa carotidea o di placche ateromasiche
  - Ridotta distensibilità arteriosa
  - Moderato incremento della creatinina serica
  - Riduzione del filtrato glomerulare o della creatinina clearance
  - Microalbuminuria o proteinuria
- Malattie cardiovascolari o renali conclamate

PA = pressione arteriosa.

danno d'organo nel calcolo del rischio globale dipende dall'accuratezza della sua valutazione. Esistono altri marker di danno d'organo che non sono stati elencati nella Tabella 2 per la difficoltà di raccolta, il minor potere prognostico o per problemi pratici (ridotta disponibilità nella pratica medica, esami operatore-dipendenti, invasività, costi, ecc.). Tuttavia, poiché queste misurazioni sono frequentemente impiegate in ambito di ricerca e potrebbero divenire utili in un prossimo futuro, esse saranno esaminate nella Sezione 3.6. Vantaggi e limiti di ciascun approccio sono riassunti nella Tabella 4.

Altri limiti concettuali relativi alla stima del rischio meritano di essere ricordati. In primo luogo non si dovrebbe dimenticare che la stima del rischio cardiovascolare globale dovrebbe consentire un miglior impiego delle ridotte risorse economiche disponibili per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, in modo da graduare gli interventi preventivi sulla base del profilo di rischio. La stratificazione del rischio assoluto è spesso utilizzata da organizzazioni sanitarie pubbliche e private per stabilire una barriera al di sotto della quale è sconsigliato il trattamento. La soglia del 20% del rischio cardiovascolare a 10 anni è arbitraria e semplicistica e viene utilizzata come cut-off per intraprendere o viceversa per non impostare un trattamento. Si dovrebbe inoltre sempre tenere conto anche del notevole impatto che l'età esercita sui modelli di rischio cardiovascolare. L'età infatti assume una rilevanza così spiccata che difficilmente pazienti giovani (in particolare di sesso femminile) presentano un profilo di rischio globale elevato, anche in presenza dei principali fattori di rischio e di uno spiccato incremento del rischio relativo. D'altro canto molti pazienti anziani maschi (ad esempio quelli di età >70 anni) presentano spesso un livello di rischio globale elevato mentre il loro rischio relativo risulta solo di poco aumentato quando confrontato a soggetti di pari età anagrafica. Le conseguenze pratiche di questo "paradosso" sono rappresentate dal fatto che 1) molte risorse sono concentrate nel trattamento dei pazienti più anziani le cui aspettative di vita sono co-

munque limitate nonostante l'intervento e 2) i pazienti più giovani a maggiore rischio relativo non vengono trattati, sebbene l'assenza dell'intervento condizioni un prevedibile maggiore impatto sfavorevole sulle loro aspettative di vita. Come già proposto dalle Linee Guida ESH/ESC 2003<sup>3</sup>, un approccio per ovviare a questo limite e per decidere se intensificare il trattamento nei soggetti giovani potrebbe risiedere nella valutazione del livello di rischio relativo. Ciò è possibile utilizzando il modello HeartScore disponibile sul sito web dell'ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)), aggiornato dalle Linee Guida sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari nella Pratica Clinica pubblicate dalla Joint European Task Force IV<sup>71</sup>. È importante ricordare che nei soggetti giovani che presentano un basso livello di rischio connesso al fattore "età", ma con rilevanti fattori di rischio è necessario intraprendere una strategia preventiva basata su interventi non farmacologici o anche farmacologici finalizzati a migliorare il profilo di rischio globale e a prevenire l'insorgenza di condizioni cliniche più gravi. In assenza di un appropriato trattamento, le complicanze potrebbero manifestarsi più precocemente, come evidenziato dalle carte del rischio, poiché i fattori di rischio tendono ad acquisire una rilevanza clinica progressivamente maggiore con l'avanzare dell'età e poiché l'incremento pressorio con il tempo si associa allo sviluppo di complicanze d'organo.

### 3. Valutazione diagnostica

Le procedure diagnostiche sono finalizzate a 1) definire i valori pressori; 2) identificare le cause secondarie di ipertensione; 3) valutare il rischio cardiovascolare globale attraverso la ricerca di fattori di rischio aggiuntivi, danno d'organo e presenza di patologie o di condizioni cliniche associate.

Le procedure diagnostiche comprendono:

- la misurazione ripetuta della pressione arteriosa
- la raccolta della storia clinica

**Tabella 4.** Fattibilità, significato prognostico e impatto economico di alcuni marker di danno d'organo (valutazione da 0 a 4+).

Marker	Valore predittivo per eventi CV	Fattibilità	Costo
Elettrocardiografia	++	++++	+
Ecocardiografia	+++	+++	++
Spessore medio-intimale carotideo	+++	+++	++
Distensibilità arteriosa (velocità dell'onda di polso)	+++	+	++
Indice pressorio arti inferiori/arti superiori	++	++	+
Contenuto di calcio a livello delle pareti coronariche	+	+	++++
Struttura del tessuto cardiaco/vascolare	?	+	++
Marker circolanti di collagene	?	+	++
Disfunzione endoteliale	++	+	+++
Lacune cerebrali/lesioni della sostanza bianca	?	++	++++
Stima della filtrazione glomerulare o della creatinina clearance	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

CV = cardiovascolari.

- l'esame obiettivo
- le valutazioni strumentali e di laboratorio. Alcune di queste vengono raccomandate come parte integrante dell'approccio diagnostico di routine in tutti i pazienti con ipertensione arteriosa. Esse dovrebbero essere ampiamente utilizzate, almeno nell'ambito dei sistemi sanitari europei più efficienti e ad elevato sviluppo. Altre valutazioni specifiche devono essere effettuate solo in presenza di condizioni cliniche particolari o in base al decorso clinico della patologia.

### 3.1 Misurazione della pressione arteriosa

La pressione arteriosa è caratterizzata da ampie variazioni sia nell'arco di un singolo giorno sia nell'arco di giorni, mesi o stagioni diverse<sup>72-74</sup>. Pertanto la diagnosi di ipertensione arteriosa dovrebbe basarsi su misurazioni ripetute eseguite in occasioni diverse nell'ambito di un prolungato periodo di tempo. Se i valori di pressione risultano solo lievemente al di sopra della norma, sarebbe opportuno ripetere una serie di misurazioni nell'arco di alcuni mesi per meglio definire i valori pressori "abituali" per quel paziente. Se, d'altro canto, un paziente presenta valori più elevati, evidenza di danno d'organo correlato allo stato ipertensivo o un profilo di rischio globale elevato o molto elevato, la ripetizione delle misurazioni pressorie dovrebbe essere eseguita in un periodo di tempo più breve dell'ordine di giorni o settimane. In linea generale la diagnosi di ipertensione dovrebbe essere formulata in base ad almeno 2 misurazioni pressorie per visita, ripetute in almeno 2-3 occasioni, anche se in casi particolari (ipertensione di grado severo) potrebbero essere sufficienti i valori rilevati durante la prima visita. La pressione arteriosa può essere rilevata dal medico o dal personale infermieristico in ambulatorio o in ambiente ospedaliero (ambulatorio dedicato o centro dell'ipertensione), dal paziente a domicilio o automaticamente durante le 24 h. Le procedure di misurazione della pressione sono state discusse in un documento pubblicato dall'ESH<sup>75</sup>. Esse possono essere così riassunte.

#### 3.1.1 Pressione clinica o sfigmomanometrica

La pressione arteriosa può essere misurata mediante sfigmomanometro a mercurio le cui diverse componenti (tubi di gomma, valvole, quantità di mercurio, ecc.) devono essere mantenute in condizioni ideali. Possono essere usati anche altri strumenti non invasivi di misurazione pressoria (strumenti oscillometrici o ascoltatori semiautomatici) e la loro diffusione è destinata a crescere in ragione delle progressive restrizioni all'impiego del mercurio. Tuttavia tali strumenti dovrebbero essere validati secondo protocolli standardizzati<sup>76</sup> (sito web: [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org)) e la loro accuratezza dovrebbe essere controllata periodicamente nei confronti dei dati derivanti da rilevazioni sfigmomanometriche a mercurio. Le procedure per la misurazione ambulatoria della pressione arteriosa sono riassunte nel Box 2.

#### Box 2

##### **Enunciato: Procedure per la misurazione della pressione arteriosa**

Quando si valutano i valori pressori, è necessario:

- Lasciare il paziente seduto per alcuni minuti in una stanza tranquilla prima di iniziare la procedura di rilevazione pressoria.
- Eseguire almeno due misurazioni intervallate da 1-2 min e una misurazione aggiuntiva se le prime due sono molto diverse tra loro.
- Usare un bracciale di dimensioni standard (12-13 cm di altezza e 35 cm di lunghezza), ma disporre di bracciali più grandi o più piccoli nel caso rispettivamente di soggetti obesi o magri. Usare bracciali pediatrici nei bambini.
- Posizionare il bracciale a livello del cuore qualunque sia la posizione del paziente.
- Usare le fasi I e V (scomparsa dei toni di Korotkoff) per identificare rispettivamente la pressione sistolica e diastolica.
- Misurare la pressione arteriosa ad entrambi gli arti superiori in occasione della prima visita per evidenziare eventuali disparità pressorie legate alla presenza di vasculopatia periferica. In tale evenienza considerare il valore pressorio più alto come quello di riferimento.
- Nei pazienti anziani, nei diabetici e in altre condizioni in cui può essere sospettata un'ipotensione ortostatica, misurare la pressione arteriosa dopo 1 e 5 min dall'assunzione della posizione eretta.
- Misurare la frequenza cardiaca mediante metodo palpatorio (per almeno 30 s) dopo la seconda misurazione pressoria con il paziente in posizione seduta.

#### 3.1.2 Pressione ambulatoria delle 24 h (Box 3)

Sono disponibili diversi strumenti (in prevalenza oscillometrici) che permettono un monitoraggio automatico della pressione arteriosa durante le normali attività quotidiane. Tale procedura può fornire informazioni sul profilo pressorio delle 24 h e sui valori medi durante lo stesso periodo o nell'ambito di intervalli di tempo più limitati quali il giorno, la notte e il mattino. Le informazioni derivabili dal monitoraggio pressorio delle 24 h non dovrebbero essere considerate come sostitutive di quelle ottenibili con la metodica tradizionale di rilevazione pressoria. L'approccio, al contrario, può fornire informazioni di rilevanza clinica aggiuntiva in quanto studi longitudinali e trasversali hanno dimostrato che la pressione clinica è poco correlata con quella ambulatoria e quindi con il "reale" carico pressorio nelle 24 h<sup>77-79</sup>. Gli stessi studi hanno inoltre dimostrato che la misurazione ambulatoria della pressione: 1) correla più significativamente rispetto alla pressione clinica con la presenza e l'entità del danno d'organo<sup>80-85</sup>, 2) è in grado di predire, nella popolazione generale e in quella ipertesa (trattata e non trattata), il rischio cardiovascolare in maniera più accurata rispetto alle rilevazioni pressorie tradizionali<sup>86-96</sup> e 3) rileva in maniera più precisa e riproducibile rispetto alla misurazione sfigmomanometrica<sup>97,98</sup> l'entità della riduzione pressoria indotta dalla terapia, in quanto scevra dell'effetto "camice bianco"<sup>99</sup> e

**Box 3****Enunciato: Misurazione della pressione arteriosa ambulatoria e domiciliare***Misurazione pressoria delle 24 h*

- Anche se la diagnosi di ipertensione dovrebbe basarsi sui valori pressori sfigmomanometrici, tuttavia le informazioni derivate dal monitoraggio pressorio hanno rilevanza clinica e prognostica nei pazienti ipertesi trattati e non trattati.
- I valori di normalità pressoria rilevati al monitoraggio sono diversi da quelli misurati con metodo sfigmomanometrico (pressione clinica) (Tabella 5).
- Il monitoraggio pressorio delle 24 h dovrebbe essere preso in considerazione, quando:
  - esiste una considerevole variabilità tra i valori pressori rilevati dal medico in occasione della stessa visita o di visite diverse
  - si rilevano in ambulatorio elevati valori pressori in pazienti con un rischio cardiovascolare basso
  - esiste una marcata discrepanza tra le misurazioni pressorie in clinica e a domicilio
  - si sospetta che il paziente sia resistente al trattamento farmacologico
  - si sospetta la presenza di episodi di ipotensione posturale, in particolare nei soggetti anziani e nei diabetici
  - quando in gravidanza la pressione clinica è elevata e si sospetta uno stato preeclamptico

*Misurazione domiciliare*

- La misurazione domiciliare si è dimostrata clinicamente utile e recentemente è stato dimostrato anche un suo valore prognostico. Dovrebbe essere incoraggiata con la finalità di:
  - fornire maggiori informazioni sull'efficacia della terapia
  - migliorare la compliance del paziente alla terapia
  - verificare i valori pressori quando è dubbia l'attendibilità dei dati rilevati al monitoraggio pressorio
- L'automisurazione domiciliare dovrebbe essere invece scoraggiata quando:
  - crea uno stato d'ansia nel paziente
  - induce automodifiche dello schema terapeutico da parte del paziente
- I valori domiciliari di normalità pressoria sono diversi da quelli clinici (Tabella 5).

dell'effetto placebo<sup>100,101</sup>. Anche se si è cercato di ovviare ai limiti della pressione clinica aumentando il numero di rilevazioni sfigmomanometriche effettuate nel corso della giornata<sup>82,98</sup>, il monitoraggio ambulatorio viene raccomandato sia a scopo diagnostico che per verificare l'efficacia del trattamento. Si dovrebbe cercare di prolungare il monitoraggio ambulatorio per tutto l'arco delle 24 h in modo da ottenere informazioni sia sul profilo pressorio diurno che su quello notturno, sulla differenza tra i valori pressori diurni e notturni, sull'incremento pressorio al risveglio e sulla variabilità pressoria. Sebbene esista una correlazione tra valori pressori diurni, notturni e le modificazioni pressorie indotte dalla terapia<sup>78,79</sup>, il valore prognostico dei valori pressori notturni risulta superiore rispetto a quello dei valori diurni<sup>87,89-92,94</sup>. Esistono inoltre evidenze che

suggeriscono che i soggetti caratterizzati dall'assenza o dall'attenuazione del calo pressorio notturno (i cosiddetti "non-dippers")<sup>102</sup> presentano una maggior prevalenza di danno d'organo e una prognosi peggiore rispetto agli individui "dippers". Questo dato, tuttavia, non è stato confermato da altri studi che, impiegando l'analisi multivariata, hanno ridimensionato il valore prognostico del fenomeno<sup>87,88,90,92,93,103-106</sup>. Sono anche state raccolte informazioni relative alla maggior prevalenza di eventi cardiaci e cerebrovascolari nelle prime ore del mattino<sup>107-110</sup>, verosimilmente da imputare allo spiccato incremento pressorio al risveglio<sup>72,111-113</sup>, alla maggior aggregabilità piastrinica, alla ridotta attività fibrinolitica e all'incremento dell'attività simpatica che si verifica in questo periodo della giornata<sup>114-118</sup>. Numerosi studi hanno dimostrato che la progressione del danno d'organo e la frequenza di complicanze correlano con la variabilità pressoria, quantificata come deviazione standard dei valori attorno alla media<sup>119-121</sup>. Sebbene i risultati di questi studi siano stati in qualche modo inficiati da fattori confondenti, un recente studio osservazionale a lungo termine ha confermato il ruolo prognostico della variabilità pressoria<sup>122</sup>.

Quando si decide di utilizzare il monitoraggio pressorio si deve prestare attenzione ad una serie di fattori<sup>75</sup>:

- Impiegare strumenti validati da protocolli internazionali standardizzati.
- Impiegare bracciali di dimensioni appropriate e confrontare i valori ottenuti all'inizio del monitoraggio con quelli sfigmomanometrici per essere certi che le differenze non superino i  $\pm 5$  mmHg.
- Programmare le misurazioni pressorie ad intervalli non superiori ai 30 min, per ottenere un numero di valori adeguato e disporre di più rilevazioni orarie nel caso in cui alcune rilevazioni debbano essere scartate per artefatti tecnici.
- Assicurarci che il manicotto si sgonfi automaticamente ad una velocità non superiore ai 2 mmHg/s.
- Istruire il paziente affinché svolga un'attività fisica normale, ma non si impegni in esercizi fisici estenuanti e mantenga il braccio esteso al momento della misurazione.
- Chiedere al paziente di annotare su un diario le informazioni relative agli eventi inusuali e alla durata e qualità del sonno.
- Ottenere un secondo monitoraggio pressorio se la prima registrazione presenta meno del 70% dei valori programmati a causa della elevata frequenza di artefatti. Assicurarci che la percentuale di misurazioni valide sia simile per il periodo diurno e per quello notturno.
- Ricordare che i valori pressori rilevati mediante monitoraggio sono inferiori di alcuni mmHg rispetto a quelli sfigmomanometrici<sup>123-125</sup>. Come riportato nella Tabella 5, nella popolazione generale ad un valore sfigmomanometrico di 140/90 mmHg corrisponde approssimativamente un valore medio delle 24 h di 125/80 mmHg. I valori medi rilevati duran-

**Tabella 5.** Valori soglia di pressione arteriosa (PA, mmHg) per effettuare la diagnosi di ipertensione a seconda delle diverse modalità di misurazione pressoria.

	PA sistolica	PA diastolica
Sfigmomanometrica o clinica	140	90
Monitoraggio ambulatorio delle 24 h	125-130	80
Periodo diurno	130-135	85
Periodo notturno	120	70
Domiciliare	130-135	85

te il giorno e la notte risultano rispettivamente pari a 130-135/85 e 120/70 mmHg. Questi valori possono essere presi in considerazione come livelli soglia per porre la diagnosi di ipertensione mediante il monitoraggio ambulatorio.

- Le decisioni cliniche dovrebbero basarsi sul valore medio delle 24 h, del giorno e/o della notte. Altre informazioni derivabili dal monitoraggio ambulatorio pressorio (ad esempio la deviazione standard dei valori pressori e l'incremento pressorio mattutino) devono essere considerate di potenziale interesse, ma per il momento limitate all'ambito della ricerca.

### 3.1.3 Pressione domiciliare (Box 3)

La misurazione della pressione arteriosa a domicilio non è in grado di fornire le dettagliate informazioni derivabili dal monitoraggio ambulatorio delle 24 h. Può tuttavia dare informazioni sui valori pressori in giorni diversi e rilevati in una condizione il più vicino possibile alla vita quotidiana. Quando considerate come valore medio di più rilevazioni eseguite in giorni diversi, queste rilevazioni si sono dimostrate in grado di condividere alcuni dei vantaggi della misurazione ambulatoria delle 24 h, quali l'assenza dell'effetto "camice bianco" e una maggiore riproducibilità e predittività della presenza e della progressione del danno d'organo e del rischio di eventi cardiovascolari rispetto alla pressione clinica<sup>81,89,90,92,126,127</sup>. Pertanto la misurazione domiciliare della pressione, se effettuata nell'arco di un adeguato periodo di tempo, dovrebbe essere raccomandata prima e durante il trattamento, come approccio poco costoso in grado di migliorare la compliance del paziente al trattamento<sup>128</sup>.

Qualora si decida di utilizzare l'automisurazione domiciliare della pressione, si deve<sup>75</sup>:

- Consigliare solo l'impiego di strumenti validati. Nessuno degli strumenti di rilevazione pressoria da polso attualmente disponibili è stato validato in modo soddisfacente<sup>76</sup>. Nel caso in cui si utilizzi questo approccio si deve ricordare al paziente di tenere il braccio all'altezza del cuore durante la misurazione.
- Raccomandare l'impiego di strumenti di misurazione semiautomatici piuttosto che di sfigmomanometri a mercurio, per evitare di dover istruire il paziente e per non incorrere in errori di percezione dei toni durante la misurazione.

- Istruire i pazienti ad eseguire misurazioni pressorie in posizione seduta dopo alcuni minuti di riposo ed informarli che i valori possono essere diversi tra le varie misurazioni in relazione alle oscillazioni spontanee della pressione.
- Evitare di ottenere un eccessivo numero di misurazioni e assicurarsi che alcune di esse siano eseguite prima di assumere un farmaco antipertensivo per ottenere informazioni sulla sua efficacia nel tempo.
- Come ricordato per il monitoraggio ambulatorio della pressione, considerare che i valori di pressione rilevati a domicilio sono inferiori rispetto a quelli misurati in ambulatorio. Considerare il valore di 130-135/85 mmHg come quello che, per la pressione domiciliare, corrisponde al valore di 140/90 mmHg rilevato con la metodica tradizionale (Tabella 5).
- Fornire al paziente precise istruzioni sulla necessità di riportare al medico una documentazione dei valori pressori misurati e di evitare di automodificare gli schemi terapeutici.

### 3.1.4 Ipertensione clinica isolata o da "camice bianco"

In alcuni pazienti la pressione clinica è persistentemente elevata mentre i valori pressori nella giornata, o nell'arco delle 24 h o a domicilio, sono perfettamente normali. Questa condizione è nota come "ipertensione da camice bianco"<sup>129</sup>, nonostante ne sia stata proposta una definizione più descrittiva e meno meccanicistica, quale "ipertensione ambulatoria (o clinica) isolata". Tale definizione è preferibile in quanto l'incremento pressorio rilevato mediante la misurazione ambulatoria non corrisponde all'incremento dei valori di pressione legato alla presenza del medico o dell'infermiera<sup>130</sup>, che rappresenta il vero "effetto da camice bianco"<sup>131,132</sup>. Indipendentemente dalla terminologia, gli studi disponibili dimostrano che l'ipertensione clinica isolata si riscontra nel 15% della popolazione generale ed è responsabile di una percentuale non trascurabile di casi (un terzo o più) di ipertensione<sup>106,133,134</sup>. Esistono inoltre evidenze che nella popolazione di pazienti con ipertensione clinica isolata il rischio cardiovascolare è minore rispetto a ciò che si osserva nei pazienti che presentano un aumento della pressione clinica e ambulatoria<sup>90,92,106,133-138</sup>. Tuttavia diversi studi hanno evidenziato che tale condizione si associa alla presenza di danno d'organo e ad alterazioni metaboliche. Ciò suggerisce che si possa trattare di una condizione non completamente innocente sotto il profilo clinico<sup>133</sup>. I risultati di altri studi, i cui dati sono stati opportunamente corretti per fattori confondenti quali età e sesso<sup>92,106,133,138</sup>, hanno ridimensionato il valore prognostico negativo di questa condizione evidenziando una frequenza di eventi cardiovascolari intermedia tra quella dei soggetti normotesi e degli ipertesi<sup>133</sup>.

Anche se può essere difficile identificare i pazienti con ipertensione clinica isolata, tuttavia questa condizione è di comune riscontro nelle donne con ipertensione di grado I (moderata), indipendentemente dall'età, nei soggetti non fumatori, nei pazienti con una diagnosi

recente di ipertensione e nel caso in cui si disponga di poche rilevazioni sfigmomanometriche<sup>75</sup>. La diagnosi di ipertensione clinica isolata dovrebbe essere posta in tutti quei pazienti nei quali la pressione ambulatoria risulti  $\geq 140/90$  mmHg in almeno 3 occasioni, mentre la pressione media delle 24 h e i valori medi diurni, rilevati mediante il monitoraggio ambulatorio, risultano nel range di normalità. La diagnosi può essere inoltre integrata dai valori di pressione rilevati a domicilio del paziente (media di diverse misurazioni effettuate in giorni diversi  $< 135/85$  mmHg con valori di pressione ambulatoria  $\geq 140/90$  mmHg), tenendo presente che i soggetti con ipertensione clinica isolata diagnosticata con monitoraggio pressorio possono non coincidere completamente con quelli diagnosticati con l'ausilio della misurazione domiciliare<sup>133,139</sup>. Infatti in alcuni individui è possibile documentare sia la presenza di valori pressori domiciliari elevati con valori pressori nei limiti di norma al monitoraggio ambulatorio, sia la condizione opposta. Una volta fatta la diagnosi è necessario valutare la presenza di fattori di rischio metabolici e di danno d'organo. Un trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato solo quando c'è evidenza di danno d'organo o di un elevato profilo di rischio cardiovascolare. I pazienti affetti da ipertensione clinica isolata in cui non si è ritenuto opportuno impostare un trattamento farmacologico devono essere monitorati nel tempo e sottoposti ad interventi di tipo non farmacologico.

### 3.1.5 Ipertensione ambulatoria isolata o ipertensione "mascherata"

Sebbene meno frequentemente, è possibile riscontrare la condizione opposta all' "ipertensione clinica isolata", rappresentata da una normale pressione clinica ( $< 140/90$  mmHg) e da un'elevata pressione ambulatoria o domiciliare. Questa condizione è nota con il termine "ipertensione ambulatoria isolata" o "ipertensione mascherata"<sup>92,95,106,132-134,137,139-141</sup>. La prevalenza di questa condizione nella popolazione generale risulta sovrapponibile a quella dell'ipertensione clinica isolata<sup>106,133,134,141</sup>, ed è stato calcolato che circa il 12-14% dei soggetti con normali valori pressori clinici rientra in questa categoria<sup>133</sup>. Anche se poche sono le informazioni a tutt'oggi disponibili sul reale significato clinico a lungo termine di questa condizione<sup>142</sup>, alcuni studi hanno descritto, in questi soggetti, una prevalenza di danno d'organo e di alterazioni metaboliche superiore rispetto a quella osservata nella popolazione normotesa<sup>133,139</sup>. Studi clinici hanno dimostrato che l'ipertensione mascherata si associa ad un incremento del rischio cardiovascolare, che risulta essere analogo a quello associato ad uno stato ipertensivo confermato sia con la rilevazione sfigmomanometrica che con il monitoraggio pressorio<sup>92,106,133,134,137,141</sup>.

In conclusione, gli studi condotti nel corso degli ultimi anni hanno sottolineato l'importanza delle misurazioni pressorie alternative a quella clinica. Esse, infatti, sono in grado di definire con maggior precisione la se-

verità e il rischio associato alla condizione di ipertensione arteriosa e di identificare i soggetti ad elevato profilo di rischio che solo apparentemente risultano normotesi. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio osservazionale che ha valutato il rischio di eventi fatali nel corso di 12 anni di follow-up. Tale rischio è risultato progressivamente maggiore nei pazienti che risultano ipertesi ad una, due o a tutte e tre le modalità di valutazione pressoria<sup>133</sup>. La misurazione dei valori pressori ambulatori o domiciliari consente dunque di acquisire informazioni utili anche nei soggetti che mostrano valori di pressione clinica apparentemente "normali", specie quando coesistono fattori di rischio aggiuntivi o danno d'organo.

### 3.1.6 Risposte pressorie all'esercizio fisico o a "stressors" di laboratorio

I due test più comunemente impiegati per valutare la risposta pressoria a stimoli di laboratorio sono l'esercizio fisico e lo stress aritmetico. Gli stimoli più frequentemente utilizzati sono l'esercizio fisico (dinamico o statico) e il test pressorio al freddo. Il cosiddetto "mental stress" viene eseguito chiedendo al soggetto di risolvere problemi matematici o tecnici<sup>143</sup>.

Tutti gli stressors inducono una risposta pressoria la cui quantificazione è ritenuta utile da alcuni autori per determinare la probabilità di sviluppare nel corso degli anni ipertensione, danno d'organo o eventi cardiovascolari fatali e non fatali.

Le evidenze raccolte sulla possibilità che le risposte a questi test predicano il rischio di sviluppo futuro di ipertensione non sono tuttavia univoche<sup>144</sup>. Molti studi hanno dimostrato un rischio significativo e indipendente per lo sviluppo di ipertensione in individui con esagerata risposta pressoria all'esercizio fisico<sup>145</sup>. In uno studio condotto in impiegati statali, di sesso maschile, la risposta pressoria indotta dallo stress aritmetico si è rilevata predittiva dei valori pressori e dello sviluppo di ipertensione al decimo anno di follow-up<sup>146</sup>. La capacità predittiva di questi test è tuttavia parziale e non risulta confermata dai risultati di diversi studi condotti nel corso degli anni<sup>147</sup>.

Per quanto riguarda il danno d'organo, molti studi, condotti in popolazioni di soggetti normotesi e ipertesi non hanno evidenziato una correlazione significativa tra risposta pressoria all'esercizio fisico dinamico e il riscontro di ipertrofia ventricolare sinistra, dopo correzione dei dati per i valori pressori basali<sup>148-154</sup>. Un recente studio ha tuttavia evidenziato in soggetti pre-ipertesi una correlazione tra le variazioni dei valori di pressione arteriosa sistolica durante esercizio fisico sotto-massimale e sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra<sup>155</sup>. Il significato della reattività pressoria all'esercizio fisico statico è stato ancora poco indagato, anche se in nessuno degli studi pubblicati è stata riscontrata una relazione significativa tra la risposta pressoria all'esercizio isometrico e la massa ventricolare sinistra<sup>156</sup>. In uno studio<sup>153</sup>, ma non in altri<sup>157</sup>, si è rilevata una corre-

lazione tra l'incremento pressorio registrato durante il test pressorio al freddo e lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra. Alcuni autori hanno suggerito l'esistenza di una correlazione significativa tra l'incremento pressorio registrato durante calcolo aritmetico e il rimodellamento ventricolare di tipo concentrico, ma non la massa ventricolare<sup>158</sup>. Tale relazione non è stata confermata da altri studi<sup>153,157</sup>.

Esistono evidenze contrastanti sul ruolo di un'esagerata risposta pressoria al cicloergometro come indicatore di morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>149,159</sup>. I risultati di uno studio della durata di 21 anni hanno recentemente dimostrato che i valori di pressione arteriosa sistolica durante i primi 6 min di un esercizio al cicloergometro sono in grado di predire il rischio di eventi mortali per cause cardiovascolari soprattutto nei soggetti con un incremento pressorio lieve<sup>160</sup>. La situazione potrebbe essere diversa in presenza di ipertensione di grado severo. Infatti, la possibilità che un eccessivo incremento pressorio durante esercizio possa aggiungere predittività diagnostica alla misurazione a riposo dipende dal comportamento della gettata cardiaca. Nei pazienti con ipertensione severa, in cui non si verifica il normale incremento della gittata cardiaca durante esercizio, i valori pressori rilevati sotto sforzo perdono il loro valore prognostico indipendente. Esistono alcuni dati che dimostrano che un'attenuazione delle risposte vasodilatatrici all'esercizio fisico si possono associare ad una prognosi peggiore<sup>159,161</sup>.

In conclusione, le informazioni disponibili sulla relazione tra risposte pressorie a stress di laboratorio, sviluppo di ipertensione e danno d'organo sono per ora ancora scarse e dotate di modesto potere predittivo. Come suggerito dai risultati dello studio a lungo termine menzionato in precedenza<sup>160</sup>, la risposta pressoria all'esercizio potrebbe essere utile come indicatore di rischio cardiovascolare futuro in quei soggetti che presentano solo un lieve rialzo dei valori pressori. In alcuni casi specifici (assenza di danno d'organo o di altri fattori di rischio) essa potrebbe avere anche una certa utilità per stabilire se iniziare il trattamento. Da ultimo, non dovrebbe essere dimenticato che la valutazione delle risposte pressorie all'esercizio fisico si può basare solo sui valori sistolici, che risultano comunque meno precisi rispetto alla loro rilevazione a riposo.

### 3.1.7 Pressione centrale

Poiché nei vasi arteriosi periferici le onde pressorie antegrade e retrograde si intersecano tra loro, la pressione aortica sistolica e quella pulsatoria (e cioè la pressione a livello del cuore, encefalo e rene) possono non coincidere con la pressione misurata convenzionalmente a livello dell'arto superiore<sup>162</sup>. Inoltre, da lungo tempo si ritiene che i farmaci antipertensivi esercitino un effetto differente sulla pressione periferica, su quella centrale sistolica e su quella pulsatoria<sup>163</sup>. L'invasività della misurazione della pressione centrale ha limitato per anni un suo impiego al solo ambito di ricerca. Recentemente, tutta-

via, è stato proposto un metodo non invasivo per la stima della pressione aortica mediante il calcolo del cosiddetto "augmentation index" dall'onda pressoria pulsatoria registrata a livello di un'arteria periferica<sup>164,165</sup>. L'impiego di questa metodica ha permesso di confermare che l'effetto antipertensivo dei farmaci sulla pressione sistolica centrale e sulla pressione pulsatoria non riflette sempre quello che accade a livello brachiale<sup>166,167</sup>. Inoltre, i risultati emersi da un sottostudio di un trial randomizzato hanno evidenziato una relazione tra pressione pulsatoria, calcolata mediante l'impiego dell'"augmentation index", ed eventi cardiovascolari<sup>166</sup>. Studi su larga scala da effettuarsi in un prossimo futuro permetteranno di chiarire il ruolo prognostico della pressione centrale nei confronti di quella tradizionale.

### 3.2 Anamnesi familiare e clinica (Box 4)

In ogni paziente si dovrebbe raccogliere un'anamnesi familiare completa con particolare attenzione al riscon-

#### Box 4

#### Linee guida per la raccolta dell'anamnesi familiare e clinica

1. Durata dell'ipertensione e valori pressori rilevati in precedenza
2. Elementi suggestivi della presenza di un'ipertensione secondaria:
  - a) storia familiare di nefropatia (rene policistico)
  - b) malattia renale, infezioni delle vie urinarie, ematuria, abuso di analgesici (malattia del parenchima renale)
  - c) assunzioni di contraccettivi orali, liquirizia, carbonoxolone, spray nasali, cocaina, anfetamine, steroidi, antinfiammatori non steroidei, eritropoietina, ciclosporina
  - d) episodi di sudorazione, cefalea, stato d'ansia, palpitazioni (feocromocitoma)
  - e) episodi di astenia muscolare e tetania (iperaldosteronismo)
3. Fattori di rischio:
  - a) storia familiare e personale di ipertensione arteriosa e di malattie cardiovascolari
  - b) storia familiare e personale di dislipidemia
  - c) storia familiare e personale di diabete mellito
  - d) abitudine al fumo
  - e) abitudini dietetiche
  - f) obesità, sedentarietà
  - g) russamento, sindrome delle apnee ostruttive (raccolgere informazioni anche dal partner)
  - h) personalità
4. Sintomi di danno d'organo:
  - a) encefalo e occhi: cefalea, vertigini, visione alterata, attacchi ischemici cerebrali transitori, deficit motori o sensoriali
  - b) cuore: palpitazioni, dolore toracico, dispnea, edemi declivi
  - c) rene: sete, poliuria, nicturia, ematuria
  - d) arterie periferiche: estremità fredde, claudicatio intermittens
5. Terapia antipertensiva precedente:
  - a) farmaco/i usato/i, efficacia ed effetti indesiderati
6. Caratteristiche personali, familiari ed ambientali

tro di ipertensione, diabete, dislipidemia, eventi coronarici precoci, ictus, vasculopatia periferica e insufficienza renale.

La storia clinica dovrebbe includere: a) la durata dell'ipertensione ed i precedenti valori pressori; b) i sintomi suggestivi di una causa secondaria di ipertensione e informazioni sull'assunzione di farmaci o sostanze che possono aumentare i valori pressori quali liquirizia, cocaina, anfetamine, contraccettivi orali, steroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei, eritropoietina e ciclosporina; c) le abitudini di vita quali l'assunzione dietetica di grassi (in particolare grassi animali), sale e alcool, la quantificazione del fumo e dell'attività fisica, l'incremento ponderale a partire dall'adolescenza; d) una storia clinica o sintomi suggestivi di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare o vascolare periferica, malattia renale, diabete mellito, gotta, dislipidemia, asma o qualsiasi altra malattia e l'impiego di farmaci per curare tali condizioni; e) un precedente trattamento antipertensivo, la sua efficacia e la comparsa di effetti collaterali; f) i fattori personali, familiari e ambientali che potrebbero influenzare i valori di pressione arteriosa, il rischio cardiovascolare così come l'uso di farmaci ed i loro effetti. Il medico dovrebbe anche ottenere dal paziente e/o dal suo partner informazioni sulla presenza di russamento notturno per identificare la sindrome delle apnee ostruttive che si associa ad un incremento del rischio cardiovascolare.

### 3.3 Esame obiettivo (Box 5)

Oltre alla misurazione della pressione arteriosa si dovrebbe valutare in modo accurato anche la frequenza cardiaca (metodo palpatorio per almeno 30 s o per un periodo più prolungato in caso di aritmie), poiché il riscontro di valori alterati può associarsi a un rischio cardiovascolare maggiore, ad ipertono simpatico, ridotto tono vagale<sup>62-65</sup> e a scompenso cardiaco. Durante l'esame obiettivo si dovrebbe ricercare la presenza di fattori di rischio addizionali, di segni suggestivi di ipertensione secondaria e di danno d'organo. In ciascun paziente, posto in posizione ortostatica, si dovrebbe misurare la circonferenza addominale, il peso corporeo, l'altezza e calcolare l'indice di massa corporea.

### 3.4 Esami di laboratorio (Box 6)

La valutazione laboratoristica del paziente iperteso è finalizzata ad accertare la presenza di fattori di rischio aggiuntivi e alla ricerca di elementi suggestivi di ipertensione secondaria nonché alla presenza o assenza di danno d'organo. L'identificazione degli esami che devono essere inclusi in una valutazione laboratoristica minima è ancora oggetto di un certo dibattito, anche se esiste un accordo generale che le indagini dovrebbero procedere dalla più semplici alle più complesse. Quanto più il paziente è giovane, i suoi livelli pressori sono elevati e lo sviluppo di ipertensione è rapido, tanto più approfondita deve essere la valutazione diagnostica.

#### Box 5

##### **Esame fisico per la valutazione della presenza di ipertensione secondaria, di danno d'organo e di obesità viscerale**

*Segni suggestivi di ipertensione secondaria e di danno d'organo*

- Caratteristiche della sindrome di Cushing
- Segni cutanei di neurofibromatosi (feocromocitoma)
- Reni aumentati di volume e palpabili (rene policistico)
- Auscultazione di soffi addominali (ipertensione nefrovascolare)
- Auscultazione di soffi precordiali o toracici (coartazione aortica o malattie dell'aorta)
- Polsi femorali d'ampiezza ridotta o di ritardata comparsa, ridotta pressione femorale (coartazione aortica, malattia dell'aorta)

*Segni di danno d'organo*

- Encefalo: soffi carotidei, alterazioni periferiche della sensibilità e della motilità
- Retina: alterazioni del fundus oculi
- Cuore: localizzazione e caratteristiche dell'itto cardiaco, aritmie, ritmo di galoppo, rantoli polmonari, riscontro di edemi periferici
- Arterie periferiche: assenza, riduzione o asimmetria dei polsi, estremità fredde, presenza di lesioni ischemiche cutanee
- Arterie carotidi: soffi sistolici

*Presenza di obesità viscerale*

- Peso corporeo
- Aumento della circonferenza addominale (in ortostasi): M: >102 cm; F: >88 cm
- Aumento dell'indice di massa corporea [peso corporeo (kg)/altezza (m)<sup>2</sup>]
- Sovrappeso  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>; obesità  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>

In un contesto geografico abbastanza uniforme quale quello europeo, in cui le malattie cardiovascolari sono la causa primaria di mortalità e morbilità, una valutazione laboratoristica routinaria dovrebbe includere: un prelievo ematico per la valutazione della glicemia a digiuno, colesterolemia totale, colesterolemia – HDL e LDL –, trigliceridi (a digiuno), uricemia, creatinemia, potassiemia, emoglobina ed ematocrito, analisi delle urine mediante stick che permette di identificare la presenza di microalbuminuria, analisi del sedimento urinario e un elettrocardiogramma. Anche se la creatinemia non rappresenta un indice preciso della funzione renale, un incremento anche di lieve entità dei valori di creatinina può associarsi a danno d'organo renale e ad un incremento del rischio cardiovascolare. I valori di creatinina sierica possono essere utilizzati per il calcolo della creatinina clearance con la formula di Cockcroft-Gault o del tasso di filtrazione glomerulare con la formula MDRD abbreviata<sup>51,52</sup>. Ciò consente di identificare quel gruppo di pazienti che presentano un filtrato ridotto e di conseguenza un aumento del rischio cardiovascolare con valori di creatinemia ancora nel range di normalità (vedi Sezione 3.6.3). Nei casi in cui

### Box 6

#### Esami di laboratorio

##### Test di routine

- Glicemia a digiuno
- Colesterolemia totale
- Colesterolo LDL
- Colesterolo HDL
- Trigliceridemia a digiuno
- Potassiemia
- Uricemia
- Creatininemia plasmatica
- Creatinina clearance (formula di Cockcroft-Gault) o calcolo del filtrato glomerulare (formula MDRD)
- Emoglobina ed ematocrito
- Analisi delle urine (completato da uno stick test per la microalbuminuria e da un'analisi del sedimento urinario)
- Elettrocardiogramma

##### Test raccomandati

- Ecocardiogramma
- Valutazione ultrasonografica carotidea
- Misurazione quantitativa dell'albuminuria in presenza di stick positivo
- Indice pressorio arti inferiori/arti superiori
- Esame del fundus oculi
- Curva da carico di glucosio [se la glicemia a digiuno è >5.6 mmol/l (102 mg/dl)]
- Misurazione della pressione arteriosa a domicilio e monitoraggio delle 24 h
- Misurazione della velocità dell'onda di polso (se disponibile)

##### Valutazioni più approfondite (compito dello specialista)

- In caso di ipertensione complicata sono necessari ulteriori esami per la ricerca di danno cerebrale, cardiaco, renale e vascolare
- Nel sospetto di ipertensione secondaria è consigliato il dosaggio di renina, aldosterone, ormoni corticosteroidi, catecolamine plasmatiche e/o urinarie; arteriografia; ecografia renale e surrenalica, tomografia assiale computerizzata, risonanza magnetica cerebrale

i livelli di glicemia a digiuno risultino superiori ai 5.6 mmol/l (100 mg/dl) si dovrebbe valutare il valore della glicemia post-prandiale ed eseguire una curva da carico di glucosio<sup>168</sup>. Un livello di glicemia a digiuno pari a 7 mmol/l (126 mg/dl) o un livello di glicemia pari a 11 mmol/l (198 mg/dl) 2 h dopo il pasto deve essere considerato come il valore soglia per porre diagnosi di diabete mellito<sup>168</sup>. Anche se si dispone di evidenze che suggeriscono che la proteina C-reattiva è in grado di predire gli eventi cardiovascolari<sup>169</sup>, rimane incerto il suo contributo specifico nella determinazione del rischio cardiovascolare globale<sup>170</sup>, eccetto che nei pazienti ipertesi con sindrome metabolica<sup>171,172</sup>. Il ruolo di altri marker infiammatori (fibrinogeno, citochine, omocisteina, peptide natriuretico atriale, ecc.)<sup>173</sup> finalizzati alla stratificazione del rischio cardiovascolare è oggetto di vivace discussione, anche se a tutt'oggi non vi è indicazione per la loro determinazione nella routine laboratoristica.

### 3.5 Analisi genetica

Spesso i pazienti ipertesi presentano una storia familiare positiva per ipertensione arteriosa. Ciò suggerisce che fattori ereditari possono contribuire alla patogenesi della malattia. L'ipertensione arteriosa essenziale ha un carattere fortemente eterogeneo che indirizza verso l'eziologia multifattoriale e la presenza di anomalie poligeniche<sup>174,175</sup>. Le varianti in alcuni geni possono rendere un individuo più o meno sensibile ad un determinato fattore ambientale. Anche se è stata identificata nella razza umana una serie di mutazioni dei geni che codificano per i principali sistemi che controllano la pressione arteriosa, il loro significato fisiopatologico non è ancora chiaro. La predisposizione genetica dei pazienti potrebbe influenzare il metabolismo di alcuni farmaci antipertensivi, alterandone l'efficacia e favorendo la comparsa di effetti collaterali, come dimostrato da numerosi studi di farmacocinetica e farmacodinamica<sup>176</sup>. Inoltre, in più rare forme monogeniche di ipertensione ereditaria, quali l'iperaldosteronismo glucocorticoide sopprimibile, la sindrome di Liddle, o altre varianti, l'analisi genetica può essere utile per confermare o escludere diagnosi specifiche<sup>177</sup>.

### 3.6 Valutazione del danno d'organo (Box 7)

Poiché il danno d'organo subclinico ha rilevanza fisiopatologica nello sviluppo di eventi e nella determinazione del rischio cardiovascolare, in clinica è necessario effettuarne un'accurata ricerca. Le Linee Guida 2003 hanno sottolineato il ruolo cruciale della determinazione del danno d'organo per la stratificazione del rischio cardiovascolare nei soggetti con e senza incremento dei valori pressori.

1. La microalbuminuria è associata ad un aumento della mortalità da cause cardiovascolari non solo nei soggetti diabetici ma anche in quelli non diabetici<sup>178-184</sup>. Anche la presenza di proteinuria in quantità inferiore rispetto alla microalbuminuria si associa ad un incremento del rischio<sup>181,182,185,186</sup>.
2. Numerosi studi hanno confermato il ruolo prognostico negativo dell'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>187-189</sup> e dell'ispessimento miointimale carotideo<sup>190-193</sup>. Essi hanno anche evidenziato una maggior prevalenza di queste due complicanze nei soggetti ipertesi rispetto agli individui normotesi<sup>194</sup>. Studi recenti hanno dimostrato che in assenza di una valutazione ultrasonografica cardiovascolare finalizzata ad identificare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e di ispessimento della parete vascolare o di placche aterosclerotiche circa il 50% della popolazione ipertesa potrebbe essere classificata come a rischio basso o moderato. La presenza di un danno d'organo cardiaco o vascolare collocherebbe tali pazienti in una fascia di rischio più elevata<sup>194</sup>.
3. Analisi *post-hoc* di studi prospettici<sup>57-61,195</sup> hanno dimostrato che il trattamento farmacologico antipertensivo induce una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e della proteinuria con una ri-

**Box 7****Enunciato: Valutazione del danno d'organo subclinico**

Poiché il danno d'organo precede, nel *continuum* cardiovascolare, lo sviluppo di eventi è importante valutarne la presenza in diversi organi:

1. **Cuore** – L'esame elettrocardiografico dovrebbe far parte della valutazione di routine dei soggetti ipertesi per identificare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, di segni di sovraccarico ventricolare sinistro, di ischemia e di aritmie. La valutazione ecocardiografica dovrebbe essere raccomandata per identificare, in modo più sensibile, l'ipertrofia cardiaca. La metodica consente di definire i diversi modelli geometrici di ipertrofia. L'ipertrofia concentrica si associa più direttamente ad un incremento del rischio. La disfunzione diastolica può essere valutata mediante tecnica Doppler del flusso transmitralico.
2. **Vasi arteriosi** – La valutazione ultrasonografica delle arterie carotidi extracraniche è raccomandata per identificare la presenza di ipertrofia vascolare o di aterosclerosi asintomatica. La distensibilità arteriosa (la cui alterazione è presente nell'ipertensione arteriosa sistolica isolata nell'anziano) può essere valutata mediante la misurazione della velocità dell'onda di polso. Tuttavia questa metodica non è al momento di vasto impiego. La presenza di un indice pressorio arti inferiori/arti superiori ridotto suggerisce la presenza di vasculopatia periferica avanzata.
3. **rene** – La diagnosi del danno renale legato allo stato ipertensivo si basa sul riscontro di una ridotta funzione renale o di albuminuria. Una stima dei valori di creatinina clearance (formula di Cockcroft-Gault che prende in esame l'età, il sesso, la razza e i livelli di creatinina sierica) o del filtrato glomerulare (formula MDRD che tiene conto dell'età, del sesso, della razza e dei livelli di creatinina sierica) dovrebbe essere effettuata in tutti i pazienti ipertesi. Lo stick urinario permette di identificare la presenza di proteinuria. Se lo stick risulta negativo, si può determinare la microalbuminuria su un campione estemporaneo di urine mediante il calcolo della concentrazione urinaria di albumina urinaria e di creatinina.
4. **Esame del fundus oculi** – L'esame del fundus è raccomandato solo negli stati ipertensivi di grado severo. Le alterazioni retiniche di grado 1 e 2 non sono specifiche della patologia ipertensiva, anche se il loro riscontro nei pazienti più giovani richiede ulteriori approfondimenti. Emorragie, essudati, edema papillare sono di frequente riscontro negli stadi ipertensivi più gravi e correlano con un aumento del rischio cardiovascolare.
5. **Encefalo** – Il riscontro di infarti cerebrali silenti, infarti lacunari, microemorragie e lesioni della sostanza bianca è frequente nei pazienti ipertesi. Tutte queste alterazioni possono essere visualizzate mediante risonanza magnetica o tomografia computerizzata cerebrale. Tuttavia, la disponibilità limitata e i costi di queste metodiche ne sconsigliano l'impiego in assenza di sintomi. Nei pazienti ipertesi anziani possono essere utili test di valutazione cognitiva per identificare la presenza di un iniziale deterioramento cerebrale.

Nella Tabella 4 sono riassunte le caratteristiche (fattibilità, valore prognostico e impatto economico) delle principali procedure impiegate per valutare la presenza di danno d'organo subclinico.

duzione del rischio di eventi cardiovascolari. Tali studi hanno suggerito l'importanza della valutazione del danno d'organo nell'inquadramento clinico iniziale e anche durante il follow-up per valutare l'efficacia del trattamento.

Per queste ragioni, le Linee Guida 2007, come quelle del 2003<sup>3</sup>, dedicano una Sezione specifica alla discussione del rischio correlato alla presenza di danno d'organo e ai metodi diagnostici per identificare queste alterazioni. In linea generale, tra gli esami di routine, è raccomandata la determinazione della microalbuminuria in tutti i pazienti ipertesi così come nei soggetti affetti da sindrome metabolica con valori pressori "normali-alti". È raccomandata la valutazione ecocardiografica e ultrasonografica vascolare, specie nei pazienti in cui la presenza di danno d'organo non è stata accertata dalla valutazione di routine basata sull'elettrocardiogramma e negli individui anziani nei quali è frequente il riscontro di ipertrofia cardiaca e vasculopatia. Ulteriori informazioni sul danno vascolare possono essere ottenute mediante lo studio della distensibilità arteriosa mediante la tecnica basata sulla quantificazione della velocità dell'onda di polso. Tale tecnica è ancora poco diffusa e di difficile esecuzione.

Nei paragrafi successivi verrà presa in esame la diagnostica del danno d'organo.

**3.6.1 Cuore**

L'esame elettrocardiografico dovrebbe essere parte integrante della valutazione di routine dei pazienti ipertesi. Pur essendo ridotta la sensibilità della metodica nell'identificare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, la positività dell'indice di Sokolow-Lyons ( $SV_1 + RV_{5-6} > 38$  mm) o dell'indice di Cornell modificato ( $> 2440$  mm\*ms) è in grado di predire futuri eventi cardiovascolari<sup>187</sup>. Tale approccio può essere utilizzato come marker di danno cardiaco o della sua regressione durante trattamento almeno nei pazienti di età  $> 55$  anni<sup>195,196</sup>. L'esame elettrocardiografico può essere impiegato anche per identificare i pattern di sovraccarico ventricolare (indicativi di un livello di rischio cardiovascolare più severo)<sup>187</sup>, la presenza di difetti di conduzione e di aritmie, inclusa la fibrillazione atriale di non raro riscontro nei pazienti ipertesi anziani. La registrazione elettrocardiografia dinamica secondo Holter trova la sua indicazione nel sospetto diagnostico di aritmie o di episodi ischemici silenti. Essa inoltre può risultare utile per valutare la variabilità della frequenza cardiaca, spesso ridotta nei soggetti ipertesi<sup>72</sup>, anche se il suo significato prognostico, ampiamente dimostrato nello scompenso cardiaco e nel post-infarto, non è ancora stato confermato nell'ipertensione<sup>197-199</sup>.

La valutazione ecocardiografica, anche se non esente da alcuni limiti importanti (variabilità osservatore-dipendente, scarsa qualità delle immagini nei soggetti obesi o malattie croniche polmonari, ecc.), è sicuramente più sensibile rispetto a quella elettrocardiografica nell'identificazione della presenza di ipertrofia ven-

tricolare sinistra<sup>200</sup> e nel predire il rischio cardiovascolare<sup>188</sup>. Essa pertanto risulta utile nella stratificazione del rischio cardiovascolare e nel guidare l'intervento terapeutico<sup>194</sup>. La valutazione ecocardiografica dovrebbe includere una misura del setto interventricolare, dello spessore della parete posteriore e del diametro telediastolico ventricolare sinistro, mentre il valore della massa ventricolare sinistra può essere calcolato mediante le formule in uso<sup>201</sup>. Anche se la relazione tra massa ventricolare sinistra e rischio cardiovascolare è di tipo continuo, esistono valori soglia di 125 g/m<sup>2</sup> per i maschi e di 110 g/m<sup>2</sup> per le femmine che sono largamente impiegati come stima conservativa di ipertrofia ventricolare sinistra. La classificazione dell'ipertrofia in concentrica, definita dal rapporto tra spessore della parete e raggio della cavità  $\geq 0.42$  con valori di massa ventricolare aumentati<sup>202</sup>, eccentrica e il riscontro di rimodellamento concentrico (rapporto spessore parete e raggio della cavità  $\geq 0.42$  con valori di massa ventricolare sinistra nella norma) si sono rivelati predittivi di un aumentato rischio cardiovascolare. Tra tutte queste forme, l'ipertrofia concentrica si associa più direttamente ad un incremento del rischio<sup>203,204</sup>.

L'esame ecocardiografico è inoltre utile per valutare la funzione sistolica del ventricolo sinistro, la frazione di eiezione e la frazione di accorciamento centro-parietale, che è stata proposta come fattore predittivo dell'incidenza di eventi cardiovascolari<sup>205,206</sup>. Inoltre, lo stesso approccio permette una stima della distensibilità diastolica del ventricolo sinistro (la cosiddetta "funzione diastolica") che può essere valutata mediante tecnica Doppler dal rapporto tra le onde E ed A del flusso transmitralico e più precisamente mediante la misurazione del tempo di rilasciamento diastolico precoce, valutando il pattern di efflusso dalle vene polmonari all'atrio sinistro<sup>207</sup>. Informazioni complementari possono essere fornite anche dalla flussimetria Doppler a livello dell'anulus mitralico laterale<sup>208</sup>. Notevole interesse ha suscitato la possibilità che aspetti ecocardiografici riconducibili alla "disfunzione diastolica" possano risultare predittivi della comparsa di scompenso cardiaco in assenza di segni di disfunzione sistolica, il cosiddetto "scompenso cardiaco diastolico"<sup>209</sup>. Alterazioni della funzione diastolica sono di frequente riscontro nei pazienti ipertesi. Si stima che circa un quarto dei pazienti ipertesi anziani presentino tale alterazione<sup>210</sup>, che può manifestarsi in assenza di modificazioni della funzione sistolica e persino in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra. Alcuni studi hanno suggerito che la disfunzione diastolica si associa ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale<sup>211</sup>. Inoltre, due studi hanno riportato che la disfunzione diastolica predice lo sviluppo di scompenso cardiaco<sup>206</sup> e si associa ad un aumentato rischio di eventi mortali da tutte le cause<sup>212</sup>. Questo dato non è stato confermato da altri studi<sup>213</sup>. L'ecocardiografia può fornire inoltre informazioni sulle dimensioni dell'atrio sinistro, correlate con il rischio di comparsa di fibrillazione atriale e di eventi cardiovascolari

morbosi e mortali<sup>214-216</sup>. Inoltre l'ecocardiografia può rilevare la presenza di ipocinesie ventricolari secondarie ad ischemia, o a pregresso infarto del miocardio.

Altre procedure diagnostiche, quali la risonanza magnetica nucleare, la scintigrafia miocardica, il test da sforzo e l'angiografia coronarica dovrebbero essere riservate a condizioni cliniche specifiche. Una radiografia standard del torace potrebbe rappresentare una procedura diagnostica complementare nei casi in cui esista la necessità di esplorare l'aorta intratoracica o il circolo polmonare, ma ad oggi rimane una procedura obsoleta per la diagnostica del danno d'organo associato allo stato ipertensivo.

Nel corso degli ultimi anni grande interesse ha suscitato la possibilità di valutare la fibrosi cardiaca, nel tentativo di potenziare così il valore predittivo della massa ventricolare sinistra. Sono state descritte metodiche ultrasonografiche per la valutazione della componente fibrotica che si associa all'ipertrofia cardiaca, quali quella dell'ecoriflettività<sup>217,218</sup> e quella del "backscattering". Le variazioni cicliche del backscattering possono riflettere le proprietà contrattili del miocardio più che il reale contenuto in collagene. Al contrario l'ecoriflettività correla direttamente con la fibrosi miocardica quantificata con tecniche istologiche. L'ecoriflettività ha dimostrato che la componente tessutale dell'ipertrofia ventricolare sinistra può modificarsi e che alcuni farmaci favoriscono la regressione della fibrosi<sup>219</sup>. La risonanza magnetica nucleare mostra, con maggior precisione, le diverse componenti del tessuto cardiaco. L'impatto economico di questa procedura, tuttavia, ne limita l'impiego su larga scala nell'ipertensione arteriosa. Sono oggetto di valutazione anche una serie di marker umorali di fibrosi miocardica. Solo alcuni di questi, tuttavia, sono di specifica sintesi miocardica<sup>219</sup>.

### 3.6.2 Vasi arteriosi

Sono disponibili numerosi approcci non invasivi per identificare le alterazioni della struttura e della funzione delle grandi arterie nell'ipertensione arteriosa. La valutazione ultrasonografica delle arterie carotidi integrata dalla misurazione dello spessore del complesso intima-media e dalla ricerca di placche ateromasiche si è rivelata in grado di predire l'incidenza di ictus e infarto miocardico<sup>190-193</sup>. Sebbene la relazione tra spessore intima-media carotidea e rischio cardiovascolare sia continua, esiste un valore soglia pari a 0.9 mm che definisce la valutazione patologica. La valutazione ultrasonografica non dovrebbe essere limitata alle arterie carotidi comuni (sede infrequente di aterosclerosi) perché, seppur utile per valutare l'ipertrofia vascolare, la tecnica non permette di escludere la presenza di placche ateromasiche più frequentemente localizzate a livello della biforcazione carotidea e/o a livello delle carotidi interne<sup>220-222</sup>. La presenza di placche ateromasiche può essere diagnosticata dal riscontro di uno spessore medio-intimale  $>1.3$  o  $1.5$  mm o di un ispessimento focale dello spessore di 0.5 mm o pari al 50% dello

spessore delle pareti contigue<sup>220-222</sup>. Queste alterazioni sono di frequente riscontro nei pazienti ipertesi non trattati e senza evidenza di danno d'organo. L'esame ultrasonografico delle grandi arterie permette pertanto l'identificazione del danno d'organo vascolare e una stima più precisa del profilo di rischio globale<sup>194</sup>. Anche l'indice pressorio arti inferiori/arti superiori, quando  $<0.9$ , può essere considerato un marker di danno vascolare, valutato mediante la velocità dell'onda di polso e mediante rilevazione sfigmomanometrica. Un ridotto rapporto pressorio arti inferiori/arti superiori indica la presenza di malattia vascolare periferica e di un processo aterogeno avanzato<sup>56</sup>. La valutazione dello spessore medio-intimale può favorire la diagnosi di alterazioni vascolari più precoci<sup>220</sup>. Un ridotto rapporto pressorio arti inferiori/arti superiori correla con lo sviluppo di angina, infarto miocardico, ictus, vasculopatia carotidea e periferica<sup>15,223-226</sup>. Nei pazienti con malattia coronarica diffusa può conferire un rischio cardiovascolare aggiuntivo<sup>227</sup>.

Nel corso degli ultimi 10 anni sono stati pubblicati diversi studi finalizzati a valutare la distensibilità arteriosa e il fenomeno dell'onda riflessa, considerati come i principali determinanti fisiopatologici dell'ipertensione sistolica isolata e dell'incremento della pressione centrale<sup>228</sup>. La misurazione della distensibilità delle grandi arterie è complessa e non facilmente trasferibile alla clinica. D'altro canto, la misurazione dell'onda di polso carotidea-femorale è un approccio non invasivo che permette una valutazione della distensibilità arteriosa in modo semplice e accurato<sup>54</sup>. Questo parametro è risultato predittivo di eventi cardiovascolari morbosi e mortali, di eventi coronarici e di ictus nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata<sup>54,55,229,230</sup>. Anche se la relazione tra distensibilità arteriosa ed eventi cardiovascolari è di tipo continuo, esiste un valore soglia superiore ai 12 m/s che può essere impiegato, negli ipertesi di mezza età, come stima conservativa della presenza di un'alterazione significativa della funzione aortica. Nonostante la rilevanza clinica dell'onda di polso e del cosiddetto "augmentation index" entrambe queste valutazioni sono di prevalente impiego in ambito di ricerca.

Altre metodiche disponibili per la determinazione del danno d'organo vascolare (Tabella 4) non sono per ora indicate in clinica per diverse ragioni. Un incremento del rapporto media-lume nelle arterie di piccolo calibro può essere valutato mediante prelievo biptico del tessuto sottocutaneo. Nei pazienti diabetici e negli ipertesi sono state evidenziate alterazioni precoci a carico del microcircolo<sup>231-234</sup> che si sono dimostrate predittive della morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>235</sup>. La complessità e l'invasività della metodica ne limita l'impiego, rendendola poco utilizzabile in clinica. Un aumento del contenuto di calcio a livello cardiaco, quantificato tramite tomografia computerizzata ad alta risoluzione, è stato proposto come indice predittivo di malattie cardiovascolari<sup>236</sup>, anche se la scarsa disponibilità

e il costo elevato della metodica ne limitano l'impiego. Anche la disfunzione endoteliale sembra svolgere un ruolo predittivo per le malattie cardiovascolari<sup>237,238</sup>. Le evidenze disponibili a questo proposito nello stato ipertensivo sono ancora piuttosto limitate<sup>239</sup>. Inoltre, le metodiche impiegate per valutare la risposta endoteliale a stimoli di diversa natura hanno carattere invasivo o troppo complesso e richiedono un impegno troppo gravoso per essere proposte nella valutazione clinica routinaria del paziente iperteso. Inoltre non è ancora stato chiarito se la valutazione della funzione endoteliale in un solo distretto vascolare possa essere rappresentativa di altri distretti. I risultati di alcuni studi in corso di esecuzione, finalizzati a identificare marker plasmatici della funzione endoteliale o progenitori delle cellule endoteliali, potrebbero in un prossimo futuro permettere la valutazione della funzione endoteliale in modo più semplice anche in ambito clinico<sup>240</sup>.

### 3.6.3 Rene

La diagnosi del danno renale legato ad uno stato ipertensivo si basa sul riscontro di elevati livelli di creatinina sierica, di una riduzione della clearance della creatinina o di un'elevata escrezione urinaria di albumina<sup>241</sup>. La classificazione dell'insufficienza renale si fonda sul calcolo del tasso di filtrazione glomerulare mediante la formula abbreviata MDRD che tiene conto dell'età, del sesso e dei livelli di creatinina sierica<sup>52</sup>. La presenza di insufficienza renale allo stadio 3 è stata definita come quella condizione caratterizzata da valori di filtrato glomerulare  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, mentre gli stadi 4 e 5 sono definiti da valori inferiori rispettivamente a 30 e 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Un'altra stima dei valori della creatinina clearance si basa sulla formula di Cockcroft-Gault che tiene conto dell'età, del sesso, del peso corporeo e dei livelli di creatinina sierica. Questa formula è valida per valori  $>60$  ml/min, ma sovrastima i valori di creatinina clearance in presenza di una malattia renale in fase avanzata (stadi 3-5)<sup>51</sup>. Entrambe le formule permettono di diagnosticare un'insufficienza renale di grado lieve, caratterizzata da livelli di creatinina sierica ancora nella norma<sup>242</sup>. La riduzione del filtrato glomerulare e l'incremento del rischio cardiovascolare possono favorire un aumento dei livelli sierici di cistatina C<sup>243</sup>.

Talvolta è possibile riscontrare un lieve incremento della creatinina sierica (fino al 20%) quando si instaura o si potenzia la terapia antipertensiva. Questo reperto non deve essere considerato come indice di un progressivo deterioramento renale. La presenza di iperuricemia viene frequentemente osservata nella popolazione ipertesa non trattata (particolarmente in caso di pre-eclampsia) e risulta correlata alla presenza di un ridotto flusso renale e di nefrosclerosi<sup>244</sup>.

Mentre un aumento della creatininemia indirizza verso una riduzione della filtrazione glomerulare (o della clearance della creatinina), un incremento dell'escrezione urinaria di albumina o di proteine suggerisce un'alterazione della membrana deputata alla filtrazione

glomerulare. La microalbuminuria (Tabella 2) si è dimostrata in grado di predire lo sviluppo di nefropatia diabetica conclamata sia nei diabetici di tipo 1 che di tipo 2<sup>245</sup>, mentre la presenza di proteinuria indica generalmente la presenza di un danno renale parenchimale conclamato<sup>246</sup>. Sia nei pazienti ipertesi non diabetici che diabetici la presenza di microalbuminuria, anche quando inferiore ai valori soglia di riferimento<sup>247</sup>, si è dimostrata in grado di predire gli eventi cardiovascolari<sup>178-186,248</sup>. È stata recentemente descritta nella popolazione generale una relazione continua tra escrezione urinaria di albumina ( $\geq 3.9$  mg/g nei maschi e  $\geq 7.5$  mg/g nelle femmine) e mortalità cardiovascolare e non cardiovascolare<sup>185,186</sup>. Il termine microalbuminuria è quindi equivoco (perché implica erroneamente un danno renale lieve) e in teoria dovrebbe essere sostituito con quello di "albuminuria di grado lieve"<sup>248</sup>. La microalbuminuria può essere determinata su un campione estemporaneo di urine (la raccolta delle urine nelle 24 h o solo del periodo notturno è sconsigliata perché spesso non accurata) dal calcolo della concentrazione urinaria di albumina e della creatinina<sup>242</sup>. I classici stick urinari consentono di rilevare la presenza di albuminuria sopra una soglia di creatinina di 300 mg/g e "microalbuminuria" per valori  $>30$  mg/g. Sono in fase di sperimentazione stick urinari più sensibili.

Il riscontro di una compromissione della funzione renale in un paziente iperteso, documentata da un'alterazione dei marker sopra ricordati, è frequente e rappresenta un elemento in grado di predire in modo accurato la morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>179,249-253</sup>. Nel paziente iperteso è pertanto raccomandabile una stima del filtrato glomerulare e dell'escrezione urinaria di proteine (mediante stick). Se il test mediante stick è negativo, si dovrebbe ricercare la microalbuminuria in campioni estemporanei, ripetendo almeno 2 volte la procedura. Il dosaggio dell'albuminuria deve comunque essere sempre rapportato ai valori di creatinina (rapporto albumina/creatinina).

### 3.6.4 Fundus oculi

A differenza di quanto accadeva nel 1930, quando fu proposta da Keith, Wagener e Barker la classificazione delle alterazioni oculari del paziente iperteso in quattro gradi<sup>254</sup>, oggi molti pazienti vengono diagnosticati come ipertesi più precocemente e di conseguenza le emorragie, gli essudati (grado 3) e il papilledema (grado 4) sono di raro riscontro in clinica. Alterazioni arteriose di grado 1 (restringimenti arteriolar focali o diffusi) e di grado 2 (incroci artero-venosi) sono di frequente riscontro rispetto ad altri marker di danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra, placche aterogene e microalbuminuria)<sup>255</sup>. Non esiste tuttavia un'evidenza univoca sul fatto che tali alterazioni possano rivestire un significato prognostico<sup>255-257</sup>. Le alterazioni retiniche di grado 1 e 2 non sono specifiche della patologia ipertensiva, anche se un loro riscontro nei pazienti più giovani richiede l'esecuzione di ulteriori approfondi-

menti diagnostici. Al contrario le alterazioni retiniche di grado 3 e 4 si associano ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari<sup>258,259</sup>. Sono attualmente in corso di elaborazione metodiche che consentono una valutazione più precisa del danno oculare nell'ipertensione<sup>260</sup>. Ad esempio immagini digitali della retina possono essere analizzate mediante un programma semiautomatico che quantifica le caratteristiche geometriche e topografiche dei vasi arteriosi e venosi. Questo metodo ha permesso di evidenziare alterazioni topografiche dei vasi retinici ipertensione-correlati<sup>261</sup> e ha mostrato come restringimenti arteriosi e venosi possono precedere lo sviluppo di ipertensione<sup>262,263</sup>. Il loro impiego, tuttavia, è limitato all'ambito della ricerca.

### 3.6.5 Encefalo

Nei pazienti con storia di pregresso ictus cerebrale le tecniche di immagine disponibili permettono di perfezionare l'approccio diagnostico, consentendo di precisare la natura e la sede del processo<sup>264,265</sup>. La tomografia computerizzata del cranio è la procedura standard per la diagnosi di ictus ma, eccetto che per la diagnosi immediata di emorragia intracranica, la metodica è stata progressivamente rimpiazzata dalla risonanza magnetica nucleare. La risonanza magnetica nucleare a diffusione bilanciata può identificare un danno ischemico entro un intervallo di minuti dall'occlusione arteriosa. Questa tecnica, inoltre, specie nelle sequenze di recupero inverso a flusso attenuato, risulta largamente superiore alla tomografia computerizzata nell'identificazione di infarti cerebrali silenti, la maggior parte dei quali è di piccola dimensione e localizzata in profondità nel tessuto cerebrale (i cosiddetti infarti lacunari). Numerosi studi<sup>266,267</sup> hanno mostrato che nella popolazione generale il riscontro di infarti cerebrali silenti, identificati dalla risonanza magnetica, è frequente, soprattutto nei pazienti ipertesi anziani, associandosi ad un aumentato rischio di ictus, deterioramento cognitivo o demenza<sup>267-269</sup>. Nonostante la rilevanza clinica di queste osservazioni, la ridotta disponibilità e gli elevati costi della metodica non ne permettono un impiego diffuso per la valutazione diagnostica degli ipertesi anziani. La metodica è raccomandata in tutti gli ipertesi che presentano disturbi neurologici e in particolare perdita di memoria. Infine, poiché i disturbi cognitivi dell'anziano sono, almeno in parte, correlati all'ipertensione<sup>270-272</sup>, il ricorso a test di valutazione cognitiva dovrebbe avvenire più spesso nella valutazione clinica del paziente iperteso anziano.

## 4. Benefici del trattamento: le evidenze scientifiche

### 4.1 Introduzione

Prima di esaminare le raccomandazioni terapeutiche è opportuno fare un'analisi delle evidenze disponibili sui benefici assoluti della terapia antipertensiva, nonché

una valutazione comparativa delle diverse classi di farmaci. Le evidenze fornite dai trial clinici di intervento terapeutico, basati sulla valutazione degli eventi fatali e non fatali, costituiscono a tutt'oggi i dati più solidi che abbiamo a disposizione. Non sono da sottovalutare tuttavia i limiti dell'approccio<sup>3,273,274</sup>.

I limiti includono il frequente reclutamento di pazienti anziani o comunque ad alto rischio, caratteristica quest'ultima che se da un lato consente di aumentare la potenza statistica dei trial dall'altro non permette di valutare gli effetti del trattamento nella popolazione di ipertesi a rischio cardiovascolare più basso o più giovani, che rappresentano la maggioranza dei pazienti. Inoltre spesso l'approccio terapeutico adottato in un trial può essere assai diverso rispetto alla pratica clinica quotidiana. Spesso il trattamento terapeutico impostato all'inizio di un trial viene proseguito anche quando non si ottiene un'efficace riduzione pressoria. Al contrario, nella pratica clinica, di solito si modifica la terapia, se inefficace. Questo ha come conseguenza il fatto che nei trial, ma non nella pratica clinica, i benefici che si riscontrano nei *responders* al trattamento sono controbilanciati dall'assenza di benefici nei soggetti *non responders*.

Il limite più importante dei trial clinici è tuttavia rappresentato dalla loro breve durata temporale (nella maggioranza dei casi 4-5 anni), mentre le aspettative di vita, e quindi le aspettative di durata del trattamento, sono nel caso dei pazienti di mezza età pari a 20-30 anni. Di recente questo limite è stato almeno in parte superato prolungando l'osservazione dei pazienti reclutati in un trial oltre il suo termine<sup>275,276</sup>. Tale approccio non è tuttavia controllato e ciò ne limita la rilevanza scientifica.

Un ulteriore metodo per valutare i benefici del trattamento antipertensivo si basa sull'impiego dei cosiddetti "endpoint intermedi" quali i marker di danno d'organo subclinico. Tuttavia questo approccio non consente di fornire evidenze di "solidità" scientifica e clinica analoghe a quelle ottenibili dall'analisi degli "hard endpoint" (infarto del miocardio, ictus cerebrale fatale e non fatale, mortalità cardiovascolare o da tutte le cause). Numerose evidenze hanno dimostrato che la regressione o la rallentata progressione del danno d'organo (microalbuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra) indotta dal trattamento si associa ad una riduzione di eventi cardiovascolari fatali e non fatali e può essere un marker predittivo degli effetti della terapia sugli eventi "hard" (Sezioni 3.6 e 4.5). Queste considerazioni, oltre al fatto che gli eventi cardiovascolari non si verificano in un sistema cardiovascolare "integro", ma in genere sono preceduti da alterazioni strutturali o funzionali, rendono questo approccio prezioso e utile sul piano clinico. Un ulteriore approccio può essere quello di utilizzare come endpoint lo sviluppo o la progressione di malattie ad impatto prognostico negativo, quali il diabete, i disordini metabolici e l'insufficienza renale terminale. Come è noto, la nefropatia si associa ad un

mentato rischio cardiovascolare<sup>186,277</sup> e pertanto è spesso utilizzata in numerosi trial nella valutazione degli endpoint intermedi. Anche lo sviluppo di nuovo diabete rientra tra gli endpoint intermedi e il suo valore predittivo verrà specificatamente discusso nella Sezione 4.5.5.

Infine, possono essere di una certa utilità le informazioni derivate dagli studi di metanalisi che, anche se non dovrebbero essere considerate come le migliori evidenze disponibili, presentano tuttavia una maggior solidità rispetto ai singoli studi. Le metanalisi possono fornire utili informazioni sugli effetti del trattamento, pur presentando alcuni importanti limiti. Esse infatti, per definizione, si basano su un'analisi *a posteriori*, spesso includono in modo arbitrario e non omogeneo solo alcuni dei trial pubblicati, con differenze anche rilevanti sul piano statistico. Da ultimo, i risultati delle metanalisi (come peraltro tutte le evidenze scientifiche) devono essere interpretati in modo critico.

#### **4.2 Trial finalizzati a paragonare gli effetti del trattamento farmacologico attivo versus placebo sugli eventi**

I trial randomizzati basati sul confronto degli effetti del trattamento farmacologico attivo versus placebo sono stati numerosi e hanno fornito risultati inequivocabili<sup>278-291</sup>. Nella maggior parte dei casi questi trial clinici di intervento sono stati oggetto di meta-analisi, nel tentativo di ottenere risultati più solidi e applicabili alla stragrande maggioranza dei pazienti<sup>10,292-299</sup>. I risultati di questi studi possono essere così riassunti: 1) il trattamento antipertensivo induce una significativa riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare e in parte della mortalità globale; 2) i benefici del trattamento sono evidenti anche nei pazienti anziani, inclusi i soggetti con ipertensione sistolica isolata; 3) la riduzione del rischio cardiovascolare è simile nei due sessi e nei diversi gruppi etnici (razza caucasica, asiatica e nera) e 4) il trattamento antipertensivo si associa ad una maggiore riduzione del rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (circa 30-40%) rispetto a quelli coronarici (circa 20%). Infine esso rallenta lo sviluppo di scompenso cardiaco.

Le metanalisi di studi clinici con controllo placebo hanno consentito di aggiungere informazioni sugli effetti specifici delle diverse classi di farmaci, anche se spesso il confronto è risultato tecnicamente difficile per le differenze pressorie tra gruppi. Complessivamente i risultati di questi studi hanno mostrato i benefici della terapia con diuretici tiazidici o betabloccanti sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare, così come sui singoli eventi. Risultati simili sono stati ottenuti anche con l'impiego di calcioantagonisti o ACE-inibitori<sup>292-298</sup>.

La dimostrazione degli effetti favorevoli del trattamento antipertensivo ha posto problemi di ordine etico relativi all'impiego del placebo. Negli studi più recenti il problema è stato superato trattando con placebo un gruppo di pazienti che in realtà continuavano la terapia

antipertensiva in atto prima dell'arruolamento. In questo modo si è potuto dimostrare come i benefici del trattamento siano evidenti anche quando l'entità della riduzione pressoria è modesta o quando i valori pressori pre-trattamento sono inferiori al valore soglia di ipertensione. Nello studio HOPE<sup>300</sup>, che ha valutato pazienti ad elevato rischio cardiovascolare (molti dei quali con storia di infarto del miocardio) trattati con diversi farmaci, si è osservata, per una modesta riduzione pressoria (circa 3 mmHg di sistolica) indotta dal trattamento (ramipril), una spiccata riduzione di eventi cardiovascolari (-22%) rispetto al placebo. Lo studio FEVER<sup>301</sup> ha confrontato l'effetto di un calcioantagonista, la felodipina, rispetto al placebo, in un gruppo di pazienti ipertesi a rischio cardiovascolare moderato, in cui la pressione arteriosa era stata ridotta a valori <160/90 mmHg dalla precedente terapia. Nel gruppo in trattamento con felodipina, che provocò una maggiore riduzione pressoria rispetto al placebo (-3.5/-1.5 mmHg), si è registrata una riduzione del 28% di tutti gli endpoint cardiovascolari. Nello studio EUROPA<sup>302</sup>, che ha valutato pazienti coronaropatici, la riduzione pressoria (-5/-2 mmHg) indotta da un ACE-inibitore (perindopril con l'aggiunta eventualmente di indapamide) si è associata ad effetti cardiovascolari favorevoli a prescindere dai valori pressori di partenza. Nello studio ACTION<sup>303,304</sup>, condotto in pazienti con angina pectoris, il gruppo trattato con nifedipina a lento rilascio in combinazione ad altri farmaci, ha mostrato una minor incidenza di eventi cardiovascolari rispetto al gruppo trattato con placebo. Tale differenza si è tuttavia evidenziata solo nel sottogruppo di pazienti ipertesi. Una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari è stata osservata anche nello studio CAMELOT<sup>305</sup>, condotto in pazienti coronaropatici già trattati, nei quali l'aggiunta di amlodipina al trattamento in corso ha determinato una riduzione pressoria di lieve entità rispetto al placebo. Sorprendentemente, i risultati di un altro studio, condotto anch'esso in soggetti coronaropatici, non hanno consentito di evidenziare significative differenze di eventi tra il gruppo trattato con ACE-inibitore rispetto al gruppo placebo<sup>306</sup>. È da notare che in questo studio l'entità della riduzione pressoria era del tutto simile a quella osservata nel CAMELOT.

La valutazione dell'efficacia terapeutica dei nuovi farmaci antipertensivi, quali i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, è stata effettuata utilizzando il confronto con placebo. Nello studio SCOPE<sup>307</sup>, condotto in soggetti ipertesi anziani (età >70 anni), si è osservata, nel gruppo trattato con candesartan, spesso somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi, una riduzione dei valori pressori più significativa rispetto al gruppo trattato con placebo (3.2/1.6 mmHg). Tale effetto si è associato ad una minore incidenza di ictus non fatale. Gli studi RENAAL e IDNT hanno valutato gli effetti del losartan<sup>308</sup> e dell'irbesartan<sup>309</sup> in pazienti ipertesi nefropatici con diabete di tipo 2. Tutti e due gli studi hanno messo in luce l'efficacia del tratta-

mento farmacologico in termini di nefroprotezione (l'obiettivo primario dello studio) senza tuttavia dimostrare differenze significative nei confronti degli obiettivi secondari, per la cui valutazione i trial non avevano adeguata potenza statistica. La metanalisi di questi studi ha tuttavia permesso di evidenziare una riduzione significativa nell'incidenza di eventi morbosi cardiovascolari<sup>310</sup>. Questi dati, nella loro globalità, dimostrano che i farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina II, riducendo i valori pressori, svolgono effetti di protezione cardiovascolare.

#### **4.3 Trial finalizzati a paragonare endpoint pressori più o meno rigorosi**

La maggior parte delle informazioni disponibili proviene dal più ampio di questi trial, lo studio HOT<sup>311</sup>, e in parte da studi di più piccole dimensioni, condotti principalmente in pazienti diabetici. I risultati di 5 studi clinici eseguiti in oltre 22 000 pazienti sono stati inclusi nella metanalisi BPLTT (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists')<sup>292,296</sup>. I risultati di questa metanalisi dimostrano che una maggiore riduzione pressoria si traduce in maggiori benefici clinici, in termini di riduzione di ictus e di eventi cardiovascolari maggiori, soprattutto nella popolazione diabetica. Ulteriori informazioni possono essere desunte dall'analisi dei risultati di alcuni trial, in cui il gruppo in trattamento placebo riceveva in realtà una terapia antipertensiva meno efficace (vedi sopra). Da ultimo, ulteriori evidenze indirette possono essere ottenute da studi clinici, come l'HDFP<sup>312</sup>, che nel paragonare diversi schemi di trattamento attivo, hanno ottenuto riduzioni pressorie di entità diversa nei diversi gruppi. Anche con questo limite, questi studi hanno evidenziato che la riduzione pressoria si associa ad una minor incidenza di ictus (vedi Sezione 4.4).

#### **4.4 Trial finalizzati a paragonare gli effetti di differenti schemi terapeutici**

Dopo la pubblicazione delle Linee Guida ESH/ESC 2003, il Collaborative Group BPLTT<sup>292</sup> ha pubblicato una metanalisi dei risultati dei trial clinici finalizzati a valutare gli effetti di diversi farmaci attivi<sup>220,222,313-327</sup>. I risultati di questa metanalisi verranno presi come guida per questa Sezione. Verranno anche discussi i risultati di altri trial non inclusi nella metanalisi, nonché i problemi metodologici dei diversi trial<sup>328,329</sup>.

I risultati di questi studi, pur di grande utilità clinica, rimangono di difficile interpretazione e non paragonabili tra loro in quanto l'entità delle riduzioni pressorie tra farmaci è diversa. Differenze pressorie anche minime possono infatti associarsi ad un diverso impatto sugli eventi<sup>273,274</sup>. La correzione dei dati non è in grado far fronte al mancato raggiungimento dell'obiettivo pressorio previsto dal protocollo. Le analisi di meta-regressione possono almeno in parte sopperire al problema. L'eterogeneità dei dati derivati da una meta-regressione risulta tuttavia maggiore rispetto a quanto accade

nel caso delle metanalisi. È infine da ricordare che gli studi clinici di paragone tra farmaci attivi in realtà confrontano schemi terapeutici diversi tra loro solo nelle fasi iniziali dello studio. Nel caso dei trial, infatti, molto spesso si ricorre a una terapia di associazione che include anche i farmaci oggetto di valutazione.

#### *4.4.1 Calcioantagonisti versus diuretici tiazidici e betabloccanti*

Una recente metanalisi, che ha incluso 9 trial di confronto tra terapia antipertensiva con calcioantagonisti e terapia convenzionale, ha permesso di valutare circa 68 000 pazienti<sup>292</sup>. A parità di riduzione pressoria non si sono osservate differenze significative tra i due regimi terapeutici. Il rischio relativo, che esprime il possibile beneficio dei calcioantagonisti rispetto alla terapia convenzionale, è risultato vicino all'unità e comunque non significativo per la mortalità cardiovascolare e globale, per gli eventi cardiovascolari e per l'infarto del miocardio. I calcioantagonisti si sono dimostrati di poco più efficaci, rispetto alla terapia convenzionale, nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari, ma non dello scompenso cardiaco, la cui incidenza è risultata ridotta in maniera simile nei due gruppi. I risultati sono sovrapponibili nei pazienti diabetici e non diabetici<sup>296</sup>. Anche lo studio ASCOT<sup>330</sup> ha aggiunto informazioni rilevanti sull'efficacia del trattamento antipertensivo con calcioantagonisti o con terapia convenzionale. I risultati dello studio INVEST<sup>331</sup>, non inclusi nella metanalisi, hanno evidenziato un'incidenza di eventi cardiovascolari simile nel gruppo di pazienti coronaropatici trattati con calcioantagonista (verapamil, spesso in associazione con un ACE-inibitore) o betabloccante (atenololo, spesso in aggiunta ad un diuretico). Nello studio ASCOT il trattamento con amlodipina ha consentito di ottenere una riduzione pressoria lievemente maggiore, associata ad una significativa riduzione di tutti gli endpoint cardiovascolari. È tuttavia da precisare che, come in molti altri trial, la maggioranza dei pazienti dello studio ASCOT ha richiesto una terapia antipertensiva di combinazione (calcioantagonista più ACE-inibitore versus betabloccante più diuretico).

#### *4.4.2 ACE-inibitori versus diuretici tiazidici e betabloccanti*

La metanalisi del Collaborative Group BPLTT ha incluso 6 trial clinici (per un totale di 47 000 pazienti) finalizzati a valutare gli effetti degli ACE-inibitori nei confronti dei diuretici e dei betabloccanti<sup>292</sup>. Il rischio relativo, e cioè il parametro finalizzato a riflettere il beneficio dell'ACE-inibitore rispetto alla terapia convenzionale, risultò vicino all'unità senza dimostrare differenze significative in termini di mortalità cardiovascolare e globale, di eventi cardiovascolari e coronarici con i diversi tipi di trattamento. Non si evidenziarono altresì differenze significative in termini di ictus e di scompenso cardiaco, pur notandosi un trend a sfavore degli ACE-inibitori. Simili sono stati i risultati di altre meta-

nalisi, che hanno analizzato separatamente i dati ottenuti nei pazienti diabetici e non diabetici<sup>296</sup>.

Nessun trial di confronto tra ACE-inibitori e terapia convenzionale ha permesso di raggiungere conclusioni definitive su questo argomento. Nel secondo studio Australian<sup>327</sup>, nel gruppo di pazienti ipertesi randomizzati al trattamento con ACE-inibitore, si è osservata una riduzione del numero di eventi cardiovascolari rispetto al gruppo in trattamento con diuretico tiazidico. La differenza tuttavia risultò modesta, evidenziabile solo nei pazienti di sesso maschile e solo includendo nell'analisi anche le recidive. Al contrario i risultati dello studio ALLHAT<sup>322</sup> hanno mostrato un'incidenza simile di eventi coronarici (endpoint primario) nei gruppi di pazienti randomizzati al trattamento con un diuretico, l'idroclorotiazide o con un ACE-inibitore, il lisinopril. L'incidenza di ictus e di scompenso cardiaco si è rivelata tuttavia significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con diuretico (in cui si verificò anche una maggior riduzione pressoria).

#### *4.4.3 ACE-inibitori versus calcioantagonisti*

Il confronto tra queste due classi di farmaci è stato effettuato nell'ambito della metanalisi BPLTT, analizzando circa 26 000 pazienti arruolati in 6 studi clinici<sup>292</sup>. Non sono emerse differenze significative tra le due classi di farmaci in termini di eventi cardiaci, mortalità cardiovascolare e globale o eventi coronarici. Si è peraltro notata una maggiore protezione cerebrovascolare nel gruppo trattato con calcioantagonisti e una maggior protezione nei confronti dello scompenso cardiaco da parte degli ACE-inibitori.

#### *4.4.4 Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II versus altri farmaci*

Cinque studi clinici hanno paragonato i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II ad altri farmaci antipertensivi. L'eterogeneità della terapia nei vari studi ha reso difficile includere i dati in una metanalisi. Nello studio LIFE<sup>332</sup>, condotto in 9000 pazienti ipertesi con segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra, la riduzione pressoria risultò simile nei gruppi trattati con losartan o atenolo. Durante i 5 anni di follow-up i pazienti trattati con losartan evidenziarono, a parità di riduzione di eventi coronarici, una diminuzione di eventi cardiovascolari maggiori (l'endpoint primario dello studio) e di eventi cerebrovascolari superiore a quanto riscontrato nel gruppo trattato con atenololo (rispettivamente 13% e 25%). Anche lo studio SCOPE<sup>307</sup> ha riportato un significativo decremento di ictus non fatali (ma non dell'endpoint primario) nel gruppo trattato con candesartan, pur evidenziandosi una maggiore riduzione pressoria rispetto al gruppo trattato con placebo o in terapia convenzionale. Lo studio MOSES<sup>333</sup>, condotto in 1500 pazienti ipertesi con storia di un pregresso evento cerebrovascolare, ha paragonato l'eprosartan ad un calcioantagonista, la nitrendipina. Durante i 2.5 anni di follow-up, a parità di efficacia antipertensiva, si è

evidenziata una maggior riduzione di eventi cardiovascolari nel gruppo trattato con eprosartan, mentre la riduzione di eventi cerebrovascolari risultò significativa solo considerando le recidive ictali. Nel Jikei Heart trial<sup>334</sup>, condotto in 3000 giapponesi ipertesi trattati e ad elevato rischio cardiovascolare per la concomitante presenza di coronaropatia, scompenso cardiaco, diabete o di altri fattori di rischio, l'associazione di valsartan alla terapia in atto provocò una riduzione pressoria da 139/81 a 132/78 mmHg. Nell'arco dei 3 anni di follow-up ciò si tradusse in una marcata riduzione di eventi ictali (40%) rispetto al gruppo di controllo trattato con altri farmaci antipertensivi. Infine, nello studio VALUE<sup>335</sup> oltre 15 000 ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare sono stati randomizzati al trattamento con valsartan o amlodipina. Durante il follow-up di durata pari a 5 anni, pur verificandosi una riduzione pressoria lievemente superiore nel gruppo trattato con amlodipina, l'incidenza di eventi coronarici e di decessi (endpoint primario) risultò simile nei due gruppi. L'incidenza di infarto del miocardio, così come il trend di incidenza per ictus risultò maggiore nel caso dell'amlodipina. Il trattamento con valsartan provocò una minor incidenza di scompenso cardiaco. Nel caso dei pazienti diabetici, peraltro studiati in un limitato numero di trial, l'effetto protettivo dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina II nei confronti dello scompenso cardiaco è risultato particolarmente evidente<sup>296</sup>.

È stato recentemente ipotizzato che i sartani potrebbero esercitare un minor effetto protettivo nei confronti dell'infarto del miocardio rispetto ad altre classi di farmaci antipertensivi<sup>336</sup>. Le metanalisi sinora eseguite non hanno confermato questo dato<sup>337,338</sup>. Tuttavia ad oggi non sono disponibili nell'ipertensione studi di confronto sartano-ACE-inibitore (cioè quelle classi di farmaci che antagonizzano gli effetti cardiovascolari del sistema renina-angiotensina). È auspicabile che questa informazione possa in futuro essere tratta dai risultati di un grande trial in corso di effettuazione, l'ONTARGET, che ha reclutato pazienti normotesi o ipertesi ad alto rischio cardiovascolare, randomizzati a ramipril o telmisartan<sup>339</sup>. I trial clinici randomizzati condotti nello scompenso cardiaco, nel post-infarto complicato da disfunzione ventricolare sinistra non hanno evidenziato differenze significative in termini di ictus, eventi coronarici e scompenso tra ACE-inibitori e bloccanti recettoriali<sup>340-342</sup>. L'analisi di meta-regressione del BPLTT dimostra che sartani e ACE-inibitori esercitano gli stessi effetti (pressione-dipendenti) di protezione coronarica. È possibile che gli ACE-inibitori abbiano effetti protettivi addizionali rispetto a quelli connessi al loro effetto antipertensivo<sup>329</sup>.

#### 4.4.5 Betabloccanti

Due trial clinici di recente pubblicazione, lo studio LIFE<sup>332</sup> e lo studio ASCOT<sup>330</sup>, hanno messo in dubbio il reale beneficio della terapia con betabloccanti nei confronti di altri farmaci. Entrambi questi studi hanno ri-

spettivamente dimostrato la superiorità dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina II e dei calcioantagonisti nei confronti dei betabloccanti in termini di protezione cerebrale (LIFE) o di eventi cerebrovascolari e di mortalità globale (ASCOT). Questi trial hanno influenzato in maniera significativa i risultati di una recente metanalisi<sup>343</sup>, che ha evidenziato un minor effetto protettivo dei betabloccanti nei confronti della patologia cerebrovascolare acuta, senza peraltro differenze significative in termini di infarto del miocardio o della mortalità globale. Ciò ha indotto il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Regno Unito a posizionare i betabloccanti al quarto posto tra i farmaci antipertensivi<sup>344</sup>. Pur se interessanti, questi dati dovrebbero essere soggetti a revisione critica. Ciò perché il LIFE e l'ASCOT hanno impiegato già nelle prime fasi dello studio una terapia di associazione. Di conseguenza la maggior parte dei pazienti randomizzati al trattamento con betabloccante era in realtà in terapia di associazione betabloccante/diuretico tiazidico. Lo studio ALLHAT<sup>322</sup> peraltro, pur utilizzando la stessa terapia di associazione non ha mostrato una sua inferiorità nei confronti dell'ictus. Allo stesso modo nello studio INVEST<sup>331</sup> l'incidenza degli eventi cardiovascolari e non cardiovascolari risultò sovrapponibile nei pazienti trattati con diuretico/betabloccante rispetto a quelli trattati con verapamil/trandolapril. Infine, i risultati di una recente metanalisi hanno mostrato che, rispetto al placebo, il trattamento con betabloccanti riduce in modo significativo il rischio di ictus<sup>297</sup>. Questi dati suggeriscono che l'inferiorità della terapia di associazione betabloccante/diuretico descritta nello studio ASCOT potrebbe almeno in parte essere legata ad una minore riduzione della pressione arteriosa sistemica<sup>330</sup> o centrale<sup>166</sup>.

La terapia di associazione betabloccanti/diuretici tiazidici si associa inoltre inevitabilmente ad alterazioni del profilo metabolico e all'insorgenza di nuovi casi di diabete mellito (vedi Sezione 4.5.5), risultando pertanto controindicata in pazienti predisposti allo sviluppo di questa patologia. La valutazione dei dati disponibili, anche in studi metanalitici, è complicata dal fatto che in molti trial finalizzati a valutare gli effetti specifici dei betabloccanti<sup>297,343</sup> si è in realtà fatto uso di una terapia di associazione.

#### 4.4.6 Conclusioni

I trial clinici randomizzati finalizzati a confrontare gli effetti dei diversi regimi terapeutici tra loro hanno evidenziato come, a parità di riduzione pressoria, le differenze tra farmaci in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare siano molto modeste, confermando l'importanza della riduzione pressoria in sé. A causa della disomogeneità della riduzione pressoria indotta dai diversi farmaci nei vari trial, si è utilizzato l'approccio dell'analisi di meta-regressione, includendo così trial di natura assai diversa. Pur se con limiti, tutte le analisi basate sulla meta-regressione<sup>292,328,329</sup> hanno sottolinea-

to l'importanza della riduzione pressoria nella prevenzione dei diversi tipi di eventi, ad eccezione dello scompenso cardiaco. Ogni qualvolta si ottiene una riduzione della pressione arteriosa sistolica pari a 10 mmHg si osserva una riduzione di ictus e di eventi coronarici del 25-30%, indipendentemente dal farmaco antipertensivo impiegato<sup>328,329</sup>. Queste meta-regressioni hanno anche suggerito come alcuni farmaci possano esercitare effetti protettivi specifici e indipendenti da quelli legati alla riduzione pressoria (e cioè una minor incidenza di eventi a parità di effetto antipertensivo). È questo il caso dei calcioantagonisti nei confronti dell'ictus e degli ACE-inibitori nei confronti della malattia coronarica. Questo effetto, tuttavia, è di lieve entità (5-10%) rispetto a quello legato alla riduzione pressoria. Trial e metanalisi concordano nel ritenere che i calcioantagonisti siano meno efficaci rispetto all'associazione beta-bloccanti/diuretici, ACE-inibitori, sartani nella prevenzione dello scompenso cardiaco, indipendentemente da possibili differenze nella loro efficacia antipertensiva. La diagnosi di nuovo scompenso cardiaco può essere complicata dal fatto che alcuni farmaci (calcioantagonisti) favoriscono la comparsa di edemi declivi. Inoltre, farmaci come i diuretici non prevengono l'insorgenza di scompenso cardiaco ma ne mascherano la sintomatologia<sup>3,345,346</sup>. Questa considerazione è emersa recentemente dall'analisi dei dati dello studio VALUE<sup>335</sup>, che ha esaminato tra gli endpoint il numero di ricoveri per scompenso cardiaco, confermando il minor effetto protettivo dei calcioantagonisti rispetto ai sartani. È anche possibile ipotizzare che nella prevenzione dello scompenso cardiaco giochino un ruolo importante anche i fattori neuromorali, i cui valori circolanti subiscono importanti modifiche durante trattamento antipertensivo. La riduzione pressoria rimane comunque di fondamentale importanza nei pazienti ipertesi coronaropatici. Infatti nello studio ACTION<sup>304</sup>, una riduzione pressoria di 14.6/7.6 mmHg nel gruppo randomizzato a terapia con nifedipina a lento rilascio si è associata ad un minor numero (-38%) di ricoveri per scompenso rispetto al gruppo placebo.

#### 4.5 Trial randomizzati basati su endpoint intermedi

I grandi trial basati sugli eventi non consentono da soli di valutare in modo comparativo le diverse classi di farmaci antipertensivi. Al contrario, il danno d'organo subclinico associato allo stato ipertensivo precede la comparsa di eventi e rappresenta perciò un target importante della terapia<sup>274</sup>. Nei prossimi paragrafi verranno discussi i risultati di alcuni trial clinici randomizzati finalizzati a valutare gli effetti della terapia sui diversi marker di danno d'organo subclinico.

##### 4.5.1 Cuore

Vari studi hanno valutato gli effetti dei farmaci antipertensivi sull'ipertrofia ventricolare sinistra associata allo stato ipertensivo, utilizzando per lo più indagini eocardiografiche. Di rado, tuttavia, sono stati impiegati

criteri rigidi e standardizzati che consentissero di ottenere informazioni attendibili. Dato che motivi etici non consentono di effettuare, nella valutazione degli effetti del trattamento sull'ipertrofia cardiaca, studi di paragone tra trattamento attivo e placebo, è necessario che: 1) i trial includano un ampio numero di pazienti, in modo da avere una potenza statistica adeguata, 2) la loro durata non sia inferiore a 9-12 mesi e 3) l'efficacia antipertensiva dei farmaci valutati sia simile. È inoltre opportuno evitare, attraverso appropriati accorgimenti, che si verifichi il fenomeno della regressione verso la media o che abbia luogo, se il protocollo dello studio non prevede la cecità della lettura ultrasonografica, un "bias" di valutazione<sup>347,348</sup>. Anche le metanalisi, che includono studi non esenti da limiti, non consentono di chiarire con precisione l'impatto dei diversi farmaci sull'ipertrofia cardiaca<sup>349</sup>.

I risultati più attendibili sono stati ottenuti grazie ad alcuni studi che hanno seguito rigidi criteri metodologici. Tre di questi studi<sup>350-352</sup> hanno dimostrato una eguale efficacia in termini di regressione dell'ipertrofia cardiaca degli ACE-inibitori (rispettivamente lisinopril, enalapril e fosinopril) e dei calcioantagonisti (rispettivamente amlodipina, nifedipina e amlodipina). Un altro studio<sup>347</sup> ha mostrato una simile efficacia di un bloccante recettoriale dell'angiotensina (candesartan) nei confronti di un ACE-inibitore (enalapril); ed infine in un altro studio<sup>353</sup> si è dimostrato un effetto terapeutico sovrapponibile di un calcioantagonista (lacidipina) e di un betabloccante (atenololo). Diversi studi<sup>354-356</sup> hanno evidenziato la superiorità dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina II (rispettivamente valsartan, irbesartan e losartan) rispetto ai betabloccanti (atenololo in tutti gli studi) nell'indurre una regressione dell'ipertrofia cardiaca. Conclusioni analoghe sono state raggiunte anche dai dati di un sottostudio LIFE, in cui sono stati arruolati 960 soggetti<sup>357</sup>. Due altri trial di grandi dimensioni hanno confrontato la terapia di associazione tra ACE-inibitore e diuretico a dosi fisse (perindopril-indapamide) rispetto ad atenololo o enalapril. La maggior regressione dell'ipertrofia cardiaca osservata nel gruppo in terapia di associazione era accompagnata anche da una maggior riduzione pressoria<sup>358,359</sup>, con una riduzione significativa dei valori della pressione centrale<sup>360</sup>. Altre informazioni sono state fornite da due studi che hanno impiegato la risonanza magnetica per valutare l'ipertrofia ventricolare sinistra. In uno studio di medie dimensioni<sup>361</sup>, il trattamento con l'antagonista dell'aldosterone, l'eplerenone, ha mostrato un'efficacia sovrapponibile a quella dell'enalapril, con un effetto sinergico (anche antipertensivo) in caso dell'associazione terapeutica. Uno studio più piccolo di confronto telmisartan versus carvedilolo (un betabloccante con proprietà alfabloccanti) ha dimostrato che a parità di efficacia antipertensiva il sartano favorisce una regressione dell'ipertrofia cardiaca di maggior entità<sup>362</sup>.

In conclusione, le informazioni ottenute dai trial d'intervento evidenziano che qualsiasi farmaco anti-

pertensivo in grado di ridurre la pressione arteriosa, da solo o in associazione, induce una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra con efficacia sovrapponibile per ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, calcioantagonisti e forse, antagonisti dell'aldosterone. I bloccanti recettoriali si dimostrano in ogni caso d'efficacia superiore ai betabloccanti. L'unico studio di adeguata potenza statistica<sup>363</sup> finalizzato a valutare gli effetti della terapia diuretica ha mostrato l'efficacia dell'indapamide nel favorire la regressione dell'ipertrofia cardiaca, con un effetto complessivo superiore a quello dell'enalapril. Lo studio non consente di trarre informazioni conclusive in quanto è l'unico che non ha dimostrato un'efficacia dell'ACE-inibitore sul danno d'organo cardiaco.

Trial più recenti hanno fornito altre informazioni clinicamente utili. Due trial, di durata particolarmente prolungata<sup>353,357</sup>, hanno dimostrato che la regressione dell'ipertrofia ventricolare si mantiene nel tempo (raggiungendo un picco di effetti entro 2-3 anni). I risultati di uno studio di dimensioni simili al LIFE hanno permesso di evidenziare come una riduzione dell'indice di massa ventricolare sinistra si associa in modo indipendente e significativo ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, ictus e mortalità cardiovascolare e da tutte le cause<sup>57</sup>, confermando quanto già riportato in altri studi osservazionali<sup>61,364,365</sup>.

Nel corso degli ultimi anni, mediante l'impiego di nuove metodiche non invasive, è stato possibile quantificare in modo preciso la componente fibrotica dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Due recenti trial clinici controllati<sup>347,356</sup> hanno valutato l'ipertrofia ventricolare con la tecnica dell'ecoriflettività, evidenziando una maggior efficacia del bloccante recettoriale dell'angiotensina II losartan rispetto al betabloccante atenololo<sup>219</sup>, sull'indice di fibrosi miocardica<sup>217,366</sup>. Al contrario, è stata evidenziata un'efficacia simile nel caso del candesartan e dell'enalapril<sup>367</sup>. In uno studio si è osservata una riduzione di alcuni indici biochimici di fibrosi, quali il propeptide del procollagene di tipo I e III, che ha rispecchiato la riduzione del contenuto in collagene indotta dal losartan ma non dall'atenololo<sup>219</sup>. Questi dati tuttavia non sono stati confermati da un altro studio<sup>368</sup>. In altre due pubblicazioni è stata riportata una riduzione del peptide natriuretico durante terapia con losartan e un incremento con atenololo<sup>356,369</sup>. Questo risultato suggerisce che gli effetti dei due interventi terapeutici sulla massa miocardica e sulla compliance ventricolare sinistra possono essere assai diversi tra loro.

Altre informazioni relative ai diversi effetti dei farmaci antipertensivi sulla massa ventricolare sinistra provengono da studi elettrocardiografici e in particolare dallo studio LIFE. I risultati dello studio LIFE, che ha valutato oltre 9193 soggetti, hanno evidenziato una maggior efficacia del losartan rispetto all'atenololo nel favorire la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>370</sup>, in linea con quanto riportato nel sottostudio effettuato con metodica ecocardiografica<sup>357</sup>. È stato altre-

si osservato che una maggiore regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (criteri elettrocardiografici) si associa ad una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>195</sup>. In due altri studi di dimensioni più piccole, è stata evidenziata una maggior efficacia dell'irbesartan rispetto all'atenololo<sup>371</sup> e dell'ACE-inibitore enalapril rispetto alla nisoldipina nel favorire la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, valutata mediante criteri elettrocardiografici<sup>372</sup>.

Assai più scarse sono le informazioni disponibili sugli effetti dei diversi farmaci antipertensivi sulla disfunzione diastolica, di frequente riscontro nel paziente iperteso anche in assenza di ipertrofia ventricolare<sup>210</sup>. Due studi, pur evidenziando una maggior riduzione della massa ventricolare sinistra con il losartan o l'irbesartan rispetto all'atenololo, non sono stati in grado di dimostrare un effetto diverso dei vari regimi terapeutici sugli indici ecocardiografici di disfunzione diastolica<sup>356,373</sup>. È tuttavia da rilevare che i criteri di arruolamento dei pazienti nei due studi menzionati non includevano la disfunzione diastolica. Sono attualmente in corso di esecuzione studi clinici che presentano come specifici endpoint gli effetti del trattamento su questa alterazione funzionale cardiaca.

Di recente ha destato interesse la valutazione ecocardiografica delle dimensioni dell'atrio sinistro, frequentemente correlate con l'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>374</sup> e con il rischio di sviluppo di eventi cardiovascolari<sup>375</sup>. I motivi di tale interesse risiedono nell'evidenza che i farmaci antipertensivi possono esercitare effetti diversificati tra loro sullo sviluppo di fibrillazione atriale<sup>376</sup>. I risultati di due grandi trial clinici<sup>377,378</sup>, condotti in ipertesi, hanno evidenziato che la terapia con losartan e valsartan riduce i nuovi casi di fibrillazione atriale rispetto all'atenololo e all'amlodipina. Una ridotta incidenza di fibrillazione atriale è stata confermata anche dai risultati di tre trial condotti in pazienti scompensati, quando alla terapia con placebo veniva associato l'enalapril<sup>379</sup>, il candesartan<sup>380</sup> o il valsartan<sup>381</sup>. Nello studio LIFE la ridotta incidenza di fibrillazione atriale era correlata alla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>382</sup>. Studi di dimensioni più limitate hanno esaminato gli effetti dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina II sull'incidenza di recidive di episodi di fibrillazione atriale in soggetti con storia di eventi aritmici. I risultati di questi studi hanno documentato una maggior efficacia sia dell'irbesartan nei confronti del placebo<sup>383</sup> che del losartan nei confronti dell'amlodipina<sup>384</sup>. Entrambi i farmaci venivano associati all'amiodarone. Ampia è la documentazione raccolta sugli effetti protettivi dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina II rispetto a betabloccanti, calcioantagonisti o placebo nei confronti dei nuovi casi di fibrillazione atriale. Pochi al contrario sono gli studi che hanno valutato gli effetti della terapia sulle recidive. Inoltre non sono a tutt'oggi disponibili studi di confronto sartano/ACE-inibitore. Studi in corso di effettuazione consentiranno di chiarire questo aspetto<sup>385</sup>.

#### 4.5.2 Vasi e processo aterogeno

L'interpretazione dei dati delle metanalisi che hanno preso in esame gli studi finalizzati a valutare tra i vari endpoint<sup>386</sup> lo spessore del complesso medio-intimale carotideo non è semplice per tutta una serie di fattori. Innanzitutto, in alcuni studi non è stata raggiunta una potenza statistica adeguata per rilevare anche piccole differenze tra gruppi. In altri studi non è stato utilizzato un controllo interno per evitare un "bias" di valutazione o il fenomeno della regressione verso la media. Infine, sono stati paragonati tra loro studi il cui endpoint era la valutazione dello spessore parietale della carotide comune (indice di ipertrofia vascolare) ad altri che hanno usato un endpoint composito, e cioè la valutazione vascolare in più punti della carotide comune e interna (indice più attendibile del processo aterogeno).

I tre studi che hanno confrontato gli effetti del trattamento attivo rispetto al placebo, sulla carotide comune non hanno evidenziato una superiorità degli ACE-inibitori<sup>387,388</sup> o dei betabloccanti<sup>389</sup> in termini di protezione vascolare. Numerosi studi clinici randomizzati hanno valutato in termini comparativi gli effetti di diverse classi di farmaci antipertensivi sullo spessore della tonaca medio-intimale carotidea, non evidenziando differenze significative tra ACE-inibitori e diuretici tiazidici<sup>390</sup>. Al contrario è emersa la superiorità dei calcioantagonisti rispetto ai diuretici tiazidici<sup>391</sup>, ai betabloccanti<sup>220,221</sup> e agli ACE-inibitori<sup>392</sup>. I risultati di questi studi dimostrano in modo omogeneo che i calcioantagonisti svolgono effetti di maggior protezione vascolare rispetto ad altri farmaci.

Gli studi con endpoint compositi, che includono la valutazione dello spessore della tonaca media a diversi livelli della biforcazione e/o della carotide comune, hanno dimostrato una maggior efficacia del trattamento attivo con calcioantagonisti<sup>393</sup>, ACE-inibitori<sup>394</sup> e betabloccanti<sup>389</sup> rispetto alla terapia con placebo. Ciò suggerisce che la riduzione farmacologica dei valori pressori potrebbe di per sé avere un certo effetto antiaterogeno. Gli studi che hanno paragonato gli effetti delle diverse classi di farmaci antipertensivi hanno dimostrato che, a parità di riduzione pressoria, i calcioantagonisti hanno una maggiore efficacia rispetto all'idroclorotiazide<sup>395</sup>, al clortalidone<sup>222</sup> e all'atenololo<sup>220,221</sup>. Uno studio più recente ha evidenziato una maggiore efficacia di un ACE-inibitore rispetto a un diuretico<sup>390</sup>. Lo studio ELSA<sup>220,221</sup> ha evidenziato una maggior efficacia della lacidipina rispetto all'atenololo nel rallentare la progressione dello spessore medio-intimale della parete carotidea a livello della biforcazione, nel ridurre la progressione della placca e nel favorirne la regressione. Tuttavia, il trattamento con lacidipina o atenololo non ha indotto modificazioni significative della composizione della parete vascolare, valutata con la tecnica dell'ecoriflettività validata mediante approccio istologico<sup>396,397</sup>. Numerosi studi dunque hanno dimostrato i benefici della riduzione pressoria sulla progressione del processo aterogeno a livello carotideo. I calcioantago-

nisti, tuttavia, sono risultati superiori ai betabloccanti, agli ACE-inibitori e alla maggior parte dei diuretici per la loro maggior efficacia su questo specifico marker di danno d'organo.

Anche se si ritiene che l'onda di polso possa rappresentare un indice utile per valutare la distensibilità delle grandi arterie, pochi sono stati gli studi che hanno confrontato gli effetti dei diversi schemi terapeutici su questo parametro. In considerazione dei numerosi limiti che caratterizzano molti di questi studi (studi di piccole dimensioni, non comparativi e non randomizzati) risulta difficile capire se la riduzione dell'onda di polso (e quindi della "stiffness" arteriosa), descritta in questi studi, sia attribuibile alla riduzione pressoria, a specifiche proprietà dei farmaci antipertensivi impiegati o piuttosto al fenomeno della regressione verso la media.

Un ridotto numero di studi con controllo placebo e un breve periodo di follow-up (solo poche settimane) ha dimostrato che diversi farmaci antipertensivi possono esercitare effetti favorevoli sull'onda di polso<sup>398</sup>. Non è tuttavia possibile escludere che tali effetti siano legati alla riduzione pressoria in sé. Questa ipotesi è confermata dai dati di un recente studio, finalizzato a confrontare l'efficacia di un trattamento antipertensivo più o meno intenso, in cui la riduzione dei valori dell'onda di polso è risultata significativa solo nel gruppo in cui la riduzione pressoria era più pronunciata<sup>399</sup>. Rimane anche da chiarire se le diverse classi di farmaci abbiano effetti diversificati tra loro, poiché i risultati di 4 studi comparativi hanno fornito risultati non omogenei, verosimilmente a causa della loro insufficiente potenza statistica<sup>400-403</sup>.

#### 4.5.3 Encefalo e funzione cognitiva

Solo pochi trial clinici randomizzati hanno preso in esame gli effetti del trattamento antipertensivo sulle lesioni cerebrali e sul deterioramento cognitivo<sup>404</sup>. Un sottostudio del PROGRESS di piccole dimensioni ha analizzato gli effetti della riduzione pressoria sulla progressione della malattia della sostanza bianca (mediante risonanza magnetica nucleare). Tale studio ha evidenziato, nel gruppo trattato con l'associazione perindopril/indapamide (in cui i valori pressori erano ridotti di 11/4 mmHg rispetto al gruppo placebo), un significativo decremento del volume medio complessivo delle nuove lesioni<sup>405</sup>.

Una recente metanalisi ha incluso i risultati dei trial clinici finalizzati a valutare, tra gli endpoint, il deterioramento cognitivo<sup>406</sup>. Tre studi, condotti in 13 143 pazienti, hanno valutato la funzione cognitiva mediante l'impiego del Mini Mental State Evaluation Test<sup>283,407,408</sup>, mostrando un lieve ma significativo miglioramento rispetto al placebo per differenze pressorie pari a 4.8/2.6 mmHg. I risultati di 5 studi, che hanno incluso 717 soggetti<sup>409-413</sup>, hanno evidenziato come una riduzione pressoria pari a 3.2/1.5 mmHg (rispetto al placebo) si associ ad un significativo miglioramento della performance cognitiva. I dati di 4 studi clinici ran-

domizzati, che hanno arruolato 2396 soggetti<sup>409-412,414</sup> e hanno analizzato le capacità di elaborazione percettiva e di attività sequenziali, non hanno confermato questi risultati, dimostrando come una riduzione pressoria sisto-diastolica di 17.1/7.0 mmHg si associa ad un lieve ma significativo peggioramento della performance cerebrale. Complessivamente dall'analisi dei risultati di questi studi si può evincere che la riduzione pressoria si associa ad un miglioramento della performance a test di screening atti a valutare il grado di demenza e le capacità di memoria, supportando l'ipotesi dei benefici del trattamento antipertensivo sulla morbilità cerebrovascolare. Al contrario, sembra che il trattamento antipertensivo non abbia effetti altrettanto favorevoli sulle capacità di elaborazione o sull'esecuzione di attività sequenziali, suggerendo che le funzioni cognitive non siano necessariamente migliorate dalla terapia antipertensiva. Si deve tuttavia ricordare la possibilità che nei trial in cui non si è evidenziato un miglioramento dei test di apprendimento vi sia stata una maggior riduzione pressoria. Ciò fa sospettare che il fenomeno della cosiddetta curva J abbia in qualche modo inficiato i risultati<sup>406</sup>.

Infine, la maggior parte degli studi clinici effettuati ha confrontato i benefici dei diversi trattamenti attivi nei confronti del placebo, mentre solo pochi hanno paragonato tra loro terapie farmacologiche diverse. Pertanto ad oggi non esistono evidenze certe sull'efficacia di una particolare classe di farmaci nel ritardare o migliorare il deterioramento cognitivo, anche se nella maggior parte dei trial che dimostrano una riduzione dell'incidenza di demenza è stata impiegata la nitrendipina<sup>275,407</sup>.

#### 4.5.4 Funzione renale

Numerosi studi randomizzati hanno indagato gli effetti del trattamento antipertensivo prendendo in esame diversi indicatori della funzione renale, quali la microalbuminuria, l'albuminuria, la filtrazione glomerulare e gli stadi terminali della malattia renale in pazienti diabetici, non diabetici o semplicemente ipertesi. A causa dell'eterogeneità delle condizioni cliniche, degli endpoint, delle dimensioni e della potenza statistica degli studi, i risultati non sono stati oggetto di metanalisi, come testimoniato dalle critiche che hanno accompagnato la pubblicazione di una recente metanalisi sull'argomento<sup>415-417</sup>. Probabilmente il miglior approccio è quello di analizzare i risultati disponibili singolarmente e in modo critico<sup>418,419</sup>.

Uno dei principali obiettivi della terapia antipertensiva nei pazienti nefropatici è quello di ridurre i valori pressori al di sotto della soglia prevista per i pazienti con ipertensione non complicata, cioè al di sotto dei 130/80 mmHg. Anche se questa è stata la raccomandazione fornita da tutte le Linee Guida<sup>3,30,420</sup>, le evidenze raccolte nei trial, che hanno valutato in soggetti nefropatici l'efficacia di una terapia antipertensiva più aggressiva nei confronti di una meno aggressiva, sono

scarse. Molte informazioni derivano da un trial, l'MDRD<sup>421</sup>, che aveva come peculiarità il lungo follow-up. I risultati di questo trial hanno evidenziato, nel gruppo di pazienti con nefropatia non diabetica in cui si sono raggiunti in terapia valori pressori medi <92 mmHg (cioè valori <120/80 mmHg), una minor progressione della malattia renale rispetto al gruppo in cui la pressione media era <107 mmHg (cioè <140/90 mmHg). I risultati di altri trial, in cui sono stati raggiunti gli stessi obiettivi pressori in pazienti diabetici<sup>422</sup> e non diabetici<sup>318</sup>, non hanno confermato questo trend. In un ulteriore trial, che ha valutato soggetti normotesi diabetici, in cui i valori pressori venivano ridotti dal valsartan al di sotto dei 120/80 mmHg, non si è potuto evidenziare alcun effetto sulla creatinina clearance nel gruppo che riceveva un trattamento più aggressivo (obiettivo pressorio <120/80 mmHg). Al contrario, l'escrezione urinaria di proteine risultò favorevolmente influenzata dal trattamento antipertensivo più aggressivo<sup>423</sup>. In un altro studio, condotto in nefropatici non diabetici, è stato osservato che la maggiore riduzione pressoria, ottenuta dall'associazione calcioantagonista/ACE-inibitore<sup>424</sup>, non riduceva la progressione della disfunzione renale né la proteinuria. I risultati positivi dell'MDRD sono stati confermati anche da un'analisi retrospettiva dell'IDNT<sup>425</sup> e di 11 trial condotti nella nefropatia non diabetica. Dall'analisi di questi studi si è potuto evincere il beneficio legato alla riduzione pressoria sistolica a valori <120 mmHg<sup>426</sup>. Si può quindi ritenere che la diatriba relativa al goal pressorio da raggiungere nei pazienti diabetici sia inutile, considerando che le informazioni disponibili hanno confermato il beneficio (in particolare in termini di eventi cardiovascolari) legato ad una maggior riduzione pressoria, raggiungendo valori anche <130/90 mmHg<sup>311,422,427-429</sup>.

Numerosi studi clinici randomizzati hanno valutato le proprietà nefroprotettive dei diversi farmaci antipertensivi, in particolare ACE-inibitori e sartani. Inoltre numerosi studi hanno paragonato gli effetti della terapia attiva (bloccanti recettoriali, ACE-inibitori o ACE-inibitore e diuretici a basse dosi) nei confronti del placebo, sulla progressione della malattia renale, sul deterioramento della creatinina e sulla microalbuminuria/proteinuria in pazienti con nefropatia diabetica e non diabetica<sup>308,309,428,430-435</sup>. Un effetto nefroprotettivo (minor sviluppo di proteinuria), rispetto al placebo, è stato descritto anche per lo spironolattone<sup>436</sup>. In tutti gli studi effettuati con controllo placebo, eccetto uno<sup>430</sup>, è stato dimostrato che le proprietà nefroprotettive della terapia antipertensiva sono più spiccate in presenza di un maggior controllo pressorio. Infatti, anche nello studio Syst-Eur<sup>437</sup>, la nitrendipina si è rilevata in grado di garantire una migliore protezione renale rispetto al placebo.

Risultati meno conclusivi emergono dai trial che hanno paragonato tra loro farmaci attivi. Due studi, uno condotto in pazienti nefropatici diabetici con proteinuria<sup>309</sup> e l'altro in nefropatici non diabetici<sup>317</sup>, hanno di-

mostrato la superiorità dell'ACE-inibitore e del bloccante recettoriale rispetto al calcioantagonista nel rallentare la progressione della malattia renale o l'incremento dei valori di creatinina plasmatica. Tuttavia una subanalisi dello studio ALLHAT, che ha incluso solo il sottogruppo di pazienti ipertesi con ridotta funzione renale (i dati sulla proteinuria non sono noti), non ha permesso di evidenziare differenze significative tra farmaci (diuretici, calcioantagonisti, ACE-inibitori)<sup>438</sup>. Anche gli studi finalizzati a valutare gli effetti del trattamento sul filtrato glomerulare non hanno fornito risultati univoci. Solo uno studio ha evidenziato effetti favorevoli dell'ACE-inibitore rispetto al betabloccante o al calcioantagonista<sup>317,318</sup>. Tutti gli altri studi non hanno osservato differenze significative tra ACE-inibitori e calcioantagonisti<sup>319,422</sup>, o betabloccanti<sup>316</sup> o sartani<sup>439</sup> o con l'associazione calcioantagonista/diuretico<sup>438</sup>. In un altro studio calcioantagonista e diuretico hanno prodotto risultati del tutto simili tra loro<sup>322</sup>.

Gli studi che hanno paragonato gli effetti delle diverse classi di farmaci antipertensivi sulla microalbuminuria o sulla proteinuria hanno fornito risultati più convincenti. È stata dimostrata ad esempio una maggior efficacia di un sartano sulla proteinuria rispetto a un betabloccante<sup>440</sup>, a un calcioantagonista<sup>441</sup>, o a un diuretico tiazidico<sup>442</sup>. In altri studi è stata evidenziata anche la superiorità di un antagonista dell'aldosterone e di un ACE-inibitore rispetto a un calcioantagonista<sup>432,443</sup>. Questi risultati, tuttavia, non sono stati confermati da altri tre studi clinici in cui è stata osservata un'efficacia sovrapponibile tra ACE-inibitori, calcioantagonisti<sup>319,422,444</sup> e diuretici<sup>445</sup>.

Anche alcuni studi più recenti, che hanno paragonato la terapia di associazione sartano/ACE-inibitore rispetto alle singole monoterapie, hanno fornito risultati di un certo interesse. Lo studio COOPERATE<sup>446</sup> ha evidenziato una maggior riduzione della progressione della nefropatia non diabetica nei pazienti in terapia di associazione rispetto a quelli in monoterapia, senza peraltro riscontrare differenze pressorie significative tra gruppi. Altri studi hanno evidenziato un effetto antiproteinurico maggiore quando veniva impostata una terapia di associazione in grado di esercitare effetti antipertensivi più spiccati<sup>447,448</sup>. Ciò è confermato dall'evidenza che se gli ACE-inibitori vengono titolati in modo da ottenere la stessa riduzione pressoria indotta dalla terapia di associazione, l'effetto antiproteinurico risultava sovrapponibile nei due gruppi<sup>449</sup>. Una recente metanalisi<sup>450</sup>, che ha incluso i dati di tutti gli studi pubblicati, conferma il maggior effetto antiproteinurico della terapia di associazione, e il suo più spiccato effetto antipertensivo. Due studi di piccole dimensioni hanno evidenziato che i sartani ad alto dosaggio possono esercitare un effetto antiproteinurico additivo rispetto alla dose standard senza indurre un'ulteriore riduzione pressoria<sup>451,452</sup>. Questi risultati, tuttavia, dovranno essere confermati da studi clinici di più ampie dimensioni.

#### 4.5.5 Diabete di nuovo riscontro

Diabete e ipertensione sono spesso presenti contemporaneamente nello stesso paziente<sup>453</sup>, con un impatto particolarmente deleterio sulla morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>454</sup>. L'evidenza che numerosi farmaci antipertensivi possono provocare effetti metabolici sfavorevoli ha promosso l'effettuazione di nuovi studi (spesso basati su analisi *post-hoc*) finalizzati a valutare l'incidenza di nuovi casi di diabete nel corso dei trial clinici<sup>455</sup>. Quasi tutti i trial che hanno valutato la comparsa di nuovi casi di diabete mellito hanno dimostrato una maggiore incidenza di diabete con terapia diuretica e/o betabloccante rispetto a quanto osservato in corso di terapia con ACE-inibitori<sup>313,322,327,456</sup>, sartani<sup>307,322,457</sup> o calcioantagonisti<sup>315,321,322,331</sup>. Di recente, si è osservato che l'incidenza di diabete durante terapia con ACE-inibitori<sup>322</sup> o sartani<sup>335</sup> è inferiore rispetto a quanto osservato durante trattamento con calcioantagonista. È tuttavia difficile affermare se i farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina esercitano realmente un effetto antidiabetogeno o se semplicemente abbiano un effetto diabetogeno più debole rispetto a diuretici e betabloccanti, e in minor misura, a calcioantagonisti<sup>455,458</sup>. Lo studio SHEP<sup>459</sup> è l'unico studio con controllo placebo che ha valutato l'insorgenza di nuovo diabete in corso di terapia antipertensiva, evidenziando una maggior incidenza di questa patologia nel gruppo di pazienti in trattamento attivo (diuretico e betabloccante). Conclusioni simili sono state descritte anche dal trial MRC<sup>288</sup>, condotto in pazienti anziani, secondo quanto riportato da una recente metanalisi<sup>460</sup>. In questo studio l'incidenza di nuovi casi di diabete risultò inferiore nel gruppo in trattamento con placebo rispetto a quello trattato con diuretico e betabloccante. Altri trial clinici con controllo placebo, effettuati in condizioni cliniche diverse dall'ipertensione arteriosa (elevato rischio cardiovascolare, scompenso cardiaco), hanno anch'essi evidenziato una minor incidenza di nuovi casi di diabete nei gruppi di pazienti in terapia con ACE-inibitori<sup>306,461,462</sup> o con bloccanti recettoriali dell'angiotensina<sup>463</sup>. È tuttavia da sottolineare che in tutti questi trial il placebo (così come il trattamento attivo) era aggiunto al trattamento farmacologico già in atto che spesso includeva diuretici e betabloccanti e poteva subire modifiche durante il follow-up. Anche i recenti risultati dello studio DREAM<sup>464</sup>, peraltro negativi, sono di difficile interpretazione. Questo trial, condotto in pazienti con intolleranza glucidica, non ha evidenziato chiari effetti antidiabetogeni da parte del ramipril. Ciò può dipendere dal fatto che almeno la metà dei soggetti arruolati nello studio DREAM presentava elevati valori pressori, un terzo era dislipidemico, e la maggior parte era in trattamento con farmaci antipertensivi e ipolipemizzanti. I risultati di una recente metanalisi, che ha incluso 22 studi e 160 000 pazienti<sup>460</sup>, hanno consentito di evidenziare che l'effetto antidiabetogeno della terapia antipertensiva è maggiore per sartani e ACE-inibitori. Seguono quindi i calcioantagonisti e il placebo (effetto neutro). Betabloccanti e diuretici dimostrano effetti prodiabetogeni.

È stato suggerito che le forme di diabete iatrogeno non hanno effetti così sfavorevoli come le forme di diabete “spontaneo”. Ciò è legato al fatto che durante il follow-up di diversi trial clinici non è stata osservata una maggiore morbilità dei pazienti con diabete di nuovo riscontro rispetto ai non diabetici<sup>322</sup>. È da ricordare che la durata di un trial clinico randomizzato non consente di valutare adeguatamente le complicanze della malattia diabetica che compaiono in un arco di tempo più prolungato (oltre 10 anni)<sup>465</sup>. Studi osservazionali di lunga durata (16-30 anni) hanno evidenziato un’incidenza di complicanze cardiovascolari significativamente maggiore nel gruppo di soggetti in cui la patologia diabetica insorgeva durante il trattamento con beta-bloccanti e diuretici<sup>466-470</sup>. Fa eccezione lo studio SHEP<sup>459</sup> che nel suo follow-up di 14 anni non ha mostrato una maggior mortalità nel gruppo di diabetici di nuovo riscontro trattati con diuretico e betabloccante. Lo studio SHEP tuttavia presenta due limiti, e cioè da un lato la mancata valutazione delle complicanze microvascolari (altamente correlate alla condizione di iperglicemia) e dall’altro la presenza di numerose condizioni concomitanti in grado di esercitare effetti sfavorevoli sulla prognosi. A tutt’oggi quindi non è noto se e in che misura il diabete spontaneo e il diabete iatrogeno abbiano una rilevanza prognostica diversa. In assenza di dati certi è opportuno comunque non sottovalutare la possibilità che alcuni farmaci antipertensivi esercitano effetti prodiabetogeni.

## 5. Approccio terapeutico

### 5.1 Quando iniziare il trattamento antipertensivo

Le decisioni di quando iniziare il trattamento antipertensivo si deve basare su due elementi: 1) i livelli di pressione sistolica e diastolica, secondo la classificazione riportata nella Tabella 1 e 2) il livello di rischio cardiovascolare globale (Figura 2).

Tutti i pazienti che presentano dopo ripetute misurazioni pressorie un’ipertensione di grado 2 o 3 dovrebbero essere candidati al trattamento antipertensivo. Ciò perché, come ampiamente descritto nelle Linee Guida ESH/ESC 2003<sup>3</sup>, numerosi trial clinici con controllo placebo hanno mostrato che la riduzione dei valori pressori indotta dal trattamento si associa ad una minor incidenza di eventi cardiovascolari morbosi e mortali indipendentemente dal livello di rischio totale<sup>10,23,292,471</sup>. Al contrario le evidenze disponibili relative ai benefici del trattamento antipertensivo nei pazienti con ipertensione di grado 1 sono più limitate. Tuttavia, i recenti risultati dello studio FEVER<sup>301</sup>, che ha paragonato, in un gruppo di pazienti a rischio cardiovascolare moderato, gli effetti di una riduzione di pressione arteriosa sistolica più o meno marcata (>140 o <140 mmHg), confermano la raccomandazione di trattare valori pressori sistolici  $\geq 140$  mmHg.

In tutti i pazienti ipertesi (gradi 1, 2 e 3) sono raccomandate le modifiche dello stile di vita non appena viene posta o sospettata la diagnosi di ipertensione. La

Pressione arteriosa (mmHg)					
Altri fattori di rischio, danno d'organo o riscontro di patologia concomitante	Normale PAS 120-129 o PAD 80-84	Normale-alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAD 180 o PAD $\geq 110$
Nessun fattore di rischio aggiunto	Nessun intervento antipertensivo	Nessun intervento antipertensivo	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica se valori pressori non controllati	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica se valori pressori non controllati	Modifiche dello stile di vita + Trattamento farmacologico immediato
1-2 fattori di rischio	Modifiche dello stile di vita	Modifiche dello stile di vita	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica se valori pressori non controllati	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica se valori pressori non controllati	Modifiche dello stile di vita + Trattamento farmacologico immediato
$\geq 3$ fattori di rischio, SM o danno d'organo	Modifiche dello stile di vita	Modifiche dello stile di vita; prendere in considerazione la terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita + Terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita + Terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita + Trattamento farmacologico immediato
Diabete	Modifiche dello stile di vita	Modifiche dello stile di vita + Terapia farmacologica			
Malattia CV o renale	Modifiche dello stile di vita + Trattamento farmacologico immediato	Modifiche dello stile di vita + Trattamento farmacologico immediato	Modifiche dello stile di vita + Trattamento farmacologico immediato	Modifiche dello stile di vita + Trattamento farmacologico immediato	Modifiche dello stile di vita + Trattamento farmacologico immediato

Figura 2. Quando iniziare il trattamento antipertensivo.

tempestività dell'intervento terapeutico dipende dal livello di rischio cardiovascolare totale. Nella popolazione a rischio cardiovascolare elevato dello studio VALUE è stata evidenziata una tendenza ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti in cui vi è stato un certo ritardo nell'ottenere un adeguato controllo pressorio<sup>335</sup>. Inoltre, anche nei pazienti ipertesi dello studio ASCOT (che avevano fattori di rischio aggiuntivi anche se il profilo di rischio cardiovascolare totale era inferiore a quello dei pazienti dello studio VALUE) gli effetti favorevoli di un miglior controllo pressorio si erano manifestati già dopo pochi mesi di terapia<sup>472</sup>. Ciò spiega perché nella Figura 2 il tempo utile per valutare i risultati dell'intervento non farmacologico è stato prudentemente abbreviato rispetto a quanto riportato nelle Linee Guida precedenti<sup>3</sup>. Il trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato immediatamente nei pazienti ipertesi di grado 3, così come nei gradi 1 e 2 in presenza di un profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. Nell'ipertensione di grado 1 e 2, con un rischio cardiovascolare moderato, la terapia farmacologica dovrebbe essere posticipata di qualche settimana e addirittura di qualche mese in caso di ipertensione di grado 1, in assenza di altri fattori di rischio (rischio aggiunto basso). Tuttavia anche in questi pazienti la mancanza di un controllo pressorio dopo l'impostazione di misure non farmacologiche richiede comunque l'impiego della terapia farmacologica.

Quando i valori pressori sono nel range normale-alto (130-139/85-89 mmHg), la decisione relativa al trattamento farmacologico dovrebbe dipendere principalmente dal livello di rischio del soggetto. In presenza di diabete, storia di malattia cerebrovascolare, coronarica o di vasculopatia periferica, i trial clinici randomizzati hanno dimostrato che il trattamento antipertensivo si associa ad una riduzione di eventi cardiovascolari fatali e non fatali<sup>283,300,302,305,319</sup>. Tuttavia i risultati di due trial, condotti in pazienti con malattia coronarica, non hanno confermato il beneficio della riduzione pressoria<sup>306</sup>, e una riduzione di eventi cardiovascolari è stata osservata solo quando era presente uno stato ipertensivo<sup>304</sup>. In soggetti diabetici con proteinuria una marcata riduzione pressoria (valori pressori <125/75 mmHg) si è dimostrata in grado di favorire una riduzione della microalbuminuria o della proteinuria (indici di danno renale e di rischio cardiovascolare)<sup>473</sup> e di rallentare la progressione della malattia renale. Un risultato analogo è stato evidenziato anche nei pazienti con valori pressori <140/90 mmHg e quando vengono impiegati presidi terapeutici con effetto antiproteinurico diretto, quali i farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina<sup>319,474,475</sup>. Si può quindi raccomandare di iniziare il trattamento antipertensivo (sempre comunque associato alle modifiche dello stile di vita) anche in quei pazienti che, pur presentando valori pressori nel range normale-alto (o normale), evidenziano un profilo di rischio elevato a causa della presenza di malattie cardiovascolari concomitanti o di diabete.

Un approccio terapeutico simile (modifiche dello stile di vita e terapia farmacologica) potrebbe avere effetti favorevoli anche per quei soggetti con pressione normale-alta, ma caratterizzati da un elevato profilo di rischio cardiovascolare per la presenza di tre o più fattori di rischio, sindrome metabolica o danno d'organo. I dati disponibili a questo riguardo, tuttavia, non sono univoci. Si può da un lato sottolineare il fatto che studi osservazionali prospettici hanno dimostrato che i soggetti con pressione arteriosa normale-alta presentano una maggior incidenza di malattie cardiovascolari, rispetto a quelli con valori pressori ottimali<sup>7,11,13</sup>, con un aumento addizionale del rischio quando, come spesso accade, coesistono più fattori di rischio o la sindrome metabolica<sup>31,32,69</sup>. Inoltre, l'insorgenza di nuovi casi di ipertensione può essere ritardata di qualche tempo dall'impiego di farmaci antipertensivi<sup>476</sup>. I risultati dello studio DREAM<sup>464</sup> contrastano con questa modalità di approccio terapeutico. Lo studio, condotto in pazienti con disfunzione metabolica (la maggior parte con valori di pressione arteriosa normale o con ipertensione di grado 1 e 2), ha dimostrato che, nonostante la riduzione pressoria, la terapia con ramipril non era in grado di rallentare la comparsa di nuovi casi di diabete né riduceva l'incidenza di eventi cardiovascolari. Purtroppo, poiché lo studio DREAM non ha avuto sufficiente potenza statistica per valutare gli effetti del trattamento sugli eventi cardiovascolari, saranno necessari ulteriori studi di adeguata potenza statistica per chiarire questo importante aspetto terapeutico. Allo stato attuale delle conoscenze, si dovrebbe raccomandare a tutti i soggetti con rischio cardiovascolare elevato, imputabile alla presenza di più fattori di rischio piuttosto che al diabete, ma con valori pressori ancora nel range normale-alto, di effettuare le modifiche dello stile di vita (inclusa la cessazione del fumo di sigaretta) e di monitorare periodicamente i valori pressori. Ciò perché questi soggetti presentano un'elevata probabilità di sviluppare nel tempo lo stato ipertensivo<sup>31,32</sup>, che richiede l'impostazione di una terapia farmacologica. È tuttavia possibile che, in considerazione dell'elevato rischio cardiovascolare del paziente, si renda necessario già in questa fase iniziare la terapia farmacologica, con l'impiego di farmaci in grado di esercitare effetti di protezione d'organo e di prevenzione nei confronti di uno stato ipertensivo conclamato o di diabete. Le modifiche dello stile di vita e un attento controllo pressorio rappresentano le strategie terapeutiche suggerite per i pazienti con pressione arteriosa normale e con un rischio aggiunto basso o moderato.

### 5.2 Obiettivi del trattamento (Box 8)

L'obiettivo primario del trattamento del paziente iperteso è quello di ottenere la massima riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare a lungo termine. Questo obiettivo richiede il trattamento di tutti i fattori di rischio identificabili e reversibili, che comprendono il fumo, la dislipidemia, l'obesità addomina-

### Box 8

#### Enunciato: Obiettivi del trattamento

- L'obiettivo primario del trattamento del paziente iperteso è quello di ottenere la massima riduzione del rischio cardiovascolare globale a lungo termine.
- Questo obiettivo richiede il trattamento di tutti i fattori di rischio reversibili e identificabili, nonché il trattamento degli elevati valori pressori.
- In tutti i pazienti ipertesi, la pressione arteriosa dovrebbe essere ridotta a valori <140/90 mmHg ed eventualmente a valori ancora più bassi, se tollerati.
- Nei diabetici e nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato o in presenza di condizioni cliniche associate (ictus, infarto del miocardio, danno renale e proteinuria) la pressione arteriosa dovrebbe essere ridotta a valori <130/80 mmHg.
- Nonostante l'impiego di una terapia di associazione può essere difficile raggiungere valori pressori <140/90 mmHg o addirittura <130/80 mmHg, specie negli anziani, nei diabetici e nei soggetti con segni di danno d'organo.
- Al fine di facilitare il raggiungimento degli obiettivi elencati, si dovrebbe iniziare il trattamento antipertensivo prima che si sviluppi un danno cardiovascolare irreversibile.

le o il diabete, un trattamento appropriato delle condizioni cliniche associate, nonché il trattamento degli elevati valori pressori.

#### 5.2.1 Obiettivi pressori nella popolazione generale

Le Linee Guida ESH/ESC 2003<sup>3</sup>, anche se raccomandano di ridurre in tutti i pazienti ipertesi la pressione arteriosa a valori <140/90 mmHg, riconoscono che questa è solo una raccomandazione prudente, dal momento che le evidenze fornite dai trial sul beneficio legato al raggiungimento di questo goal pressorio sono limitate ai pazienti con diabete o con pregressa patologia cardiovascolare e ai risultati di un'analisi *post-hoc* dello studio HOT<sup>311</sup>, che evidenzia una ridotta incidenza di eventi per valori pressori pari ai 138/83 mmHg. I risultati degli studi VALUE e INVEST confermano il goal pressorio <140 mmHg, come già suggerito dalle Linee Guida del 2003<sup>3</sup>. Nello studio VALUE<sup>477</sup>, i pazienti ipertesi che presentavano un adeguato controllo pressorio (pressione arteriosa <140/90 mmHg) mostrarono una minor incidenza di ictus, infarto del miocardio, scompenso cardiaco nonché della morbilità e mortalità cardiovascolare rispetto ai soggetti non controllati, indipendentemente dal tipo di trattamento farmacologico impiegato. Anche nello studio INVEST<sup>478</sup> è stata riportata una minor incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali nel gruppo di pazienti ipertesi "controllati" rispetto a quelli "non controllati". Tutto ciò è in linea con i risultati degli studi condotti nell'ambito della medicina generale, in cui si è osservata una ridotta morbilità e mortalità cardiovascolare nei soggetti in cui la pressione arteriosa era ridotta a valori <140/90 mmHg

rispetto a quelli non controllati dalla terapia<sup>479</sup>. I dati dei trial ottenuti non seguendo i criteri dell'"intention-to-treat analysis" dovrebbero essere considerati con una certa cautela. Deve essere tuttavia ricordato che l'indicazione a raggiungere target pressori <140/90 mmHg si basa su ben documentate evidenze. Tra queste lo studio FEVER<sup>301</sup>, che ha mostrato come nei pazienti ipertesi randomizzati al trattamento attivo, in cui i valori pressori erano pari 138.1/82.3 mmHg, l'incidenza di ictus, di eventi coronarici e di mortalità cardiovascolare risultò inferiore del 28% rispetto al gruppo in terapia con placebo con pressione arteriosa pari a 141.6/83.9 mmHg.

Vi sono alcune evidenze che supportano l'approccio terapeutico finalizzato ad ottenere valori pressori sistodiastolici inferiori alla soglia dei 140/90 mmHg, cioè il più vicino possibile a quelli ottimali, se ben tollerati dal paziente. Innanzitutto i risultati dello studio HOT<sup>311</sup> non hanno dimostrato aumenti significativi nel rischio di eventi cardiovascolari nel gruppo di pazienti randomizzati al target pressorio più basso. I risultati dello studio hanno un'importante rilevanza pratica perché fissare un target pressorio ridotto consente di raggiungere in un maggior numero di soggetti almeno il goal pressorio tradizionale. In secondo luogo studi osservazionali hanno dimostrato che esiste una relazione lineare tra eventi cardiovascolari e pressione arteriosa sino a valori sistodiastolici pari a 115-110 e 75-70 mmHg, senza evidenziare all'interno di questo range pressorio il fenomeno della curva J<sup>7,11</sup>. Le evidenze relative agli effetti benefici legati al raggiungimento di un target pressorio inferiore in pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare verranno discusse di seguito.

#### 5.2.2 Obiettivi pressori nei diabetici e nei pazienti a rischio elevato o molto elevato

Per ottenere la massima protezione cardiovascolare nei pazienti diabetici è raccomandato un trattamento antipertensivo più rigoroso e un goal pressorio <130/80 mmHg. Numerosi studi, tra cui lo studio HOT, l'UKPDS<sup>311,427</sup> e l'ABCD<sup>319,422</sup>, hanno dimostrato nel diabete di tipo 2 gli effetti favorevoli (riduzione delle complicanze micro- e macrovascolari) di un trattamento più aggressivo rispetto ad uno meno aggressivo. Una recente metanalisi di tutti i trial condotti nella popolazione diabetica ha evidenziato una maggior riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari (in particolare di ictus) nel gruppo di pazienti con un controllo pressorio più rigoroso (differenza media di pressione sistolica e diastolica rispetto al gruppo di riferimento pari a 6.0/4.6 mmHg)<sup>296</sup>. Pur tenendo presente questi dati è doveroso ammettere che le evidenze relative ai benefici di un rigoroso controllo pressorio (pressione arteriosa <130/80 mmHg) rimangono ancora limitate. Numerosi trial clinici randomizzati hanno dimostrato i benefici legati alla riduzione della pressione diastolica a valori ≤80 mmHg<sup>311,319,422,427</sup>, mentre solo pochi studi sono stati in grado di raggiungere, per effetto della tera-

pia, valori pressori sistolici <130 mmHg. Tuttavia, 1) negli studi ABCD<sup>319,422</sup>, condotti in pazienti diabetici normotesi o ipertesi, il raggiungimento di valori pressori sistolici pari rispettivamente a 132 o 128 mmHg, ha indotto un minor numero di eventi (rispettivamente eventi mortali globali e ictus) rispetto a quanto osservato nel gruppo in cui il controllo pressorio era meno rigoroso (valori pressori sistolici rispettivamente pari a 138 e 137 mmHg); 2) uno studio osservazionale prospettico, nell'ambito del programma UKPDS ha riportato una relazione significativa tra pressione arteriosa sistolica durante il follow-up e incidenza di complicanze macro- e microvascolari nei pazienti diabetici, con un incremento progressivo delle complicanze a partire dai 120 mmHg<sup>429</sup>.

I dati che supportano i benefici di una maggior riduzione pressoria nei pazienti diabetici che presentano altri fattori di rischio hanno un'attendibilità scientifica alquanto variabile. Le informazioni più solide riguardano i pazienti con pregresso ictus o attacco ischemico cerebrale transitorio. Nello studio PROGRESS<sup>283</sup>, condotto in un gruppo di pazienti con storia di malattia cerebrovascolare, è stata evidenziata una riduzione del 28% di recidive di ictus e del 26% di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al gruppo placebo riducendo i valori pressori da 147/86 a 138/82 mmHg. Tali benefici cardiovascolari si sono osservati anche nei soggetti normotesi nei quali la pressione arteriosa veniva ridotta, durante la terapia, a valori pari a 127/75 mmHg. Inoltre, un'analisi *post-hoc* dei dati del PROGRESS ha mostrato un parallelismo tra la riduzione dei valori pressori ottenuta con la terapia e l'incidenza di ictus (particolarmente emorragico), fino a valori di pressione sistolica pari a 120 mmHg<sup>480</sup>. Le evidenze disponibili per altri gruppi di pazienti a rischio elevato sono tuttavia più scarse. In un'analisi *post-hoc* dei dati di un sottogruppo dello studio HOT<sup>481</sup> maggiori riduzioni dei valori pressori diastolici e sistolici (82 mmHg rispetto a 85 mmHg e 142-145 rispetto a 145-148 mmHg) si sono associati a benefici più spiccati nel gruppo di pazienti (50% della popolazione dello studio HOT) a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato ma non nel gruppo a rischio inferiore. In alcuni trial controllati, condotti in pazienti sopravvissuti a un infarto del miocardio, è stata osservata una minor incidenza di reinfarto e di eventi fatali nel gruppo in terapia con betabloccanti o ACE-inibitori rispetto al placebo<sup>482,483</sup>, anche quando i valori pressori erano normali. Tuttavia, in questi trial spesso non vengono riportati i dati pressori in quanto raramente si considera la pressione arteriosa responsabile dell'outcome e si ritengono importanti le proprietà specifiche di cardioprotezione esercitate da questi farmaci. È stata comunque riportata una maggior riduzione pressoria nel gruppo in trattamento attivo rispetto al placebo. Come già sottolineato nella Sezione 5.1, gli studi che hanno confrontato la terapia attiva versus placebo in pazienti con angina pectoris o con coronaropatia<sup>302,304,305</sup> hanno dimostrato che l'inci-

denza di eventi cardiovascolari è minore quando si raggiungono valori pressori particolarmente ridotti (nello studio EUROPA: 128/78 versus 133/80 mmHg; nell'ACTION-ipertesi: 137/77 versus 144/81 mmHg; nel CAMELOT: 124/76 versus 130/77 mmHg). I risultati di altri studi, condotti in pazienti con angina, non hanno confermato questo trend, non evidenziando ulteriori benefici in caso di una maggior riduzione pressoria (129/74 versus 132/76 mmHg)<sup>306</sup>.

Nei pazienti affetti da nefropatia non diabetica le informazioni relative agli effetti di un trattamento antiipertensivo più o meno aggressivo sugli eventi cardiovascolari sono scarse. Le informazioni disponibili, tuttavia, fanno ritenere che un obiettivo pressorio <130/80 mmHg possa ripercuotersi favorevolmente sulla progressione della malattia renale, specie in presenza di proteinuria (vedi Sezione 4.5.4).

### 5.2.3 Obiettivi della pressione domiciliare e ambulatoria

In considerazione dell'evidenza che pressione domiciliare e ambulatoria hanno rilevanza prognostica, queste metodiche sono sempre più utilizzate per valutare l'efficacia del trattamento. È stato dimostrato che, pur a parità di pressione clinica, valori pressori ridotti nell'arco delle 24 h si associano ad una minor incidenza di eventi cardiovascolari<sup>88</sup>. Pur nell'incertezza di quali siano i valori ottimali per la pressione domiciliare e delle 24 h è comunque assodato che essi sono inferiori rispetto a quelli clinici (Tabella 5). Tale differenza è direttamente proporzionale all'entità dell'incremento pressorio rilevato con metodica sfigmomanometrica<sup>77,484</sup>. Questo dato, associato all'evidenza che la riduzione pressoria indotta dalla terapia è maggiore per la pressione clinica rispetto a quella ambulatoria<sup>485</sup>, rende ragione del fatto che l'obiettivo del trattamento non risulta essere così diverso per le varie pressioni.

### 5.2.4 Conclusioni

È raccomandabile che in tutti i pazienti ipertesi la pressione arteriosa sia ridotta a valori <140/90 mmHg e che valori più bassi possano essere un obiettivo terapeutico da perseguire, se tollerati dal paziente. Il trattamento antiipertensivo dovrebbe essere più aggressivo nel paziente diabetico al fine di ridurre la pressione arteriosa a valori <130/80 mmHg. Simili obiettivi pressori dovrebbero essere perseguiti anche nei pazienti con storia di eventi cerebrovascolari e almeno considerati nei pazienti con patologia coronarica. Pur tenendo presente una certa variabilità di effetti tra soggetti, il rischio di ipoperfusione degli organi vitali è in realtà basso. Un'eccezione è rappresentata dall'ipotensione ortostatica che dovrebbe essere evitata soprattutto nei pazienti anziani e nei diabetici. L'esistenza di una curva J tra eventi e valori pressori in terapia è stata postulata sulla base di analisi retrospettive<sup>486-490</sup>, che hanno evidenziato come l'incidenza di eventi aumenti in presenza di valori diastolici particolarmente ridotti. È stato anche

suggerito che il fenomeno della curva J riguarda valori pressori ben al di sotto di quelli che rappresentano l'obiettivo terapeutico anche nei pazienti con pregresso infarto del miocardio o scompenso cardiaco. In questi pazienti infatti i betabloccanti e gli ACE-inibitori hanno consentito di ottenere una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari anche quando la pressione arteriosa era inferiore, per effetto della terapia, ai valori pre-trattamento già peraltro bassi<sup>482,491</sup>.

Deve essere comunque ricordato che nonostante l'impiego di una terapia di associazione in molti trial la pressione arteriosa sistolica rimane comunque >140 mmHg<sup>492</sup>. Anche nei trial in cui questo obiettivo è stato raggiunto, il riscontro di un adeguato controllo pressorio non riguarda più del 60-70% dei pazienti arruolati. Fatta eccezione per l'ABCD, che ha reclutato pazienti con pressione arteriosa normale o normale-alta<sup>319</sup>, nessun trial ha permesso di raggiungere nei pazienti diabetici valori pressori <130 mmHg<sup>492</sup>. È quindi difficile raggiungere il target pressorio raccomandato dalle Linee Guida, specie quando la pressione arteriosa pre-trattamento è elevata o nei soggetti anziani nei quali l'incremento dei valori sistolici dipende dall'alterata distensibilità aortica e dalla fibrosi vascolare. I dati dei trial, inoltre, dimostrano che anche quando si impiega la terapia di associazione è comunque più difficile raggiungere il target pressorio desiderato nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici<sup>249,428,493</sup>.

### 5.3 Rapporto costo/beneficio del trattamento antipertensivo

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che nei soggetti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, il trattamento antipertensivo è remunerativo anche sotto il profilo economico, in quanto riducendo gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, consente di contenere la spesa sanitaria<sup>494</sup>. È inoltre noto che i benefici del trattamento sono di gran lunga superiori rispetto a quanto si potrebbe desumere considerando il numero di eventi evitati per anno di trattamento (NNT)<sup>495</sup>. Ciò perché: 1) in diversi studi con controllo placebo un certo numero di pazienti randomizzati a quest'ultimo trattamento in realtà era in terapia attiva o in altri casi sospendeva il trattamento, risultando comunque sempre incluso nelle analisi finali dei dati (principio dell'"intention-to-treat")<sup>273</sup>; 2) è possibile che l'effetto protettivo della riduzione pressoria si manifesti in realtà a lungo termine, e cioè oltre il periodo di follow-up del trial clinico; 3) nei pazienti ipertesi giovani a basso rischio cardiovascolare anche un beneficio modesto quantificato dopo 5 anni di trattamento si può incrementare se proiettato lungo tutta la durata della vita<sup>274</sup>. Ciò implica che negli ipertesi giovani i benefici della terapia possono essere valutati più adeguatamente correggendo i dati in funzione delle aspettative di vita piuttosto che sulla base dei risultati dei trial clinici<sup>496</sup>. Nei pazienti giovani ipertesi l'obiettivo del trattamento non è quello di prevenire l'insorgenza di un impro-

babile evento cardiovascolare morboso o mortale nell'arco degli anni futuri ma piuttosto quello di ritardare l'insorgenza e la progressione del danno d'organo che, come noto, a lungo termine partecipa a peggiorare il profilo di rischio cardiovascolare del soggetto. Numerosi trial, primi tra tutti l'HDFP<sup>312</sup> e l'HOT<sup>497</sup>, hanno dimostrato che nonostante la riduzione pressoria l'incidenza di eventi cardiovascolari rimane più elevata negli ipertesi che presentano un profilo di rischio elevato o danno d'organo rispetto a quelli caratterizzati da un rischio basso o moderato. Ciò implica che è spesso difficoltoso modificare alcuni dei principali fattori di rischio e che la sola terapia antipertensiva non è una strategia ottimale per questo tipo di pazienti. Spesso infine si ritiene che l'impatto economico della terapia antipertensiva sia superiore a quello dell'intervento non farmacologico. In realtà ciò non è vero in quanto anche le modifiche dello stile di vita hanno un costo non trascurabile<sup>498,499</sup>.

## 6. Strategie terapeutiche

### 6.1 Modifiche dello stile di vita (Box 9)

Quando necessarie, le modifiche dello stile di vita dovrebbero essere istituite in tutti i pazienti, compresi i soggetti con pressione arteriosa normale-alta ed i pa-

#### Box 9

##### Enunciato: Modifiche dello stile di vita

- Le modifiche dello stile di vita dovrebbero essere istituite in tutti i pazienti, compresi i soggetti che richiedono un trattamento farmacologico. La finalità è quella di ridurre la pressione arteriosa e di modulare gli altri fattori di rischio riducendo il numero e la posologia dei farmaci antipertensivi da utilizzare.
- Le modifiche dello stile di vita dovrebbero essere consigliate anche ai soggetti con pressione arteriosa normale-alta e con fattori di rischio associati per ritardare la comparsa di uno stato ipertensivo.
- Le modifiche dello stile di vita che sono in grado di ridurre i valori pressori o il rischio cardiovascolare e che dovrebbero essere adottate in tutti i pazienti, includono:
  - l'abolizione del fumo
  - il calo ponderale e la stabilizzazione del peso
  - la riduzione dell'eccessivo consumo alcolico
  - l'esercizio fisico
  - la riduzione del consumo di sodio con la dieta
  - l'incremento dell'apporto di frutta e verdura e la riduzione della quantità di grassi alimentari e in particolare di grassi saturi
- Le modifiche dello stile di vita non dovrebbero essere presentate frettolosamente al paziente. Esse dovrebbero essere dettagliate e accompagnate da un adeguato supporto comportamentale. È utile rinforzare saltuariamente l'importanza dell'intervento non farmacologico.
- Spesso risulta difficile al paziente seguire nel tempo le misure non farmacologiche. I pazienti dovranno essere monitorati per non procrastinare troppo l'eventuale trattamento farmacologico.

zienti che richiedono un trattamento farmacologico. La finalità è quella di ridurre la pressione arteriosa e di modulare gli altri fattori di rischio e le condizioni cliniche associate, riducendo il numero e la posologia dei farmaci antipertensivi da utilizzare. Le modifiche dello stile di vita che si ritiene riducano i valori pressori o il rischio cardiovascolare e che dovrebbero essere prese in considerazione in tutti i pazienti sono: 1) l'abolizione del fumo; 2) il calo ponderale nei pazienti in sovrappeso; 3) la riduzione dell'eccessivo consumo alcolico; 4) l'esercizio fisico; 5) la riduzione del consumo di sodio nella dieta; 6) l'incremento dell'apporto di frutta e verdura e la riduzione della quantità totale di grassi nell'alimentazione e in particolare di grassi saturi<sup>500</sup>. Si dovrebbe sempre consigliare a tutti i pazienti un'alimentazione sana. Tuttavia, le modifiche dello stile di vita non si sono dimostrate in grado, nei pazienti ipertesi, di prevenire le complicanze cardiovascolari e spesso risulta difficile mantenere nel tempo l'intervento non farmacologico<sup>501</sup>. L'adozione di queste misure non dovrebbe in alcun modo procrastinare l'impostazione del trattamento farmacologico, specie nei soggetti a rischio molto elevato.

#### 6.1.1 Abolizione del fumo

È noto che il fumo aumenta la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca e che questi effetti perdurano ben oltre i 15 min successivi all'aver fumato una sigaretta<sup>502</sup>. L'incremento pressorio è legato alla stimolazione del sistema nervoso simpatico sia a livello centrale che periferico, con conseguente aumento delle catecolamine plasmatiche<sup>503,504</sup>. Sorprendentemente diversi studi epidemiologici hanno evidenziato che nei fumatori i valori pressori sono sovrapponibili, o addirittura inferiori, a quelli dei non fumatori<sup>505</sup>. La tecnica del monitoraggio pressorio ha tuttavia dimostrato che nei fumatori normotesi o ipertesi non trattati i valori pressori diurni sono più elevati rispetto a quelli dei non fumatori<sup>506-508</sup>, specie nei fumatori accaniti<sup>502</sup>. Alcuni studi hanno suggerito che l'abitudine al fumo possa favorire nel tempo un incremento pressorio sistolico<sup>509</sup>. Questo dato non è confermato da altri studi<sup>510</sup> e dall'evidenza che l'astensione dal fumo non è in grado di ridurre la pressione arteriosa<sup>511</sup>.

Il fumo è un importante fattore di rischio cardiovascolare<sup>512</sup> e la sua cessazione è probabilmente l'intervento farmacologico più efficace per la prevenzione di molte malattie cardiovascolari, incluso l'ictus e l'infarto del miocardio<sup>512-514</sup>. Ciò è confermato dall'evidenza che coloro che smettono di fumare prima della mezza età hanno un'aspettativa di vita sovrapponibile a quella dei non fumatori<sup>515,516</sup>. Si dovrebbe sempre raccomandare, quindi, come intervento non farmacologico la cessazione dal fumo.

Se si ritiene necessario, può essere presa in considerazione la terapia sostitutiva con nicotina o con bupropione<sup>517,518</sup>. La vareniclina è una nuova molecola selettiva che antagonizza parzialmente il recettore nicotico,

appositamente studiata per favorire l'abolizione dal fumo. Alcuni studi clinici hanno dimostrato la maggiore efficacia sia a breve che a lungo termine di questo nuovo farmaco nei confronti del placebo<sup>519</sup>. Si ritiene che il fumo passivo sia in grado di incrementare il rischio di malattie cardiovascolari e di altre patologie associate al fumo<sup>520,521</sup>. È quindi auspicabile che in tutti gli Stati europei vengano estese le limitazioni al fumo nei locali pubblici introdotte ormai in diverse Nazioni.

#### 6.1.2 Moderato consumo di bevande alcoliche

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che esiste una relazione a "U" o a "J" tra mortalità e consumo di bevande alcoliche. Secondo questa relazione un consumo lieve o moderato di bevande alcoliche si associa ad una minor mortalità, mentre un consumo alcolico rilevante comporta una maggiore mortalità<sup>522</sup>. Questo dato non è confermato dai risultati di una recente metanalisi<sup>523</sup>. Inoltre, in diverse popolazioni è stata descritta una relazione lineare tra consumo di bevande alcoliche, livelli pressori e prevalenza di ipertensione<sup>524</sup>. È comunque accertato che un eccessivo consumo di bevande alcoliche (anche occasionale) si associa ad un maggiore rischio di ictus<sup>525</sup>. L'alcool attenua gli effetti dei farmaci antipertensivi. Il fenomeno è tuttavia almeno parzialmente reversibile entro 1 o 2 settimane, se si riduce dell'80% l'assunzione di alcool<sup>526</sup>. I forti consumatori di bevande alcoliche (5 o più dosi standard al giorno) possono presentare un incremento dei valori pressori dopo la sospensione acuta dell'alcool e quindi più facilmente essere etichettati come ipertesi. Alcuni trial hanno evidenziato che la restrizione del consumo di alcool ha un chiaro effetto antipertensivo<sup>500</sup>. Si dovrebbe dunque consigliare ai pazienti ipertesi che fanno uso di bevande alcoliche di limitarne il consumo ad una quantità non superiore a 20-30 e 10-20 g di etanolo al giorno, rispettivamente nel sesso maschile e femminile. Si dovrebbe inoltre ricordare che l'assunzione occasionale di eccessive quantità di alcool si associa comunque ad un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari.

#### 6.1.3 Riduzione dell'apporto di sodio con la dieta

Alcuni studi epidemiologici hanno suggerito che l'apporto alimentare di sodio è in grado di indurre un incremento della pressione arteriosa e della prevalenza di ipertensione<sup>527,528</sup>. Studi clinici randomizzati con controllo placebo<sup>500</sup> dimostrano che una riduzione del consumo di sodio a 80-100 mmol (4.7-5.8 g) al giorno, a partire da un apporto iniziale di 180 mmol (10.5 g), riduce la pressione arteriosa di circa 4-6 mmHg<sup>529-533</sup>, anche se con ampia variabilità interindividuale. La riduzione dell'introito sodico, se associata ad altri interventi dietetici, può avere effetti antipertensivi più spiccati<sup>500</sup> (e quindi consentire una riduzione della posologia dei farmaci antipertensivi utilizzati)<sup>533</sup>. L'effetto antipertensivo è più evidente nei soggetti di razza nera, nei pazienti anziani o di mezza età e nei soggetti con ipertensione, diabete o insufficienza renale, e cioè in quei

gruppi in cui l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone è meno spiccata<sup>534</sup>. Infatti l'attivazione del sistema renina-angiotensina associata a quella del sistema nervoso simpatico<sup>535,536</sup> contrasta l'effetto ipotensivo della restrizione dietetica di sodio. Come norma generale, si dovrebbe raccomandare ai pazienti di evitare l'aggiunta di sale, l'uso di cibi salati (specie quelli preconfezionati) e di non utilizzare cibi precotti ad alto contenuto di sodio e basso di potassio<sup>537</sup>. Un eccessivo apporto di sodio con la dieta può favorire lo sviluppo di ipertensione resistente al trattamento. Le raccomandazioni più recenti suggeriscono di ridurre l'introito giornaliero di sodio da 100 a 65 mmol (3.8 g/die), misura quest'ultima che risulta spesso di difficile attuazione. Un obiettivo meno ambizioso (e quindi di più facile realizzazione) consiste nella riduzione dell'apporto giornaliero di sale a meno di 5 g/die (85 mmol/die)<sup>538</sup>.

#### 6.1.4 Altri interventi dietetici

Nel corso degli ultimi 10 anni, l'introduzione di alcuni accorgimenti dietetici proposti dallo studio DASH (dieta ricca in frutta e verdura, vegetali e alimenti a basso contenuto di grassi per ridurre l'apporto quotidiano di grassi saturi e di colesterolo)<sup>539</sup> e l'incremento dell'impiego di cibi ad elevato contenuto di potassio si sono dimostrati strumenti efficaci per ridurre i valori pressori. I risultati di alcuni studi clinici di piccole dimensioni e delle loro metanalisi hanno evidenziato che l'aggiunta di alte dosi di acidi grassi polinsaturi omega-3 (il comune olio di pesce) nella dieta può ridurre i valori pressori dei soggetti ipertesi. Tuttavia questo risultato è stato raggiunto solo quando venivano impiegate posologie di omega-3 >3 g/die<sup>500,540,541</sup>. La riduzione media dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica è stata rispettivamente pari a 4.0 e 3.5 mmHg<sup>542</sup>. A tutt'oggi le informazioni relative all'effetto antipertensivo di una dieta ricca di fibre<sup>543,544</sup> o del supplemento alimentare di calcio e magnesio sono scarse<sup>500,545,546</sup>. Saranno quindi necessari ulteriori studi finalizzati a chiarire l'efficacia di queste strategie dietetiche, incluse le diete a contenuto modificato di carboidrati<sup>500,547,548</sup>. Come regola generale si dovrebbe consigliare ai pazienti ipertesi di mangiare più frutta e verdura (4-5 porzioni o 300 g di verdura al giorno)<sup>549</sup>, più pesce<sup>550</sup> e di ridurre l'apporto di grassi saturi e di colesterolo. I suggerimenti di dietisti professionisti possono essere di una certa utilità nella pratica.

#### 6.1.5 Calo ponderale

Numerosi studi hanno descritto l'esistenza di una relazione diretta tra l'incremento ponderale e pressorio<sup>551</sup> evidenziando inoltre che l'obesità predispone ad un aumento della pressione arteriosa e allo sviluppo di ipertensione<sup>552</sup>. È altrettanto noto che nei soggetti obesi il calo ponderale ha un impatto favorevole non solo sui valori pressori ma anche sui fattori di rischio associati, quali l'insulino-resistenza, il diabete, l'iperleptinemia, l'ipertrofia ventricolare sinistra e la sindrome delle

apnee notturne. I risultati di una recente metanalisi hanno evidenziato che una perdita di peso di circa 5.1 kg si associa ad una riduzione media dei valori pressori sistolicodiastolici pari rispettivamente a 4.4 e 3.6 mmHg<sup>553</sup>. In un'ulteriore subanalisi dei dati la riduzione pressoria è risultata simile nei due gruppi di pazienti ipertesi e normotesi, con un maggiore effetto in quelli in cui si otteneva un calo ponderale più consistente. La valutazione dei risultati di alcuni studi applicando l'analisi dose/risposta<sup>554,555</sup> e i dati di studi clinici osservazionali<sup>556</sup> hanno confermato che una maggior riduzione del peso corporeo si associa ad una maggior riduzione pressoria. Una modesta perdita di peso, associata o meno ad una riduzione nell'apporto alimentare di sodio, è in grado di prevenire la comparsa di ipertensione nei soggetti in sovrappeso con pressione arteriosa normale-alta<sup>557</sup> e può ritardare l'instaurazione della terapia farmacologica<sup>558,559</sup>. Poiché il peso corporeo tende ad aumentare progressivamente negli individui di mezza età (0.5-1.5 kg all'anno), si dovrebbe cercare di raggiungere una stabilizzazione del peso corporeo.

#### 6.1.6 Esercizio fisico

La sedentarietà, intesa come assenza di allenamento fisico, è un predittore piuttosto importante della mortalità cardiovascolare, indipendentemente dalla pressione arteriosa e dagli altri fattori di rischio<sup>560</sup>. Una recente metanalisi, che ha incluso studi clinici randomizzati<sup>561</sup>, ha dimostrato che l'esercizio fisico dinamico aerobico riduce i valori pressori sistolicodiastolici a riposo rispettivamente di 3.0/2.4 mmHg e quelli diurni (registrazione pressoria delle 24 h) rispettivamente di 3.3/3.5 mmHg. La riduzione della pressione arteriosa a riposo è risultata maggiore negli ipertesi (-6.9/-4.9 mmHg) rispetto ai normotesi (-1.9/-1.6 mmHg). Un esercizio fisico moderato non solo ha effetti favorevoli sui valori pressori<sup>562</sup> ma può indurre anche una riduzione del peso corporeo, dell'eccesso di grasso viscerale e della circonferenza addominale, incrementando inoltre la sensibilità tissutale all'insulina e i livelli di colesterolo HDL. L'allenamento fisico riduce i valori pressori a riposo di 3.5/3.2 mmHg<sup>563</sup>. Si dovrebbe pertanto consigliare ai pazienti sedentari di svolgere regolarmente un'attività fisica aerobica di entità moderata per 30-45 min al giorno<sup>564</sup>. Inizialmente si dovrebbero programmare attività ad impegno aerobico (cammino, jogging, nuoto), per poi associare esercizi di resistenza<sup>144,564,565</sup>. La valutazione clinica del paziente prima di intraprendere un programma di attività fisica dipenderà dall'intensità del programma stesso e dalle caratteristiche del paziente, relativamente ai sintomi, al profilo di rischio cardiovascolare globale e alle condizioni cliniche associate. L'esercizio isometrico intenso, quale quello indotto dal sollevamento pesi, può avere un effetto pressorio e dovrebbe conseguentemente essere sconsigliato. Nei pazienti che non mostrano un buon controllo pressorio si dovrebbe evitare l'esercizio fisico o proporlo solo quando sia stato istituito un trattamento farmacologico adeguato<sup>566</sup>.

## 6.2 Trattamento farmacologico (Box 10 e 11)

### 6.2.1 Scelta del farmaco antipertensivo

La stragrande maggioranza dei trial clinici randomizzati, finalizzati a paragonare il trattamento attivo nei confronti del placebo o di tipi diversi di trattamento attivo, hanno confermato quanto già evidenziato nelle Linee Guida ESH/ESC 2003<sup>3</sup>, e cioè che 1) i principali

#### Box 10

##### Enunciato: Scelta dei farmaci antipertensivi

- I principali benefici della terapia antipertensiva dipendono dalla riduzione pressoria.
- Le cinque classi principali di farmaci antipertensivi – diuretici, calcioantagonisti, ACE-inibitori, sartani e betabloccanti – sono tutte indicate come scelta terapeutica con cui iniziare e proseguire il trattamento, sia in monoterapia sia in associazione. I betabloccanti, specie se associati ad un diuretico, sono sconsigliati nei pazienti con sindrome metabolica o ad alto rischio diabetogeno.
- Poiché nella stragrande maggioranza dei pazienti è necessario impiegare in associazione due o più farmaci antipertensivi per raggiungere il goal pressorio non è utile sul piano pratico definire quale sia la classe di farmaci di prima scelta. I risultati di alcuni trial hanno tuttavia dimostrato la superiorità di alcune classi di farmaci rispetto ad altre in alcune condizioni cliniche particolari.
- La scelta terapeutica, sia di una monoterapia che di una terapia di associazione, sarà influenzata da numerosi fattori:
  1. l'esperienza favorevole o sfavorevole che il paziente ha accumulato in precedenza con l'impiego di una determinata classe di farmaci antipertensivi in termini di efficacia e di effetti collaterali;
  2. gli effetti del farmaco sui fattori di rischio cardiovascolare in relazione al profilo di rischio del singolo paziente;
  3. la presenza di danno d'organo, di patologie cardiovascolari, di insufficienza renale o di diabete mellito che possono trarre beneficio dal trattamento con alcuni farmaci rispetto ad altri (Box 11 e Tabella 6);
  4. la presenza di altre patologie concomitanti che possono limitare l'impiego di specifiche classi di farmaci antipertensivi (Tabella 7);
  5. la possibilità di interazione con farmaci che il paziente assume per altre patologie;
  6. il costo dei vari farmaci, sia a carico del singolo paziente che della struttura sanitaria. Queste ultime considerazioni non dovrebbero, tuttavia, mai prendere il sopravvento su quelle relative all'efficacia, alla tollerabilità e alla protezione del paziente.
- Si dovrebbe riservare particolare attenzione agli effetti collaterali. Anche se soggettivi gli effetti collaterali sono la principale causa di scarsa compliance terapeutica.
- Gli effetti della riduzione pressoria dovrebbero essere evidenti nell'arco delle 24 h. Tale proprietà deve essere verificata mediante misurazioni della pressione clinica "nel periodo valle" o mediante monitoraggio pressorio.
- Si dovrebbero preferire farmaci o formulazioni a lunga durata d'azione in monosomministrazione in grado di garantire un'efficacia terapeutica lungo tutto l'arco delle 24 h. La semplificazione dello schema terapeutico, infatti, si riflette positivamente sulla compliance del paziente alla terapia.

#### Box 11

##### Enunciato: Terapia antipertensiva: farmaci di scelta

###### Danno d'organo subclinico

Ipertrafia ventricolare sinistra	ACEI, CA, ARB
Aterosclerosi asintomatica	CA, ACEI
Microalbuminuria	ACEI, ARB
Danno renale	ACEI, ARB

###### Eventi patologici

Progresso ictus	Qualsiasi farmaco dotato di efficacia antipertensiva
Progresso IMA	BB, ACEI, ARB
Angina pectoris	BB, CA
Scompenso cardiaco	Diuretici, BB, ACEI, ARB, antialdosteronici

###### Fibrillazione atriale

Parossistica	ARB, ACEI
Permanente	BB, CA non diidropiridinici
Insufficienza renale/proteinuria	ACEI, ARB, diuretici dell'ansa
Vasculopatia periferica	CA

###### Condizioni particolari

Ipertrafia sistolica isolata (anziano)	Diuretici, CA
Sindrome metabolica	ACEI, ARB, CA
Diabete mellito	ACEI, ARB
Gravidanza	CA, metildopa, BB
Razza nera	Diuretici, CA

ACEI = ACE-inibitori; ARB = bloccanti recettoriali dell'angiotensina II; BB = betabloccanti; CA = calcioantagonisti; IMA = infarto miocardico acuto.

benefici della terapia antipertensiva dipendono dalla riduzione degli elevati valori pressori di per sé e solo in parte dal tipo di farmaco impiegato e 2) i diuretici tiazidici (così come il clortalidone e l'indapamide), i betabloccanti, i calcioantagonisti, gli ACE-inibitori e i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II sono tutti farmaci dotati di un'efficacia antipertensiva ben documentata e in grado di ridurre in modo significativo l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali. È quindi possibile concludere che le classi principali di farmaci antipertensivi sono tutte indicate come scelta terapeutica con cui iniziare e proseguire il trattamento, sia in monoterapia che in associazione. È stato tuttavia evidenziato che le cinque classi di farmaci possono differenziarsi tra loro per alcune proprietà terapeutiche e caratteristiche specifiche che verranno discusse nei paragrafi successivi, in modo da favorire la scelta della terapia più appropriata nel singolo paziente.

Nella Sezione 4.4.5 sono stati descritti i risultati di due grandi trial<sup>330,332</sup> e di una metanalisi<sup>343</sup> che hanno evidenziato come i betabloccanti non svolgono alcun effetto in termini di protezione cerebrovascolare nonostante gli effetti favorevoli sugli eventi coronarici morbosi e mortali. Pertanto la terapia con betabloccanti dovrebbe essere riservata a quei pazienti con storia di an-

gina pectoris, scompenso cardiaco e recente infarto del miocardio, e cioè le principali complicanze dello stato ipertensivo<sup>482,483,567</sup>. I betabloccanti dunque possono ancor oggi essere considerati come opzione terapeutica per iniziare e/o proseguire il trattamento antipertensivo. I betabloccanti non dovrebbero essere prescritti nei pazienti ipertesi con sindrome metabolica o in presenza di obesità addominale, alterata glicemia a digiuno, intolleranza ai carboidrati o rischio diabetogeno elevato, in quanto inducono un aumento del peso corporeo<sup>568</sup>, hanno effetti sfavorevoli sul metabolismo glico-lipidico<sup>455,458</sup> e favoriscono più spesso rispetto ad altre classi di farmaci antipertensivi lo sviluppo di diabete<sup>569,570</sup>. Analoghe conclusioni valgono per i diuretici tiazidici<sup>455</sup>. Nella maggior parte dei trial clinici, in cui si è evidenziata un'elevata incidenza di nuovi casi di diabete, la strategia terapeutica prevedeva una terapia di associazione tra un diuretico tiazidico e un betabloccante, rendendo difficoltoso discriminare quale tra i due farmaci fosse il principale responsabile degli effetti diabetologici. Queste considerazioni tuttavia non necessariamente riguardano i betabloccanti di nuova generazione, come il carvedilolo e il nebivololo, che, rispetto ai classici betabloccanti, dimostrano un minor effetto diabetogeno<sup>571,572</sup>. Poiché betabloccanti, ACE-inibitori e bloccanti recettoriali dell'angiotensina II sono meno efficaci nella razza nera, nei pazienti di colore è preferibile utilizzare diuretici e calcioantagonisti<sup>299,573</sup>.

I trial che hanno analizzato gli effetti della terapia sugli endpoint intermedi hanno rilevato altre differenze tra le varie classi di farmaci per alcuni effetti terapeutici o in alcuni specifici gruppi di pazienti. Ad esempio, gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina si sono dimostrati in grado di favorire la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>349</sup>, inclusa la componente fibrotica<sup>219,367</sup>; di ridurre la microalbuminuria e la proteinuria<sup>308,309,430-432,437</sup> e di rallentare la progressione della disfunzione renale<sup>308,309,430,431,434</sup>. I calcioantagonisti si sono rivelati più efficaci nel rallentare la progressione del processo aterogeno e l'ipertrofia vascolare a livello delle carotidi<sup>220-222,391,392,395</sup>.

Le informazioni relative ad altre classi di farmaci sono più scarse. È stato dimostrato che anche gli  $\alpha_1$ -bloccanti e i farmaci che agiscono a livello centrale (agonisti dei recettori adrenergici  $\alpha_2$  e dei recettori imidazolinici I<sub>2</sub>) hanno una comprovata efficacia antipertensiva associata ad effetti metabolici favorevoli<sup>574</sup>. Gli antagonisti dell'aldosterone sono dotati anch'essi di una certa efficacia antipertensiva<sup>575</sup>. Non sono a tutt'oggi disponibili informazioni sul rapporto rischio/beneficio legato all'impiego degli  $\alpha_1$ -bloccanti, in quanto l'unico trial finalizzato a tale obiettivo (il braccio in trattamento con doxazosina dello studio ALLHAT) è stato interrotto prima che potesse fornire risultati utili<sup>576</sup>. Le stesse considerazioni devono essere fatte anche per i farmaci che agiscono a livello centrale e per gli antagonisti dell'aldosterone. Queste classi di farmaci sono state spesso utilizzate, specie in associa-

zione ad altri farmaci, in diversi trial. Ciò ne autorizza l'impiego negli schemi terapeutici di associazione. Gli  $\alpha_1$ -bloccanti dovrebbero essere impiegati nei pazienti ipertesi con ipertrofia prostatica benigna. Negli Stati Uniti è disponibile un nuovo agente antipertensivo, l'aliskiren, che agisce bloccando l'azione della renina<sup>577</sup>. La sua introduzione in commercio nei paesi europei è imminente. L'aliskiren è di comprovata l'efficacia antipertensiva sia in monoterapia che in associazione con un diuretico tiazidico<sup>578-580</sup>. In alcuni studi pre-clinici ne è stato evidenziato l'effetto antiproteinurico<sup>581</sup>. È stato suggerito che gli effetti cardiovascolari della renina siano indipendenti da quelli del sistema renina-angiotensina<sup>577</sup> e che la renina possa rappresentare un fattore indipendente per la sintesi dell'angiotensina II<sup>582</sup>. Studi in corso consentiranno di meglio definire questi effetti e, più in generale, le proprietà di cardioprotezione di questo nuovo farmaco.

Poiché nella stragrande maggioranza dei pazienti è necessario impiegare due o più farmaci antipertensivi in associazione per raggiungere il goal pressorio non risulta utile sul piano pratico definire quale sia la classe di farmaci di prima scelta terapeutica<sup>583</sup>. Se infatti per la terapia a lungo termine è necessario ricorrere all'impiego di due o più farmaci, risulta di interesse marginale scegliere con quale farmaco iniziare il trattamento. È stato tuttavia evidenziato che i vari farmaci non hanno lo stesso profilo di tollerabilità, che può variare da paziente a paziente. Alcune classi specifiche di farmaci possono differenziarsi per alcuni effetti terapeutici sui fattori di rischio, sul danno d'organo e su condizioni cliniche specifiche o in alcuni specifici gruppi di pazienti. Queste considerazioni fanno sì che la scelta del farmaco antipertensivo, in monoterapia o in terapia di associazione, si basi su tutta una serie di considerazioni. Tenendo presente l'ampia mole di dati sinora raccolti è possibile affermare che la scelta terapeutica sarà influenzata da numerosi fattori, tra cui: 1) l'esperienza, favorevole o sfavorevole che il paziente ha accumulato in precedenza con l'impiego di una determinata classe di farmaci antipertensivi in termini di efficacia antipertensiva e di effetti collaterali; 2) gli effetti del farmaco sui fattori di rischio cardiovascolare in relazione al profilo di rischio del singolo paziente; 3) la presenza di danno d'organo e di patologie cardiovascolari, renali o di diabete clinicamente manifesto che possono trarre beneficio dal trattamento con alcuni farmaci rispetto ad altri; 4) la presenza di altre patologie concomitanti che possono favorire o limitare l'impiego di specifiche classi di farmaci antipertensivi; 5) la possibilità di interazione con farmaci che il paziente assume per altre patologie e 6) il costo dei vari farmaci sia a carico del singolo paziente che della struttura pubblica di riferimento. Non si dovrebbe, tuttavia, privilegiare l'aspetto economico a discapito di altre considerazioni che riguardano il profilo d'efficacia e di tollerabilità del farmaco. Il medico dovrebbe preferire farmaci o formulazioni a lunga durata d'azione che in monosomministrazione

quotidiana siano in grado di garantire un'efficacia terapeutica lungo tutto l'arco delle 24 h. La semplificazione dello schema terapeutico, infatti, si riflette positivamente sulla compliance del paziente alla terapia<sup>584</sup>. È inoltre importante, sotto il profilo prognostico, ottenere un buon controllo pressorio non solo sfigmomanometrico ma anche lungo tutto l'arco delle 24 h<sup>88</sup>. Inoltre l'impiego di farmaci a lunga durata d'azione permette di ridurre la variabilità pressoria<sup>585</sup>.

Le indicazioni e le controindicazioni di ciascuna classe di farmaci antipertensivi sono riassunte nelle Tabelle 6 e 7 e nel Box 11, mentre la Sezione 7 tratterà in dettaglio gli schemi terapeutici più indicati per specifiche condizioni cliniche.

Nella scelta dello schema terapeutico iniziale e di eventuali modifiche terapeutiche si dovrebbe riservare particolare attenzione agli effetti collaterali, anche se di tipo esclusivamente soggettivo, in quanto possono rivelarsi una causa importante di non compliance terapeutica<sup>584,586</sup>. Non tutti gli effetti collaterali sono evitabili durante il trattamento farmacologico, in quanto alcuni sono di natura psicologica e vengono riportati anche in corso di terapia con placebo<sup>291</sup>. Per evitare alcuni effetti classe-specifici e garantire la qualità della vita dei pazienti, si dovrebbe essere pronti a modificare la posolo-

gia o il tipo di farmaci utilizzati. Gli effetti collaterali di alcuni farmaci, quali diuretici tiazidici, betabloccanti e calcioantagonisti, sono dose-dipendenti. Non è questo il caso, tuttavia, per gli ACE-inibitori e i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II<sup>587</sup>.

### 6.2.2 Monoterapia (Box 12)

La terapia antipertensiva può essere iniziata con un singolo farmaco, che dovrebbe essere impiegato a basso dosaggio. Se la pressione arteriosa non è ben controllata si può potenziare la sua posologia oppure si può impiegare in sostituzione un farmaco di un'altra classe (che inizialmente può essere prescritto a basse dosi per poi essere impiegato a pieno dosaggio). In caso di mancata efficacia antipertensiva o di comparsa di effetti collaterali si raccomanda di sostituire il farmaco con un altro appartenente ad un'altra classe. Questo approccio terapeutico, noto con il termine di "monoterapia sequenziale", permette di identificare il composto a cui il singolo paziente risponde nel migliore dei modi sia in termini di efficacia che di tollerabilità. Tuttavia, anche se il cosiddetto "tasso di responders" (e cioè la percentuale di quei pazienti che presentano una riduzione pressoria sisto-diastolica rispettivamente  $\geq 20$  e 10 mmHg) alla monoterapia è approssimativamente pari al

**Tabella 6.** Condizioni che favoriscono l'impiego di alcuni farmaci antipertensivi.

Diuretici tiazidici	Betabloccanti	Calcioantagonisti (diidropiridinici)	Calcioantagonisti (verapamil, diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertensione sistolica isolata (anziani)</li> <li>• Scompenso cardiaco</li> <li>• Ipertensione nella razza nera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angina pectoris</li> <li>• Pregresso infarto del miocardio</li> <li>• Scompenso cardiaco</li> <li>• Tachiaritmie</li> <li>• Glaucoma</li> <li>• Gravidanza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertensione sistolica isolata (anziani)</li> <li>• Angina pectoris</li> <li>• Ipertrofia ventricolare sinistra</li> <li>• Malattia aterosclerotica carotidea e coronarica</li> <li>• Gravidanza</li> <li>• Ipertensione nella razza nera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angina pectoris</li> <li>• Malattia aterosclerotica carotidea</li> <li>• Tachicardia sopraventricolare</li> </ul>
ACE-inibitori	Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II	Diuretici (antialdosteronici)	Diuretici dell'ansa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scompenso cardiaco</li> <li>• Disfunzione ventricolare sinistra</li> <li>• Pregresso infarto del miocardio</li> <li>• Nefropatia diabetica</li> <li>• Nefropatia non diabetica</li> <li>• Ipertrofia ventricolare sinistra</li> <li>• Malattia aterosclerotica carotidea</li> <li>• Proteinuria/microalbuminuria</li> <li>• Fibrillazione atriale</li> <li>• Sindrome metabolica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scompenso cardiaco</li> <li>• Pregresso infarto del miocardio</li> <li>• Nefropatia diabetica</li> <li>• Proteinuria/microalbuminuria</li> <li>• Ipertrofia ventricolare sinistra</li> <li>• Fibrillazione atriale</li> <li>• Sindrome metabolica</li> <li>• Tosse da ACE-inibitori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scompenso cardiaco</li> <li>• Esiti di infarto del miocardio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza renale in fase terminale</li> <li>• Scompenso cardiaco</li> </ul>

**Tabella 7.** Controindicazioni assolute e relative dei farmaci antipertensivi.

	Assolute	Relative
Diuretici	Gotta	Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Gravidanza
Betabloccanti	Asma Blocco atrioventricolare (grado 2 o 3)	Vasculopatia periferica Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Atleti e pazienti fisicamente allenati Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Calcioantagonisti (diidropiridinici)		Tachiaritmie Scompenso cardiaco
Calcioantagonisti (verapamil, diltiazem)	Blocco atrioventricolare (grado 2 o 3) Scompenso cardiaco	
ACE-inibitori	Gravidanza Edema angioneurotico Iperkaliemia	
Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II	Stenosi bilaterale delle arterie renali Gravidanza Iperkaliemia	
Diuretici (antialdosteronici)	Stenosi bilaterale delle arterie renali Insufficienza renale Iperkaliemia	

**Box 12**

**Enunciato: Monoterapia versus terapia di associazione**

- Qualsiasi sia il farmaco scelto, la monoterapia permette di ridurre i valori pressori solo in un numero limitato di soggetti ipertesi.
- Nella maggior parte dei pazienti per raggiungere l'obiettivo pressorio è necessario impiegare una terapia di associazione tra due o più farmaci. Sono disponibili molte associazioni farmacologiche efficaci e ben tollerate.
- Il trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato con un solo farmaco o con una terapia di associazione tra due farmaci a basso dosaggio, con la possibilità di incrementare la dose o il numero di farmaci a seconda delle necessità cliniche (Figure 3 e 4).
- La monoterapia rappresenta la scelta terapeutica iniziale in presenza di valori pressori moderatamente aumentati con un profilo di rischio cardiovascolare totale basso o moderato. Una terapia di associazione tra due farmaci a basso dosaggio dovrebbe rappresentare la scelta terapeutica iniziale in caso di ipertensione di grado 2 o 3 o di rischio cardiovascolare totale elevato o molto elevato (Figura 3).
- Le associazioni fisse tra due farmaci facilitano lo schema terapeutico e aumentano la compliance.
- Nei pazienti nei quali non viene raggiunto un buon controllo pressorio nonostante la terapia con due farmaci, sarà necessario utilizzare una combinazione di tre o più farmaci.
- Nei pazienti non complicati e negli anziani il trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato gradualmente. Nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato si dovrebbe raggiungere il target pressorio più rapidamente, preferendo una terapia di associazione e una più rapida stabilizzazione delle posologie.

ipertensione di grado 1<sup>589,590</sup>. Questo approccio risulta inoltre sia per il medico che per il paziente di difficile attuazione, in grado di ridurre la compliance del paziente stesso alla terapia e di ritardare il raggiungimento del target pressorio desiderato nei pazienti a rischio elevato. È auspicabile che in un prossimo futuro la farmacogenomica consenta di identificare il farmaco più efficace nel singolo paziente.

**6.2.3 Terapia di associazione (Box 12)**

Nella maggior parte dei trial clinici si è riusciti a raggiungere l'obiettivo pressorio solo grazie all'impiego di una terapia di associazione tra due o più farmaci antipertensivi. Il ricorso alla terapia di associazione è frequente nei pazienti affetti da diabete, insufficienza renale o con profilo di rischio cardiovascolare elevato e in genere ogni qualvolta devono essere raggiunti obiettivi pressori ambiziosi<sup>311</sup>. Ad esempio, in un recente studio clinico di ampie dimensioni si è reso necessario il ricorso ad una terapia di associazione nel 90% dei pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare per ottenere un goal pressorio <140/90 mmHg<sup>330</sup>.

Le Linee Guida ESH/ESC 2003<sup>3</sup> hanno indicato la terapia di associazione non solo come "step" successivo alla monoterapia ma anche come approccio terapeutico iniziale (Figura 3). Uno svantaggio ovvio della terapia di associazione è legato alla possibilità che si somministri al paziente un farmaco di cui non ha bisogno. Al contrario i vantaggi sono rappresentati dal fatto che 1) utilizzando una terapia di associazione è possibile impiegare due farmaci a basso dosaggio, avendo così maggiori probabilità di evitare la comparsa di effetti collaterali; 2) sono eliminate le frustrazioni legate alla ricerca ripetitiva e inutile di una monoterapia efficace nei pazienti con valori pressori molto elevati e con

50%<sup>588</sup>, tale approccio terapeutico è in grado di raggiungere l'obiettivo pressorio (<140/90 mmHg) in non più del 20-30% degli ipertesi, esclusi i pazienti con

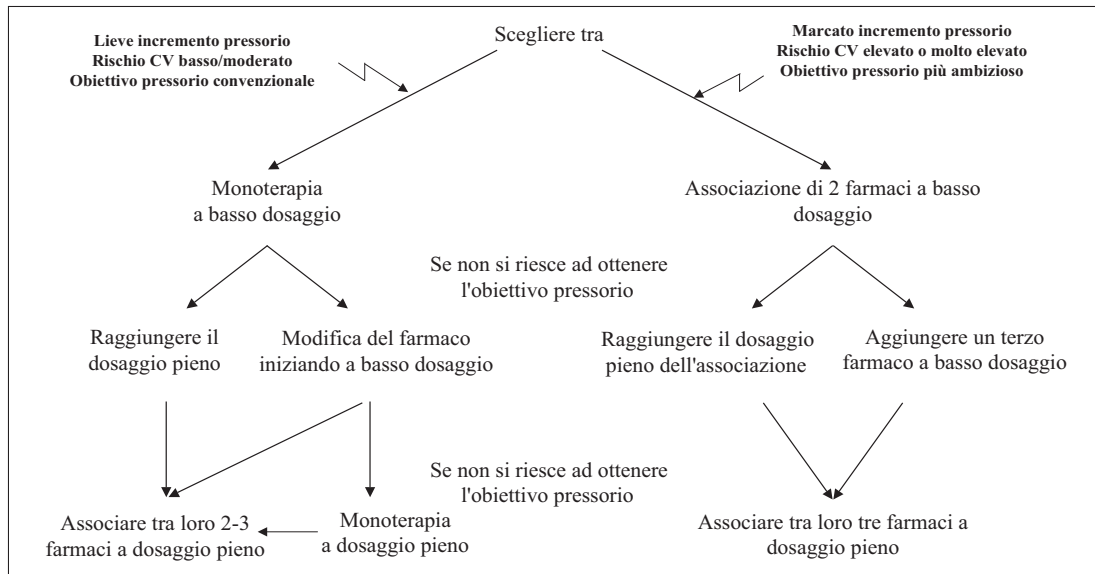


Figura 3. Criteri di scelta tra monoterapia e terapia di associazione.

danno d'organo; 3) le associazioni fisse disponibili consentono, impiegando due farmaci in una sola compressa, di semplificare lo schema terapeutico e di ottimizzare la compliance alla terapia; 4) è più probabile ottenere un adeguato controllo pressorio in un tempo più breve rispetto alla monoterapia. Questo dato è particolarmente importante nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato. Nello studio VALUE<sup>335</sup>, infatti, la maggiore riduzione pressoria (-3.8/-2.2 mmHg) ottenuta nei primi 6 mesi di terapia nei pazienti trattati con amlodipina rispetto a quelli trattati con valsartan è risultata associarsi ad una minor incidenza di eventi cardiovascolari. La terapia di associazione dovrebbe quindi essere considerata di prima scelta nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato, cioè in caso di valori pressori elevati (pressione sistolo-diastolica che superi rispettivamente di 20 e 10 mmHg la soglia di definizione di uno stato ipertensivo) o moderatamente elevati ma associati a più fattori di rischio, danno d'organo subclinico, diabete, malattie cardiovascolari o renali. In tutte queste condizioni è necessario ottenere una maggiore riduzione pressoria (a causa degli elevati valori iniziali o della necessità di ottenere un controllo pressorio più rigido) che può risultare difficile con la sola monoterapia.

I farmaci antipertensivi appartenenti alle diverse classi farmacologiche possono essere associati tra loro se 1) presentano meccanismi d'azione diversi e complementari, 2) l'effetto antipertensivo dell'associazione è superiore a quello dei singoli composti, 3) presentano un buon profilo di tollerabilità e meccanismi complementari d'azione in grado di ridurre al minimo gli effetti collaterali dei due farmaci. Le associazioni tra due farmaci che si sono rivelate nei trial clinici dotate di maggiore efficacia e tollerabilità sono ricordate di seguito e identificate nella Figura 4 dalle linee continue in grassetto.

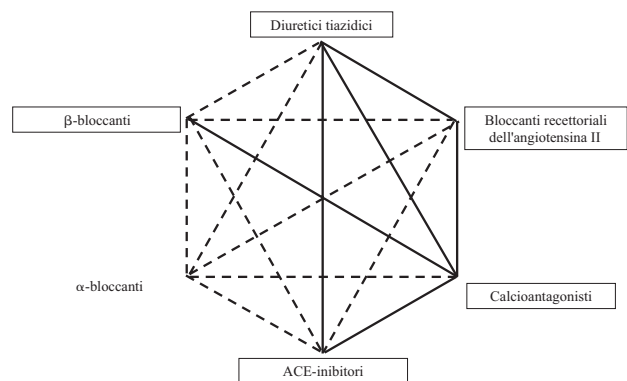


Figura 4. Possibili combinazioni tra diverse classi di farmaci antipertensivi. Le combinazioni preferite nei soggetti ipertesi sono rappresentate dalle linee più spesse (in grassetto). I riquadri indicano le classi di farmaci per cui vi è evidenza dei benefici di impiego.

- Diuretici tiazidici e ACE-inibitori
- Diuretici tiazidici e bloccanti recettoriali dell'angiotensina II
- Calcioantagonisti e ACE-inibitori
- Calcioantagonisti e bloccanti recettoriali dell'angiotensina II
- Calcioantagonisti e diuretici tiazidici
- Betabloccanti e calcioantagonisti (diidropiridinici)

Ben definita nei suoi effetti è anche l'associazione tra un diuretico tiazidico e un betabloccante, in quanto tale schema è stato largamente impiegato nei trial finalizzati a paragonare gli effetti del trattamento attivo nei confronti del placebo o trattamenti attivi tra loro. Nelle Sezioni 4.4.5 e 4.5.5 sono già stati discussi i limiti di questa associazione, in particolare gli effetti metabolici sfavorevoli. Questa associazione farmacologica non dovrebbe comunque essere di prima scelta e non essere impiegata nei pazienti con sindrome metabolica o ad

elevato rischio diabetogeno. L'associazione tra un diuretico tiazidico con un diuretico risparmiatore di potassio (amiloride, traimiterene o spironolattone) è stata ampiamente utilizzata per anni al fine di prevenire l'ipokaliemia dovuta alla terapia con diuretici tiazidici, per ridurre l'incidenza di morte improvvisa<sup>591</sup>, prevenire l'insorgenza di intolleranza ai carboidrati e per ridurre l'incidenza di nuovi casi di diabete indotti dall'ipokaliemia associata ai diuretici tiazidici<sup>592,593</sup>. L'associazione tra un ACE-inibitore e un bloccante recettoriale è stata valutata in recenti trial. Anche se i farmaci che fanno parte di questa associazione terapeutica possono avere lo stesso target fisiopatologico (il sistema renina-angiotensina), tuttavia la loro associazione permette di ottenere una maggior riduzione pressoria e un maggior effetto antiproteinurico rispetto ai singoli composti nei pazienti con nefropatia diabetica e non diabetica<sup>446,594</sup>. È stata anche riportata una ridotta mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco<sup>595</sup>. A tutt'oggi non è noto se i vantaggi terapeutici dell'associazione siano ugualmente ottenibili incrementando la posologia dei due farmaci impiegati come monoterapia<sup>449,596</sup>. I risultati dello studio ONTARGET<sup>339</sup>, attualmente in corso di analisi, forniranno a breve dettagliate informazioni al riguardo. Sono possibili, seppure meno utilizzate, altre associazioni terapeutiche, che tuttavia sono state meno studiate negli anni. Alcune di queste combinazioni sono rappresentate nella Figura 4 (linee tratteggiate).

L'associazione fissa tra due farmaci antipertensivi a basse dosi (ma talvolta sia a basse che ad alte dosi) rappresenta un approccio terapeutico disponibile in diversi paesi europei ed extraeuropei. Ciò vale particolarmente per l'associazione tra un bloccante recettoriale e un diuretico tiazidico, tra un ACE-inibitore e un diuretico tiazidico o un calcioantagonista, tra un beta-bloccante e un diuretico tiazidico e tra un diuretico tiazidico e un risparmiatore di potassio. Sebbene la posologia fissa della terapia di associazione limiti la flessibilità di modulare la posologia dei farmaci, tuttavia consente di ridurre il numero di compresse da assumere, aumentando così la compliance terapeutica<sup>584,597</sup>. Le associazioni fisse possono sostituire le combinazioni estemporanee che hanno permesso di raggiungere un buon controllo pressorio. Quando l'associazione utilizza farmaci a basso dosaggio può rappresentare la prima scelta terapeutica, specie nelle condizioni cliniche che richiedono l'impiego di una terapia di associazione. Si deve ricordare che l'associazione tra due farmaci non permette sempre di ottenere un buon controllo pressorio e talvolta è necessario ricorrere ad un terzo o quarto farmaco, in particolare nei pazienti nefropatici o con forme di ipertensione complicata. Ulteriori informazioni sui vantaggi di questo approccio terapeutico saranno fornite dai risultati dello studio ACCOMPLISH<sup>598</sup>, che ha confrontato gli effetti di una terapia iniziale di associazione fissa tra ACE-inibitore e calcioantagonista o diuretico sugli eventi cardiovascolari.

## 7. Interventi terapeutici in specifiche condizioni cliniche

### 7.1 Il paziente anziano (Box 13)

Anche nel paziente anziano la terapia antipertensiva ha effetti favorevoli in termini di riduzione della morbilità e di mortalità cardiovascolare, indipendentemente dal tipo di ipertensione sisto-diastolica o sistolica isolata presente<sup>294,471</sup>. Tale conclusione è stata confermata dai risultati di diversi trial clinici randomizzati condotti in pazienti ultrasessantenni e ultrasettantenni. Una recente metanalisi di questi trial ha evidenziato un chiaro beneficio terapeutico anche negli ultraottantenni, in cui la terapia antipertensiva si dimostra in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, gli eventi cerebrovascolari ma non la mortalità globale<sup>599</sup>. Anche i risultati del recente studio pilota HYVET<sup>600</sup> hanno confermato i benefici indotti dalla terapia antipertensiva sulla morbilità, ma non sulla mortalità, nei grandi anziani.

Nei trial clinici randomizzati di maggiori dimensioni, che hanno evidenziato i benefici del trattamento attivo nei confronti del non trattamento o del placebo, nei pazienti anziani con ipertensione sisto-diastolica, sono

#### Box 13

#### Terapia antipertensiva nel paziente anziano

- Trial clinici controllati randomizzati confermano che i benefici della terapia antipertensiva, in termini di riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare, sono evidenti anche nei pazienti di età  $\geq 60$  anni affetti da ipertensione sisto-diastolica o sistolica isolata.
- Il trattamento farmacologico dovrebbe iniziare con diuretici tiazidici, calcioantagonisti, bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, ACE-inibitori e betabloccanti. Trial condotti nell'ipertensione sistolica isolata hanno dimostrato gli effetti favorevoli dei diuretici tiazidici e dei calcioantagonisti. Una subanalisi di altri trial ha evidenziato anche l'efficacia dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina.
- Nell'impostazione della terapia iniziale e nelle eventuali modifiche terapeutiche successive si deve utilizzare un basso dosaggio. Nel paziente anziano infatti dosaggi elevati aumentano l'incidenza degli effetti collaterali.
- L'obiettivo terapeutico è quello già definito per i soggetti più giovani e cioè valori pressori  $\leq 140/90$  mmHg. I pazienti in età più avanzata necessitano di due o più farmaci per raggiungere un buon controllo pressorio, tenendo presente che spesso è difficile ridurre la pressione sistolica a valori  $< 140$  mmHg.
- Il trattamento farmacologico dovrebbe essere modulato sulla presenza di fattori di rischio aggiuntivi, di danno d'organo e di patologie cardiovascolari e non cardiovascolari, di frequente riscontro nell'anziano. Poiché con l'aumentare dell'età aumenta il rischio di ipotensione ortostatica la misurazione pressoria dovrebbe includere anche rilevazioni pressorie in ortostatismo.
- Non vi sono evidenze univoche sui benefici del trattamento antipertensivo nei pazienti di età  $\geq 80$  anni. Se ben tollerata ed efficace la terapia può essere proseguita oltre questa età.

stati utilizzati come farmaci di prima scelta il diuretico o il betabloccante<sup>281,282,287,288</sup>. Una recente metanalisi ha suggerito che negli anziani la terapia con betabloccanti possa avere un minor effetto protettivo nei confronti degli eventi cardiovascolari rispetto alla terapia con diuretici. Nella stragrande maggioranza degli studi tuttavia veniva impiegata una terapia di associazione diuretico/betabloccante<sup>601</sup>. Nei trial clinici effettuati nell'ipertensione sistolica isolata, i farmaci di prima scelta erano un diuretico<sup>280</sup> o un calcioantagonista diidropiridinico<sup>284</sup>. Con quest'ultima classe di farmaci è stato iniziato il trattamento in due trial clinici effettuati in Cina seguendo un disegno sperimentale meno rigoroso, uno condotto nell'ipertensione sisto-diastolica<sup>285</sup> e l'altro nell'ipertensione sistolica isolata<sup>286</sup>. Entrambi i trial hanno dimostrato i benefici del trattamento attivo nei confronti del non trattamento o del placebo. Le altre classi di farmaci sono state impiegate solo nei trial finalizzati a paragonare "vecchi" e "nuovi" antipertensivi. Lo studio STOP-2<sup>314</sup> ha evidenziato che l'incidenza di eventi cardiovascolari era simile in ipertesi anziani randomizzati ad un calcioantagonista, ad un ACE-inibitore, o ad un trattamento convenzionale basato sull'impiego di un diuretico e/o di un betabloccante. Allo stesso modo lo studio ALLHAT<sup>322</sup> ha messo in luce che un diuretico, un calcioantagonista e un ACE-inibitore hanno effetti simili sugli eventi cardiovascolari in pazienti di età >65 anni. Lo studio LIFE<sup>332</sup> ha dimostrato che in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra di età compresa tra i 55 e gli 80 anni un bloccante recettoriale dell'angiotensina, il losartan, è più efficace rispetto all'atenololo nel ridurre gli eventi cardiovascolari, in particolare l'ictus. Risultati analoghi sono stati descritti nei pazienti affetti da ipertensione sistolica isolata<sup>602</sup>. Nello studio SCOPE<sup>307</sup> si è osservata una riduzione di ictus non fatali in pazienti ipertesi settantenni o ultrasettantenni trattati con il bloccante recettoriale candesartan rispetto a quanto osservato in pazienti di pari età non trattati con questo farmaco. In una subanalisi dello studio SCOPE è stata messa in luce una riduzione degli eventi cerebrovascolari acuti su base ischemica pari al 42% in pazienti con ipertensione sistolica isolata in terapia con candesartan<sup>603</sup>. È quindi possibile concludere che nei pazienti più anziani il beneficio del trattamento è stato dimostrato per almeno un composto delle varie classi farmacologiche, e cioè diuretici, betabloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori e bloccanti recettoriali dell'angiotensina II. Data la carenza di informazioni, a tutt'oggi non è possibile suggerire una strategia terapeutica età-correlata utile per la scelta del trattamento<sup>344</sup>.

Nell'impostare la terapia antipertensiva nel paziente anziano si dovrebbero seguire queste regole generali. La rilevazione pressoria dovrebbe essere effettuata sia in ortostatismo che in clinostatismo prima di iniziare l'approccio terapeutico e durante il follow-up, perché con l'avanzare dell'età è più probabile che si verifichino episodi di ipotensione posturale durante il trattamento<sup>604</sup>. La scelta del farmaco da impiegare per ini-

ziare la terapia dipenderà dalla presenza di altri fattori di rischio, di danno d'organo e di patologie cardiovascolari concomitanti. Inoltre, in molti pazienti, per ottenere un adeguato controllo pressorio sarà necessario impiegare due o più farmaci, tenendo presente che è spesso difficile ridurre la pressione arteriosa sistolica al di sotto dei 140 mmHg<sup>492,605</sup>.

Non è ancora chiaro quale sia l'obiettivo pressorio diastolico della terapia antipertensiva nell'anziano. In un'analisi *post-hoc* dei risultati dello studio SHEP è stato analizzato l'impatto in termini di benefici clinici di diversi target pressori diastolici in pazienti con ipertensione sistolica isolata<sup>606</sup>. Il gruppo di pazienti i cui valori pressori diastolici in terapia erano <70 mmHg, e soprattutto <60 mmHg, era ad alto rischio cardiovascolare e aveva una prognosi più sfavorevole. È probabile che questi pazienti siano stati trattati in maniera troppo aggressiva. Tuttavia, nello studio Syst-Eur<sup>607</sup> non è stata evidenziata una prognosi sfavorevole nei pazienti che presentavano una pressione diastolica pari a 55 mmHg (non sono disponibili dati per valori diastolici inferiori), tranne in presenza di una storia di pregressa coronaropatia. Inoltre, nello stesso studio si è osservato un incremento della mortalità da cause non cardiovascolari nel gruppo in terapia con placebo, a suggerire che l'eccesso di rischio di questi pazienti non è da imputare ad un trattamento antipertensivo troppo aggressivo. Un'aumentata mortalità cardiovascolare e da tutte le cause è stata riportata in una metanalisi condotta su diverse migliaia di pazienti per valori pressori sistolici e diastolici rispettivamente <120 e <60 mmHg<sup>487</sup>. Questo dato suggerisce il principio della "casualità reversibile", e cioè che un rischio iniziale elevato possa favorire un'eccessiva riduzione pressoria indotta dalla terapia ma non viceversa. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per meglio definire a che livelli è possibile ridurre la pressione diastolica in pazienti anziani affetti da ipertensione sistolica isolata o con pressione sistolica non controllata dalla terapia.

## 7.2 Diabete mellito (Box 14 e 15)

Le principali forme cliniche caratterizzate da una condizione di iperglicemia includono il diabete di "tipo 1", di riscontro elettivo nei soggetti più giovani e caratterizzato da una distruzione delle cellule pancreatiche  $\beta$  con deficit assoluto di insulina e di "tipo 2", caratteristico della popolazione di mezza età o dell'età più avanzata che include forme caratterizzate prevalentemente da insulino-resistenza (specie nel distretto muscolare scheletrico che metabolizza una quota consistente di glucosio) e forme con deficit primitivo di secrezione insulinica<sup>168</sup>. Il diabete di tipo 2 è la forma clinica più comune, con un'incidenza 10-20 volte maggiore rispetto al diabete di tipo 1. La prevalenza di ipertensione nei pazienti diabetici di tipo 2 è assai elevata, pari al 70-80%<sup>453</sup>.

È stato ampiamente dimostrato che la coesistenza di ipertensione e diabete (di tipo 1 e 2) incrementa in maniera considerevole lo sviluppo di danno d'organo si-

#### Box 14

##### Terapia antipertensiva nei pazienti diabetici

- In tutti i pazienti diabetici di tipo 2 si dovrebbero consigliare rigorosi interventi di tipo non farmacologico, quali il calo ponderale e la dieta iposodica.
- L'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di valori pressori <130/80 mmHg. Il trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato anche quando i valori pressori sono nel range normale-alto.
- Per raggiungere questo goal pressorio possono essere impiegati tutti i farmaci di comprovata efficacia e tollerabilità. Spesso è necessario ricorrere ad una terapia di associazione.
- Le evidenze disponibili suggeriscono che la riduzione pressoria ha effetti di nefroprotezione. Un effetto di nefroprotezione additivo può essere ottenuto con l'impiego di un bloccante del sistema renina-angiotensina (sartano o ACE-inibitore).
- Il trattamento di associazione dovrebbe includere un bloccante del sistema renina-angiotensina, che dovrebbe rappresentare il farmaco di scelta in caso di monoterapia.
- Il riscontro di microalbuminuria rappresenta un'indicazione all'impiego della terapia farmacologica antipertensiva, anche in presenza di valori pressori normali-alti. I farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina svolgono importanti effetti antiproteinurici. Questi farmaci dunque rappresentano la prima scelta terapeutica.
- Le strategie terapeutiche devono prendere in considerazione anche l'intervento sui fattori di rischio cardiovascolare. Tale intervento include l'impiego di una statina.
- La misurazione della pressione arteriosa deve essere eseguita anche in ortostatismo a causa dell'elevata probabilità di riscontro di ipotensione posturale.

#### Box 15

##### Terapia antipertensiva nei pazienti nefropatici

- La nefropatia e l'insufficienza renale sono caratterizzate da un rischio cardiovascolare molto elevato.
- La nefroprotezione nel paziente diabetico si deve basare su: a) un rigoroso controllo pressorio (valori pressori <130/80 mmHg o addirittura più bassi se è presente una proteinuria >1 g/die) e b) una riduzione o se possibile una normalizzazione della proteinuria.
- Per ottenere un'efficace riduzione pressoria è di solito necessario ricorrere ad una terapia di associazione tra diversi farmaci (inclusi i diuretici dell'ansa).
- Per ridurre la proteinuria è necessario l'impiego di un bloccante recettoriale dell'angiotensina, di un ACE-inibitore o di entrambi.
- Fatta eccezione per i pazienti afro-americani, non è chiaro se il blocco del sistema renina-angiotensina sia in grado di prevenire o ritardare lo sviluppo di nefrosclerosi nei pazienti ipertesi non diabetici e non proteinurici. È comunque utile includere nello schema terapeutico di associazione un farmaco che agisca sul sistema renina-angiotensina.
- Spesso nei pazienti nefropatici deve essere preso in considerazione un intervento terapeutico integrato (farmaci antipertensivi, statine e antiaggreganti piastrinici) in quanto il rischio cardiovascolare di questi pazienti è estremamente elevato.

stemico e renale, l'incidenza di ictus, malattia coronarica, scompenso cardiaco, vasculopatia periferica e favorisce l'aumento della mortalità cardiovascolare<sup>454</sup>. Come ricordato nella Sezione 3.6.3, la microalbuminuria è un marker precoce di disfunzione renale e una spia di un aumentato rischio cardiovascolare<sup>178,186,248</sup>. Nessun trial di grandi dimensioni è stato sinora effettuato in pazienti ipertesi affetti da diabete di tipo 1 con l'obiettivo di valutare gli effetti della riduzione pressoria sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. Vi è comunque evidenza che il trattamento antipertensivo convenzionale o con ACE-inibitori è in grado di ritardare la progressione della nefropatia<sup>434,608</sup>.

I dati discussi nella Sezione 4.4 forniscono evidenze inequivocabili sul fatto che la riduzione pressoria nei pazienti diabetici di tipo 2 svolge effetti di cardioprotezione indipendenti dal tipo di farmaco utilizzato<sup>296,609</sup>. Studi clinici di confronto terapia attiva-placebo hanno fornito risultati favorevoli con l'impiego di diuretici (spesso in associazione a betabloccanti), calcioantagonisti e ACE-inibitori. I risultati di questi studi hanno permesso di concludere che anche nel diabete il beneficio della terapia antipertensiva dipende in gran parte dalla riduzione pressoria. Una recente metanalisi ha suggerito che il raggiungimento di un obiettivo pressorio inferiore può riflettersi in una maggior riduzione degli eventi cardiovascolari nei diabetici di tipo 2 rispetto ai non diabetici<sup>296</sup>. La raccomandazione di iniziare il trattamento quando i valori pressori sono ancora nel range normale-alto e di ridurli a valori <130/80 mmHg è già stata discussa nelle Sezioni 5.1 e 5.2. Un quesito ancora irrisolto è se tale obiettivo pressorio si associ anche ad un ritardato sviluppo della nefropatia diabetica (Sezione 4.5.4).

Diversi studi clinici randomizzati hanno valutato se nel diabete di tipo 2 alcuni farmaci antipertensivi svolgessero specifici effetti di nefroprotezione indipendenti e additivi rispetto a quelli legati alla riduzione pressoria. Come già accennato nella Sezione 4.5.4, sia i bloccanti recettoriali dell'angiotensina sia gli ACE-inibitori si sono dimostrati superiori ad altre classi di farmaci specie nella prevenzione e nella riduzione della microalbuminuria e della proteinuria.

In conclusione, nel paziente diabetico di tipo 2 il primo obiettivo della terapia antipertensiva è quello connesso alla riduzione pressoria a valori <130/80 mmHg. In tutti i pazienti si dovrebbero inoltre consigliare rigorose modifiche dello stile di vita con particolare riguardo agli interventi (dieta ed esercizio fisico) che favoriscono il calo ponderale. Ciò perché sovrappeso e obesità sono condizioni di frequente riscontro nel diabete di tipo 2. Questi interventi non farmacologici hanno un certo effetto antipertensivo e inducono un miglioramento del profilo glucidico<sup>168</sup>. La terapia farmacologica dovrebbe essere presa in esame quando i valori di pressione arteriosa sono nel range normale-alto e in presenza di microalbuminuria<sup>319,473-475</sup>. Tutti i farmaci antipertensivi possono essere considerati di prima scelta terapeutica, tenendo presente che il raggiungimento di un adeguato

controllo pressorio è spesso difficile e che frequentemente si deve ricorrere ad una terapia di associazione tra due o più farmaci. I betabloccanti e i diuretici tiazidici non rappresentano i farmaci di prima scelta poiché peggiorano il grado di insulino-resistenza e determinano un incremento del numero o della posologia dei farmaci antidiabetici utilizzati<sup>316,331</sup>. Le evidenze disponibili suggeriscono che, in presenza di microalbuminuria o di nefropatia diabetica, il trattamento antipertensivo dovrebbe essere iniziato con un farmaco che agisce bloccando il sistema renina-angiotensina. Poiché vi è evidenza che nei diabetici di tipo 2 l'ACE-inibizione previene la comparsa di microalbuminuria<sup>432</sup>, si raccomanda l'ACE-inibitore come intervento terapeutico di prima scelta della nefropatia diabetica. Infine, nei pazienti diabetici dovrebbe essere consigliato anche l'impiego dei farmaci ipolipemizzanti, come suggerito dai risultati dello studio CARDS<sup>610</sup>, che ha dimostrato gli effetti benefici di questa classe di farmaci nei pazienti diabetici.

### 7.3 Patologie cerebrovascolari (Box 16)

#### 7.3.1 Ictus cerebrale e attacchi ischemici transitori

Nelle Linee Guida ESH/ESC 2003 erano già stati discussi i benefici della terapia antipertensiva in pazienti

con storia di ictus o di attacchi ischemici transitori. I benefici si basano principalmente sui risultati di due studi clinici randomizzati in doppio cieco con controllo placebo (lo studio PATS<sup>289</sup> con impiego del diuretico indapamide e lo studio PROGRESS<sup>283</sup> con impiego dell'ACE-inibitore perindopril spesso associato a indapamide) che hanno mostrato una riduzione delle recidive ictali del 30% nei gruppi in trattamento attivo. Entrambi gli studi hanno evidenziato benefici cardiovascolari simili per i sottogruppi di pazienti ipertesi e normotesi. Una tendenza ad un maggior effetto protettivo degli ACE-inibitori rispetto al placebo è stata osservata anche in un sottogruppo di pazienti arruolati nello studio HOPE con storia di patologia ictale<sup>611</sup>. Pertanto la riduzione pressoria rappresenta una strategia efficace di prevenzione secondaria in pazienti con storia di pregressa patologia cerebrovascolare, anche quando i valori pressori pre-trattamento sono <140/90 mmHg, come già discusso nella Sezione 5.1.

Dopo la pubblicazione delle Linee Guida 2003, altre evidenze sono state pubblicate, contribuendo a chiarire il ruolo della terapia antipertensiva nei pazienti con storia di patologie cerebrovascolari. Un'analisi ulteriore dello studio PROGRESS ha evidenziato come i benefici della terapia riguardino non solo l'ictus di natura ischemica ma anche quello di natura emorragica<sup>283</sup>. L'entità dei benefici appare correlata al grado di riduzione pressoria ottenuta<sup>480</sup>. In questo studio la terapia di associazione tra perindopril e indapamide ha permesso di ridurre la pressione arteriosa sistolica di 12.3 mmHg e l'incidenza di ictus del 43% (del 36% di ictus ischemico e del 76% di ictus emorragico), mentre la monoterapia con perindopril ha indotto una modesta riduzione pressoria sistolica e un decremento, peraltro non significativo (5%), dell'incidenza di ictus. L'obiettivo pressorio della terapia nei soggetti sopravvissuti ad ictus cerebrale o ad attacco ischemico transitorio non è ancora definito con precisione, anche se è consigliabile raggiungere un goal pressorio <130 mmHg<sup>480</sup>.

Nel corso degli ultimi anni si sono accumulate numerose evidenze sull'impiego dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina nei pazienti con malattie cerebrovascolari. Una sottoanalisi dello studio SCOPE ha evidenziato una significativa riduzione di recidive ictali e di eventi patologici cardiovascolari in pazienti con storia di un evento cerebrovascolare, randomizzati al trattamento con candesartan piuttosto che ad una terapia antipertensiva di confronto con l'aggiunta di placebo<sup>612</sup>. Come precedentemente discusso nella Sezione 4.4.4, nello studio MOSES<sup>333</sup>, condotto in ipertesi con precedente patologia cerebrovascolare, l'incidenza di eventi cardiovascolari risultò ridotta del 31% dal bloccante recettoriale eprosartan rispetto al calcioantagonista nitrendipina, senza peraltro evidenziare una differenza significativa dell'incidenza delle recidive ictali (12%) tra i due gruppi. In conclusione, se da un lato sono stati ampiamente dimostrati i benefici della terapia antipertensiva, dall'altro sono necessari ulteriori studi

#### Box 16

##### Terapia antipertensiva nei pazienti con patologie cerebrovascolari

- Nei soggetti con storia di ictus o attacco ischemico transitorio, la terapia antipertensiva è in grado di ridurre drasticamente le recidive di ictus e il rischio di eventi cardiaci associati.
- I benefici del trattamento antipertensivo si evidenziano sia nei pazienti ipertesi sia in quelli con valori pressori nel range normale-alto. L'obiettivo terapeutico è raggiungere valori pressori <130/80 mmHg.
- I risultati dei trial clinici suggeriscono che i benefici della terapia sono legati alla riduzione pressoria. Può essere quindi utilizzato da solo o in terapia di associazione qualsiasi farmaco. La stragrande maggioranza delle informazioni riguardano gli ACE-inibitori o i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, in associazione alla terapia convenzionale o diuretica. Sono necessari ulteriori studi per chiarire gli effetti di protezione cerebrovascolari di questi farmaci.
- Non sono ancora ben definiti i benefici legati alla riduzione pressoria durante la fase acuta di un ictus. I numerosi studi in corso di esecuzione contribuiranno a chiarire questo aspetto. Vi è invece accordo sul fatto che il trattamento antipertensivo dovrebbe essere iniziato in condizioni di stabilità clinica, di solito dopo diversi giorni dall'evento acuto. Rimangono da valutare con attenzione gli effetti della terapia antipertensiva sullo sviluppo o progressione della demenza e del deficit cognitivo (che colpiscono rispettivamente il 15% e il 5% della popolazione di età ≥65 anni).
- In alcuni studi clinici il deterioramento cognitivo e la comparsa di demenza sembrano in relazione diretta con i valori pressori. È accertato che la comparsa di queste due complicanze può essere ritardata dal trattamento antipertensivo.

per meglio definire l'efficacia delle diverse classi di farmaci nella prevenzione delle recidive della patologia ictale.

Scarse sono le informazioni disponibili su quanto e come ridurre la pressione nelle fasi acute di un ictus cerebrale. Dato che alcune evidenze aneddotiche e fisiopatologiche suggeriscono che durante la fase acuta di un ictus i meccanismi di autoregolazione cerebrale possono essere compromessi (in particolare nella zona confinante l'infarto o l'area emorragica), è sconsigliato attuare una rapida riduzione pressoria che potrebbe portare ad un'estensione del danno cerebrale e ad un'ipoperfusione di alcune aree cosiddette "di penombra"<sup>613</sup>. Tuttavia, uno studio recente condotto in 339 pazienti ipertesi ha evidenziato che un trattamento precoce con candesartan, iniziato già dal primo giorno dopo l'ictus, è in grado di ridurre significativamente la mortalità cumulativa e gli eventi cardiovascolari all'anno di terapia<sup>614</sup>. Ciò potrebbe suggerire che gli effetti favorevoli del trattamento siano legati non solo alla riduzione pressoria ma anche al raggiungimento di un buon controllo pressorio in una fase clinica più precoce. Le strategie terapeutiche da attuare durante la fase acuta di un ictus necessitano di ulteriori valutazioni, anche se pochi sono attualmente gli studi in corso finalizzati a chiarire questo aspetto<sup>615,616</sup>. Allo stato attuale delle conoscenze è doveroso raccomandare una certa prudenza nel ridurre i valori pressori nelle prime ore successive ad un evento cerebrovascolare acuto. Spesso, infatti, gli elevati valori pressori rilevati nelle prime ore dopo un evento cerebrovascolare tendono a ridursi spontaneamente nei giorni seguenti<sup>614</sup>. D'altro canto, il riscontro di valori pressori assai elevati peggiora la prognosi *quoad vitam* di pazienti già severamente compromessi. Inoltre, quando l'evento cerebrovascolare si associa ad edema polmonare, dissecazione aortica o a recente infarto del miocardio può essere necessario ridurre con una certa prontezza i valori pressori. È comunque buona norma in tutte le condizioni cliniche ricordate ridurre la pressione arteriosa sotto stretto controllo medico.

### 7.3.2 Disfunzione cognitiva e demenza

Numerosi studi osservazionali hanno dimostrato che la presenza di elevati valori pressori si associa ad una disfunzione cognitiva e che nei soggetti ipertesi o con storia di ipertensione è frequente il riscontro di diverse forme di demenza rispetto a quanto osservato nelle popolazioni normotesa<sup>270-272</sup>. È noto che lo stato ipertensivo provoca alterazioni del microcircolo, responsabili dello sviluppo di infarti lacunari e di lesioni della sostanza bianca, di frequente riscontro nei pazienti ipertesi con deterioramento cognitivo<sup>270,617-620</sup>.

Mentre è indubbio che la riduzione dei valori pressori ha effetti benefici in termini di riduzione dell'incidenza di eventi ischemici acuti, al contrario non sono ancora definiti i suoi effetti su patologie cerebrovascolari quali il deterioramento cognitivo, la demenza e le lesioni della sostanza bianca. Nella Sezione 4.5.3 sono

stati discussi i risultati dei trial clinici e di una metanalisi che hanno esaminato gli effetti della terapia antiipertensiva, principalmente nei confronti del placebo, sulle funzioni cerebrali<sup>406</sup>. Nel complesso questi studi hanno dimostrato che la riduzione pressoria si associa ad un miglioramento delle prestazioni mnemoniche e cognitive, ma non esercita alcun effetto additivo sulle capacità di apprendimento. Allo stato attuale delle conoscenze si può affermare che il riscontro di un deterioramento cognitivo nei pazienti ipertesi sia indicativo della necessità di un miglior controllo pressorio. Ulteriori studi permetteranno di chiarire questo aspetto, in quanto le informazioni disponibili sono scarse e il fenomeno non è irrilevante sotto il profilo clinico. Si stima infatti che circa il 15% degli individui di età  $\geq 65$  anni presentino una disfunzione cognitiva, con una prevalenza di demenza pari al 5% che aumenta al 25% nei soggetti di età  $\geq 85$  anni<sup>621</sup>.

### 7.4 Malattia coronarica e scompenso cardiaco (Box 17)

Un riscontro o una storia pregressa di ipertensione è frequente in pazienti coronaropatici<sup>622</sup> e il rischio di recidiva di eventi coronarici fatali e non fatali dopo un infarto del miocardio è in relazione con i livelli pressori<sup>623,624</sup>. Numerosi studi randomizzati hanno confrontato il trattamento attivo con betabloccanti, ACE-inibitori o bloccanti recettoriali dell'angiotensina rispetto al

#### Box 17

#### Terapia antiipertensiva nei pazienti con malattia coronarica e scompenso cardiaco

- Nei pazienti con pregresso infarto del miocardio la somministrazione precoce di betabloccanti, ACE-inibitori o di antagonisti recettoriali dell'angiotensina riduce la mortalità e le recidive di infarto. Questi effetti favorevoli sono imputabili alle proprietà cardioprotettive di questi farmaci e in parte anche alla riduzione pressoria.
- La terapia antiipertensiva è risultata efficace anche nei pazienti ipertesi con malattia coronarica. Gli effetti favorevoli si manifestano con l'impiego di diverse associazioni farmacologiche (compresi i calcioantagonisti) e correlano con l'entità della riduzione pressoria ottenuta. Benefici sono stati evidenziati anche in presenza di valori pressori  $< 140/90$  mmHg o addirittura  $< 130/80$  mmHg.
- Il riscontro anamnestico di ipertensione è frequente nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio, anche se i valori pressori sono spesso ridotti a causa della riduzione della gettata cardiaca. La terapia dovrebbe includere diuretici tiazidici e dell'ansa in aggiunta a betabloccanti, ACE-inibitori, sartani e antialdosteronici. I calcioantagonisti dovrebbero essere evitati se non per controllare la sintomatologia anginoso.
- Nei pazienti con storia di ipertensione non è infrequente il riscontro di una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. Tale riscontro si associa ad una prognosi sfavorevole. Non sono al momento disponibili informazioni sufficienti sui benefici della terapia antiipertensiva in caso di disfunzione diastolica.

placebo in pazienti con recente infarto del miocardio, dimostrando in modo univoco una significativa riduzione di eventi cardiovascolari morbosi e mortali nei pazienti in trattamento attivo<sup>340,341,482,483,625</sup>. In molti casi, gli studi effettuati erano finalizzati ad analizzare gli effetti protettivi dei diversi farmaci sul danno d'organo piuttosto che sul parametro pressorio. Gli effetti pressori sono stati spesso non riportati nelle pubblicazioni. Tuttavia, anche quando sono stati riportati è risultato difficile discriminare quanta parte del beneficio fosse legato alla riduzione pressoria e quanta alle proprietà specifiche dei farmaci. Indipendentemente dai meccanismi coinvolti, si ritiene che il trattamento antipertensivo con betabloccanti, ACE-inibitori o bloccanti recettoriali dell'angiotensina abbia effetti favorevoli in pazienti con storia di recente infarto del miocardio, in particolare se complicato da una disfunzione sistolica<sup>482,483,625</sup>.

Nella Sezione 4.2 sono riassunti i risultati dei 4 studi di recente pubblicazione con controllo placebo condotti in pazienti con cardiopatia ischemica cronica. I risultati di 3 di questi trial<sup>302-305</sup>, ma non del quarto<sup>306</sup>, hanno evidenziato che la riduzione pressoria si associa ad una prognosi cardiovascolare migliore. Un'analisi *post-hoc* dello studio INVEST ha confermato l'importanza della riduzione pressoria, dimostrando che, a prescindere dal tipo di trattamento antipertensivo impiegato, i pazienti ipertesi con coronaropatia nota presentano un'incidenza di nuovi eventi coronarici che decresce in modo lineare in relazione all'obiettivo pressorio raggiunto. Il numero di eventi è risultato significativamente inferiore nei pazienti che presentavano buon controllo pressorio rispetto a quelli non controllati dalla terapia<sup>478</sup>.

Tra i trial che hanno confrontato diversi farmaci attivi, lo studio INVEST ha dimostrato che i pazienti con coronaropatia nota presentano un'incidenza simile di nuovi eventi coronarici quando trattati con verapamil (più eventualmente trandolapril) o con atenololo (più eventualmente idroclorotiazide)<sup>330</sup>. Questi risultati sono stati confermati anche dallo studio ALLHAT<sup>322</sup> che ha dimostrato come i pazienti trattati con clortalidone, lisinopril o con amlodipina presentano una simile incidenza di eventi coronarici e cardiovascolari.

È quindi evidente che i pazienti con coronaropatia nota traggono beneficio dal trattamento antipertensivo, indipendentemente dal tipo di farmaco impiegato. Non è stata inoltre confermata l'ipotesi che i calcioantagonisti esercitino degli effetti terapeutici sfavorevoli in questo gruppo di pazienti. È chiaro tuttavia che nei pazienti coronaropatici è prudente effettuare una riduzione graduale dei valori pressori, onde evitare l'insorgenza di tachicardia riflessa.

Il riscontro di elevati valori pressori non è frequente in pazienti affetti da scompenso cardiaco a causa della riduzione della gettata cardiaca. Tuttavia alcuni studi clinici randomizzati hanno mostrato che il trattamento antipertensivo migliora l'aspettativa di vita e riduce il

numero di ospedalizzazioni in questo gruppo di pazienti. In questi studi sono stati impiegati diuretici tiazidici e dell'ansa, betabloccanti, antialdosteronici, ACE-inibitori e bloccanti recettoriali dell'angiotensina in aggiunta alla terapia diuretica (vedi Sezione 4). In caso di forme ipertensive resistenti al trattamento possono essere impiegati i calcioantagonisti diidropiridinici, in particolare in pazienti con storia di angina pectoris. Vi sono evidenze sempre più numerose sul fatto che un numero rilevante di pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica conservata presentano una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (vedi Sezione 3.6.1). Un recente studio ha dimostrato che l'impiego dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina può essere di un certo beneficio in pazienti scompensati con funzione sistolica conservata<sup>626</sup>. I dati disponibili sono tuttavia scarsi ed è auspicabile che i risultati degli studi attualmente in corso di esecuzione possano fornire a breve maggiori informazioni sui benefici della terapia antipertensiva in caso di disfunzione diastolica.

### 7.5 Fibrillazione atriale

L'ipertensione arteriosa costituisce uno dei principali fattori di rischio per la comparsa di fibrillazione atriale nella popolazione generale<sup>627</sup>. Questa patologia aritmica aumenta il rischio di eventi cardiovascolari morbosi e mortali di circa 2-5 volte, con un ulteriore incremento del rischio embolico<sup>628</sup>. La presenza di un aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro e della massa ventricolare sinistra è stata identificata come fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di nuovi casi di fibrillazione atriale<sup>215</sup>. Pertanto i pazienti ipertesi che presentano queste caratteristiche dovrebbero essere sottoposti ad un trattamento antipertensivo aggressivo. In caso di concomitante terapia con anticoagulanti orali è richiesto un buon controllo pressorio, al fine di prevenire eventi ictali o emorragici che sono più frequenti quando la pressione arteriosa sistolica è >140 mmHg<sup>629</sup>. Un'analisi *post-hoc* di due recenti trial<sup>376-378</sup> ha dimostrato che i bloccanti recettoriali dell'angiotensina riducono l'incidenza di nuovi casi di fibrillazione atriale (vedi Sezione 4.5.1), e ne suggeriscono l'impiego in questo contesto. Ovviamente questi studi necessitano di ulteriori conferme cliniche.

Due studi clinici, condotti in pazienti con storia di fibrillazione atriale, hanno documentato una minor incidenza di recidive aritmiche con l'impiego dei sartani associati ad amiodarone<sup>383,384</sup> (vedi Sezione 4.5.1). Gli studi citati sono tuttavia di piccole dimensioni. È pertanto auspicabile che i risultati di trial clinici di ampie dimensioni in corso di effettuazione forniscano informazioni più precise sull'impiego di questa classe di farmaci nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale. Al momento è comunque da preferirsi il trattamento con un bloccante recettoriale anche nei pazienti con storia di pregressi episodi aritmici che necessitano di una terapia antipertensiva. In una metanalisi che ha incluso gli studi di prevenzione primaria e secondaria

condotti nella fibrillazione atriale è stato dimostrato che il trattamento con ACE-inibitori o con bloccanti recettoriali dell'angiotensina induce una riduzione simile dell'incidenza di recidive sia nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica sia in quelli con insufficienza cardiaca<sup>630</sup>. Questo dato conferma l'effetto benefico dei farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina, anche se nelle forme di fibrillazione atriale persistente l'impiego di un betabloccante o di un calcioantagonista non diidropiridinico (verapamil e diltiazem) può essere utile per controllare la frequenza cardiaca.

### 7.6 Nefropatia non diabetica

Prima che fossero disponibili i farmaci antipertensivi, era frequente il riscontro di una disfunzione renale nei pazienti con ipertensione essenziale. Nel 1955 Perra<sup>631</sup> aveva dimostrato che la proteinuria era presente nel 42% e l'insufficienza renale cronica nel 18% dei pazienti (circa 500 pazienti) seguiti nel corso degli anni sino al decesso. In questi pazienti, l'aspettativa di vita, dopo la comparsa del danno renale, non era superiore ai 5-7 anni. Con l'avvento della terapia antipertensiva le complicanze renali legate allo stato ipertensivo sono risultate meno frequenti. Con l'introduzione nella pratica clinica della stima del filtrato glomerulare o della creatinina clearance è tuttavia emerso che un numero non irrilevante di pazienti ipertesi sono caratterizzati da alterazioni della funzione renale, che rappresenta dunque un importante fattore di rischio cardiovascolare<sup>252</sup>.

Come già discusso nella Sezione 4.5.4, vi è una mole sufficiente di dati per raccomandare di ridurre la pressione arteriosa a valori pari ai 120/80 mmHg nei pazienti con nefropatia, in particolare quando è presente proteinuria. In numerosi studi il blocco farmacologico del sistema renina-angiotensina è risultato più efficace nel ritardare la comparsa di insufficienza renale terminale, nel migliorare i valori di creatinina sierica e nel ridurre l'entità della proteinuria e della microalbuminuria<sup>318,430,442</sup>. Si deve comunque ammettere che alcuni studi, ad esempio l'ALLHAT<sup>438</sup>, non hanno consentito di trarre conclusioni analoghe. Tuttavia, per raggiungere un obiettivo pressorio rigoroso viene spesso richiesto un trattamento di associazione e solitamente è indicato l'impiego di una terapia di associazione che includa un ACE-inibitore o un bloccante recettoriale dell'angiotensina. Nei rari casi in cui è possibile impiegare la monoterapia, si dovrebbe scegliere un farmaco che agisca bloccando il sistema renina-angiotensina. La terapia antipertensiva dovrebbe essere intensificata anche una volta raggiunto l'obiettivo pressorio, se persistono valori di proteinuria >1 g/die (o >1 g/g creatinina)<sup>632</sup>. A tale riguardo, sembrano promettenti i risultati di alcuni studi che hanno valutato l'impiego di una terapia di associazione tra un ACE-inibitore e un bloccante recettoriale dell'angiotensina<sup>446,450</sup> o di un bloccante recettoriale ad alto dosaggio<sup>451,452</sup>, ponendo particolare attenzione alla possibile comparsa di incre-

menti della creatininemia o all'iperpotassiemia. Questo specifico aspetto terapeutico richiede di essere confermato da ulteriori studi.

### 7.7 L'ipertensione nella donna (Box 18)

I valori pressori nel sesso femminile sono mediamente inferiori rispetto a quelli rilevati nel sesso maschile, nelle fasce di età comprese tra i 30 e i 44 anni<sup>633</sup>. Tuttavia, con l'avanzare dell'età la pressione arteriosa tende ad aumentare più rapidamente nelle donne che negli uomini<sup>634</sup> al punto che, dopo i 60 anni, la prevalenza di ipertensione arteriosa risulta superiore nel sesso femminile. La relazione lineare tra pressione arteriosa e patologia cardiovascolare è simile nei due sessi, ad eccezione di una minore frequenza di patologia coronarica nelle donne prima della menopausa<sup>635</sup>. In una metanalisi, che ha confrontato gli effetti del trattamento antipertensivo rispetto al placebo, non sono emerse differenze significative di benefici tra i due sessi<sup>295</sup>. Nessuna metanalisi ha sinora valutato i risultati del trattamento farmacologico antipertensivo in funzione del sesso del paziente. La maggior parte degli studi non ha in genere evidenziato differenze significative di benefici tra i due sessi. Solo lo studio ANBP-2<sup>327</sup> ha rilevato una miglior efficacia del trattamento con enalapril rispetto all'idroclorotiazide nei soggetti di sesso maschile, mentre lo studio VALUE<sup>636</sup> ha evidenziato una maggior efficacia dell'amlodipina rispetto al valsartan nel ridurre i valori pressori e il rischio di eventi coronarici nel sesso femminile.

Uno dei principali problemi della terapia antipertensiva nel sesso femminile riguarda i possibili effetti teratogeni dei farmaci. Tra i farmaci antipertensivi di uso comune è consigliabile evitare, durante il periodo fertile e la gestazione, gli ACE-inibitori e i bloccanti recettoriali dell'angiotensina.

#### 7.7.1 Contraccettivi orali

I contraccettivi orali causano nella maggior parte delle donne un modesto incremento pressorio e nel 5% dei casi una condizione di ipertensione stabile<sup>637,638</sup>. Il rischio di complicanze cardiovascolari risulta aumentato nelle donne di età >35 anni e nelle fumatrici<sup>638</sup>. In genere l'ipertensione indotta dall'uso di contraccettivi orali è di lieve entità e si ha una normalizzazione pressoria entro 6 mesi dalla sospensione del trattamento ormonale. Le informazioni relative al ruolo dei contraccettivi orali nel favorire la comparsa di una forma di ipertensione accelerata sono spesso disomogenee<sup>639</sup>. Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione tra l'impiego di contraccettivi orali e la comparsa di danno renale, documentato mediante esame bioptico e in assenza di nefropatia primitiva<sup>640</sup>. Si ritiene che gli estrogeni siano il principale fattore responsabile dell'incremento pressorio anche se i meccanismi specifici non sono ancora noti<sup>640</sup>. Anche se gli estrogeni migliorano la funzione endoteliale<sup>641</sup>, la loro somministrazione può stimolare la sintesi epatica di angiotensinogeno<sup>642</sup>. È inoltre da rilevare

### Box 18

#### L'ipertensione nella donna

##### 1. Terapia dell'ipertensione nella donna

I benefici del trattamento antipertensivo sono simili nei due sessi. È tuttavia sconsigliato l'impiego di ACE-inibitori e sartani nelle donne durante il periodo fertile e la gestazione per i potenziali effetti teratogeni.

##### 2. Contraccettivi orali

La terapia con contraccettivi orali a basso contenuto di estrogeni si associa ad un incremento del rischio di ipertensione, ictus e infarto del miocardio. La pillola a contenuto esclusivo di progesterone dovrebbe essere il farmaco di scelta in presenza di valori pressori elevati, anche se non sono ancora chiari gli effetti di questo trattamento sugli eventi cardiovascolari.

##### 3. Terapia ormonale sostitutiva

Le informazioni disponibili suggeriscono che gli unici vantaggi della terapia ormonale sostitutiva sono rappresentati da una minor frequenza di fratture ossee e di neoplasie del colon, mentre è aumentato il rischio di eventi coronarici e tromboembolici, ictus, neoplasia mammaria, malattie della colecisti e demenza. Pertanto, al momento attuale, la terapia ormonale sostitutiva non è raccomandata ai fini cardioprotettivi nelle donne in post-menopausa.

##### 4. L'ipertensione in gravidanza

- Le forme ipertensive in gravidanza, in particolare la preeclampsia, possono influenzare negativamente la prognosi e la salute materna e del feto.
- Nelle pazienti gravide che presentano valori pressori sistolici compresi tra 140 e 149 mmHg e/o diastolici tra 90 e 99 mmHg si dovrebbe impostare un trattamento non farmacologico. I valori pressori a cui iniziare il trattamento corrispondono ai 140/90 mmHg in presenza di ipertensione gravidica (con o senza proteinuria). Valori pressori sistolici  $\geq 170$  mmHg o diastolici  $\geq 110$  mmHg rappresentano un'emergenza ipertensiva e richiedono il ricovero ospedaliero.
- In presenza di un'ipertensione di grado moderato i farmaci di scelta includono la metildopa, il labetalolo, i calcioantagonisti e, meno frequentemente, i beta-bloccanti.
- Quando uno stato preeclamptico si associa ad edema polmonare acuto il farmaco di scelta è la nitroglicerina. La terapia con diuretici non è indicata in quanto il volume plasmatico è ridotto.
- In condizioni di emergenza la riduzione pressoria dovrà essere ottenuta mediante l'impiego per via endovenosa del labetalolo o per via orale della metildopa o della nifedipina. L'idralazina per via endovenosa non dovrebbe essere più considerata il farmaco di scelta, in quanto il suo impiego si associa ad un maggior numero di effetti collaterali fetali. L'infusione endovenosa con nitroprussiato di sodio rappresenta il trattamento di scelta durante le crisi ipertensive, ma ne è sconsigliato un uso prolungato.
- Non è raccomandato un trattamento supplementare con calcio, olio di pesce e aspirina a basso dosaggio. Tuttavia l'aspirina a basso dosaggio può essere impiegata a fini preventivi nelle donne con storia recente di preeclampsia.

che la distensibilità arteriosa subisce marcate modificazioni per effetto delle spiccate variazioni delle concentrazioni plasmatiche di estrogeni descritte durante il ciclo mestruale. L'uso di contraccettivi orali, inoltre, favorisce la comparsa di albuminuria<sup>644</sup>.

Si ritiene che i contraccettivi orali a contenuto di estrogeni pari a 30  $\mu\text{g}$  e di progesterone  $\leq 1$  mg siano relativamente più sicuri. I risultati di uno studio trasversale condotto in pazienti inglesi, tuttavia, hanno dimostrato che il trattamento con contraccettivi orali (che all'epoca dello studio, nel 1994, avevano un basso contenuto di estrogeni) si associava ad un lieve ma significativo incremento pressorio (2.3/1.6 mmHg)<sup>637</sup>. Anche i risultati di un ampio studio prospettico, condotto in un gruppo di infermiere americane, hanno evidenziato gli effetti cardiovascolari deleteri di questa formulazione. Il rischio di sviluppare ipertensione risulta infatti raddoppiato nelle donne che fanno un uso regolare di contraccettivi orali a basso dosaggio<sup>638</sup>.

Numerosi studi caso-controllo effettuati alla fine degli anni '60 hanno dimostrato una relazione tra uso di contraccettivi orali e ictus<sup>645-647</sup>. Dati recenti<sup>648</sup> mettono in discussione il valore di questa relazione in caso di utilizzo di contraccettivi orali a basse dosi. Una recente review, che ha analizzato l'uso dei contraccettivi orali a basse dosi nelle pazienti ipertese, ha messo in luce un maggior rischio di infarto del miocardio e di ictus<sup>649</sup>. In queste pazienti è stata descritta anche una maggior incidenza di ictus trombotici e un aumento di 2-6 volte del rischio di complicanze tromboemboliche<sup>650</sup>.

Un'opzione terapeutica da prendere in considerazione nelle donne con pressione arteriosa normale-alta è rappresentata dalla pillola a contenuto esclusivo di progesterone, sia quando l'incremento pressorio è legato all'uso di contraccettivi orali combinati sia quando dipende da altre cause. Anche se sinora non è stata evidenziata una relazione tra l'impiego di pillole progestiniche e sviluppo di ipertensione nell'arco di 2-4 anni di follow-up, i dati disponibili non sono sufficienti a dirimere il quesito. La pianificazione della gravidanza, infatti, è una scelta personale che spesso complica, sia sotto il profilo tecnico che etico, l'esecuzione di studi randomizzati con controllo placebo<sup>651</sup>.

##### 7.7.2 Terapia ormonale sostitutiva

Nei paesi occidentali è stato riscontrato un progressivo incremento dei valori di pressione arteriosa sistolica nelle donne in post-menopausa, ma non è chiaro se questo fenomeno sia legato al fattore età o alla menopausa in quanto gli studi pubblicati hanno fornito risultati discordanti. Alcuni studi hanno mostrato un'associazione tra menopausa e incremento pressorio<sup>652-655</sup>, mentre altri non hanno confermato questi risultati<sup>656-658</sup>. Il più recente studio di intervento condotto in 18 326 donne<sup>652</sup> ha dimostrato che la menopausa induce un incremento pressorio, anche se di lieve entità (circa 3/3 mmHg) e ampiamente mascherato dall'effetto pressorio legato all'età.

Non vi è dubbio che le donne in post-menopausa siano caratterizzate da un incremento del rischio di malattie cardiovascolari e che la menopausa abbia effetti sfavorevoli sui diversi fattori di rischio cardiovascolare. Queste osservazioni hanno promosso interesse sugli effetti cardiovascolari della terapia ormonale sostitutiva. Diversi studi clinici hanno dimostrato che le donne che fanno uso di terapia ormonale sostitutiva presentano un profilo di rischio cardiovascolare migliore<sup>659</sup>, una ridotta prevalenza di malattie coronariche<sup>660</sup> e di ictus<sup>661,662</sup> rispetto a quelle che non la assumono. Inoltre è stato descritto anche un minor incremento dei valori pressori sistolici nelle donne in terapia ormonale sostitutiva<sup>663</sup>. Per contro, gli studi clinici di intervento più recenti eseguiti su larga scala, piuttosto che confermare gli effetti cardiovascolari favorevoli, hanno dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di neoplasie e di malattie cardiovascolari<sup>664,665</sup>. Una recente revisione critica dei dati indica che gli unici vantaggi della terapia ormonale sostitutiva sono rappresentati da una minor frequenza di fratture ossee e di neoplasia del colon, mentre è aumentato il rischio di eventi coronarici e tromboembolici, di ictus, neoplasia mammaria, malattie della colecisti, e, per le donne di età >65 anni, anche di demenza<sup>666</sup>. Pertanto, al momento attuale, la terapia di ormonale sostitutiva non è raccomandata a fini cardioprotettivi nelle donne in post-menopausa<sup>667</sup>.

### 7.7.3 L'ipertensione in gravidanza

Gli stati ipertensivi che si manifestano in gravidanza rappresentano in tutto il mondo una delle principali cause di morbilità e mortalità materna, fetale e neonatale. In condizioni fisiologiche, la pressione arteriosa, di solito, si riduce nel secondo trimestre di gravidanza raggiungendo valori in media 15 mmHg inferiori rispetto a quelli rilevati nel periodo pre-gravidico. Nel terzo trimestre si assiste ad un incremento che riporta la pressione ai valori riscontrati prima della gravidanza. Queste oscillazioni pressorie si possono riscontrare in donne normotese, in donne già affette da ipertensione prima della gravidanza, e in quelle che svilupperanno nel corso della gravidanza uno stato ipertensivo. La definizione di ipertensione in gravidanza non è univoca<sup>2,668</sup>. Un tempo con tale termine ci si riferiva ad un incremento pressorio rilevato nel secondo trimestre rispetto al primo o al periodo pre-gravidico. Oggi si preferisce una definizione basata sui valori assoluti di pressione arteriosa (pressione sistolica  $\geq 140$  mmHg o pressione diastolica  $\geq 90$  mmHg)<sup>669</sup>. Per la diagnosi di ipertensione in gravidanza è essenziale che l'incremento pressorio sia confermato in due occasioni. Tuttavia il monitoraggio pressorio delle 24 h ha rispetto alla misurazione pressoria convenzionale maggior rilevanza prognostica, consentendo di predire la comparsa di proteinuria, il rischio di parto prematuro, il peso del feto alla nascita e, in genere, le complicanze della gravidanza<sup>670-672</sup>. Il monitoraggio pressorio delle 24 h è di particolare uti-

lità per la diagnosi e la scelta delle strategie terapeutiche nelle donne gravide ipertese a rischio elevato, o in quelle con diabete o danno renale. Fino a poco tempo fa, si raccomandava di identificare la pressione diastolica mediante i valori registrati nella fase IV di Korotkoff (attenuazione del suono), che sembravano potere coincidere maggiormente con la pressione intrarteriosa diastolica. I valori registrati nella fase V (scomparsa del suono), al contrario, spesso coincidono con valori pressori troppo bassi<sup>673</sup>. D'altra parte la fase IV di Korotkoff è di più difficile rilevazione e presenta una minor riproducibilità<sup>674</sup>. Attualmente si raccomanda di identificare i valori diastolici, nelle donne in gravidanza, in fase V di Korotkoff e di considerare la fase IV solo se il suono di Korotkoff che si rileva corrisponde a valori prossimi allo zero<sup>675,676</sup>.

L'ipertensione in gravidanza include:

- *Lo stato ipertensivo preesistente alla gravidanza* che complica l'1-5% di tutte le gravidanze. È definito sulla base di un incremento dei valori pressori  $\geq 140/90$  mmHg che si verifica già prima della gravidanza o entro la ventesima settimana e che di solito si riscontra per un periodo di tempo superiore ai 42 giorni dopo il parto. Questa forma clinica si può associare a proteinuria.
  - *L'ipertensione gravidica*, che rappresenta lo stato ipertensivo indotto dalla gravidanza senza comparsa di proteinuria. L'ipertensione gravidica, se associata anche ad una proteinuria significativa ( $>300$  mg/l o  $>500$  mg/24 h o rilievo di uno stick ++ o superiore), viene definita preeclampsia. Lo stato ipertensivo si sviluppa dopo 20 settimane di gestazione. Nella maggior parte dei casi i valori pressori ritornano alla normalità entro 42 giorni dal parto. Un reperto tipico dell'ipertensione in gestazione è rappresentato dall'ipoperfusione tessutale organica.
  - *Lo stato ipertensivo preesistente alla gravidanza con associata ipertensione gravidica e proteinuria*. Si tratta di uno stato ipertensivo preesistente alla gravidanza che subisce un peggioramento clinico dopo 20 settimane di gestazione con comparsa di una proteinuria  $\geq 3$  g/die. Questa condizione clinica corrisponde alla vecchia definizione di "ipertensione cronica con sovrainposta preeclampsia".
  - *Lo stato ipertensivo prenatale non classificabile*. È uno stato ipertensivo con presenza o assenza di manifestazioni cliniche sistemiche che viene diagnosticato dopo 20 settimane di gestazione, in quanto solo in quest'epoca della gravidanza è stata effettuata la prima misurazione pressoria. È necessaria una nuova valutazione pressoria dopo 42 giorni dal parto. Se lo stato ipertensivo non è più evidenziabile, si dovrebbe riclassificare lo stato ipertensivo come ipertensione gravidica con o senza proteinuria. Se lo stato ipertensivo persiste, si dovrebbe parlare di stato ipertensivo preesistente alla gravidanza.
- L'edema periferico può essere un reperto obiettivo comune a circa il 60% delle gravidanze non patologi-

che e non viene pertanto più utilizzato come criterio diagnostico di preeclampsia.

Le forme ipertensive in gravidanza, in particolare l'ipertensione gravidica con o senza proteinuria, possono indurre alterazioni della funzione renale, epatica e del profilo ematologico che a loro volta possono influenzare negativamente la prognosi e la salute materna e del feto.

Nelle pazienti gravide che presentano, alla rilevazione pressoria effettuata in clinica, valori sistolici compresi tra i 140 e i 149 mmHg e/o diastolici tra i 90 e i 95 mmHg si dovrebbe impostare un trattamento non farmacologico<sup>677</sup>. A seconda dei valori pressori, della settimana di gravidanza e della presenza di fattori di rischio materni e fetali associati, il trattamento può includere un monitoraggio stretto della paziente e una restrizione delle sue attività quotidiane. È consigliata una dieta normale senza restrizione sodica, mentre gli interventi preventivi finalizzati a ridurre l'incidenza dell'ipertensione gravidica, e in particolare della preeclampsia, basati sul supplemento alimentare di calcio (2 g/die)<sup>678</sup>, di olio di pesce<sup>679</sup>, e sulla somministrazione di acido acetilsalicilico a basse dosi<sup>680</sup> non si sono rivelati, come si era inizialmente prospettato, forieri di risultati favorevoli, specie sul feto. Tali misure non sono pertanto raccomandate. Tuttavia, basse dosi di aspirina vengono comunque utilizzate a scopo profilattico nelle pazienti con anamnesi per precoce (meno di 28 settimane di gravidanza) sviluppo di preeclampsia. Sebbene il calo ponderale possa essere utile nel ridurre i valori pressori in donne non gravide, non è un intervento consigliato in donne obese in corso di gravidanza. Esso può infatti ridurre il peso del neonato e ritardarne la crescita nei primi anni di vita<sup>681</sup>.

È dibattuto se continuare una terapia con farmaci antipertensivi in donne gravide affette da ipertensione di grado lieve o moderato. Ciò perché in primo luogo queste pazienti presentano un rischio ridotto di sviluppare complicanze cardiovascolari durante la gestazione. La prognosi è generalmente favorevole sia per la madre che per il neonato<sup>682,683</sup>. In secondo luogo, la riduzione pressoria, pur se utile per la madre ipertesa, può compromettere la perfusione utero-placentare e ripercuotersi negativamente sullo sviluppo fetale<sup>685,685</sup>. Infine, gli studi clinici sinora pubblicati, che hanno valutato i benefici del trattamento antipertensivo in donne con riscontro di ipertensione arteriosa prima della gravidanza, non avevano sufficiente potenza statistica per poter mettere in luce differenze tra gruppi. Si ritiene tuttavia ragionevole iniziare un trattamento antipertensivo in presenza di valori pressori sistolici  $\geq 150$  mmHg o diastolici  $\geq 95$  mmHg. I valori pressori a cui iniziare il trattamento corrispondono ai 140/90 mmHg in presenza di ipertensione gravidica (con o senza proteinuria), di uno stato ipertensivo preesistente con associata ipertensione gravidica o di ipertensione complicata da danno d'organo subclinico o sintomatica comparsa in qualsiasi momento della gravidanza. Valori pressori sistolici  $\geq 170$  mmHg o diastolici  $\geq 110$

mmHg, rilevati nel decorso di una gravidanza, rappresentano un'emergenza ipertensiva e richiedono il ricovero ospedaliero. In condizioni di emergenza la riduzione pressoria dovrà essere ottenuta mediante impiego per via endovenosa del labetalolo o per via orale della metildopa o della nifedipina. L'idralazina per via endovenosa non dovrebbe più essere considerata un farmaco di prima scelta, in quanto il suo impiego clinico si è dimostrato associarsi ad un numero di effetti collaterali fetali maggiore di quanto osservato nel caso di altri farmaci<sup>686</sup>. L'infusione endovenosa di nitroprussiato di sodio rappresenta il trattamento di scelta delle crisi ipertensive, ma un suo impiego prolungato può causare un aumento del rischio di avvelenamento fetale da cianati poiché il farmaco viene metabolizzato in tiocianati<sup>687</sup>. Quando uno stato preeclamptico si associa ad edema polmonare acuto il farmaco di scelta è la nitroglicerina. Per le forme ipertensive di grado non severo, e nel contesto di una situazione di routine, i farmaci di scelta includono la metildopa, il labetalolo e i calcioantagonisti. Si deve porre attenzione all'impiego dell'atenololo in quanto questo farmaco, soprattutto nei trattamenti di lunga durata, potrebbe ritardare lo sviluppo fetale<sup>688</sup>. Gli ACE-inibitori e i bloccanti recettoriali dell'angiotensina non dovrebbero essere utilizzati in gravidanza. Non è indicato altresì l'impiego di diuretici (se non in presenza di oliguria) in quanto nella preeclampsia il volume plasmatico è ridotto. La somministrazione endovenosa di solfato di magnesio si è dimostrata efficace nella prevenzione dell'eclampsia e nel trattamento delle convulsioni<sup>689</sup>. È indicata l'induzione del parto nell'ipertensione gravidica complicata da proteinuria, disturbi visivi, alterazioni della coagulazione e segni di sofferenza fetale.

Tutti i farmaci antipertensivi assunti dalla madre che allatta sono escreti nel latte, di solito a concentrazioni molto basse. Fanno eccezione il propranololo e la nifedipina, le cui concentrazioni corrispondono a quelle riscontrabili a livello del compartimento plasmatico materno.

Le pazienti che durante la gravidanza hanno manifestato uno stato ipertensivo sono caratterizzate da un maggior rischio cardiovascolare negli anni successivi<sup>690,691</sup>. Ciò può essere in parte correlato ad una condizione di eccesso relativo di androgeni. Può anche dipendere tuttavia da alterazioni della funzione endoteliale, del metabolismo lipidico e dei carboidrati che si osservano anche nelle donne sane con storia di ipertensione gravidica.

### 7.8 La sindrome metabolica (Box 19)

La sindrome metabolica include una serie di condizioni cliniche caratterizzate dall'associazione tra alterazioni del metabolismo glucidico, metabolismo lipidico, e ipertensione arteriosa come definito dal National Cholesterol Education Program Adult Treatment<sup>49</sup>. La sindrome metabolica è caratterizzata da 1) una prevalenza età-correlata fino al 30-40% nella popolazione di mezza età e anziana; 2) una morbilità e una mortalità

### Box 19

#### La sindrome metabolica

- La sindrome metabolica include una serie di condizioni cliniche caratterizzate dall'associazione tra obesità viscerale, alterazioni del metabolismo glucidico, metabolismo lipidico e ipertensione arteriosa. La prevalenza della sindrome è elevata negli individui di mezza età e negli anziani.
- Il riscontro di marker di danno d'organo, quali la microalbuminuria, l'ipertrofia ventricolare sinistra e una ridotta distensibilità arteriosa, è frequente nei pazienti con sindrome metabolica. In questi pazienti il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari o diabete è molto elevato.
- I pazienti con sindrome metabolica dovrebbero essere sottoposti ad un'accurata valutazione diagnostica del danno d'organo. In questi pazienti è indicato valutare i valori pressori anche mediante monitoraggio e a domicilio.
- In tutti i pazienti con sindrome metabolica dovrebbero essere intraprese modifiche dello stile di vita. Il trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato con farmaci che ritardano la comparsa di diabete. Si dovrebbero preferire i bloccanti del sistema renina-angiotensina associati, se necessario, a calcioantagonisti o a diuretici tiazidici a basse dosi. È auspicabile una riduzione pressoria a valori inferiori della soglia "normale-alta".
- Non vi sono al momento trial specifici che suggeriscono l'impiego di farmaci antipertensivi in tutti i pazienti con sindrome metabolica e valori pressori normali-alti. È ad ogni modo evidente che il blocco farmacologico del sistema renina-angiotensina è in grado di ritardare la comparsa di ipertensione.
- Un trattamento con statine o con antidiabetici dovrebbe essere istituito nei pazienti con sindrome metabolica associata rispettivamente a dislipidemia o a diabete. I sensibilizzatori dell'insulina sono in grado di prevenire l'insorgenza di nuovi casi di diabete. Non si hanno informazioni sui benefici di questi trattamenti nei pazienti con sindrome metabolica in assenza di diabete.

cardiovascolare marcatamente aumentate rispetto agli individui di controllo<sup>69,692-694</sup>; 3) un incremento di 3-6 volte del rischio di sviluppo di diabete<sup>695,696</sup> e di ipertensione<sup>31,33,476</sup> e 4) una frequente associazione con marker di danno d'organo subclinico, quali la microalbuminuria, una ridotta filtrazione glomerulare<sup>697-699</sup>, una ridotta distensibilità arteriosa<sup>700</sup>, l'ipertrofia ventricolare sinistra, la disfunzione diastolica e l'ingrandimento atriale<sup>69,697,698,701-703</sup>. In altri studi è stata descritta anche un'associazione con l'ipertrofia carotidea<sup>704</sup>. Il riscontro di danno d'organo è stato osservato indipendentemente dalla presenza di ipertensione arteriosa<sup>69,705</sup>. L'ipertrofia ventricolare sinistra, l'incremento della pressione domiciliare e ambulatoria contribuiscono, assieme all'aumento della pressione clinica, all'elevato rischio cardiovascolare di questa patologia<sup>69</sup>. Nella sindrome metabolica è inoltre frequente il riscontro di indici infiammatori elevati, come la proteina C-reattiva, che contribuiscono agli effetti pro-aterogeni tipici della sindrome<sup>706</sup> e determinano un ulteriore incremento del rischio cardiovascolare<sup>172,707</sup>.

Le Linee Guida suggeriscono come prima e principale strategia terapeutica da attuare nei pazienti con sindrome metabolica, il calo ponderale, mediante l'impostazione di una dieta ipocalorica e il potenziamento dell'attività fisica<sup>708</sup>. Nell'arco di 6-12 mesi è possibile ottenere una riduzione del peso corporeo del 7-10%, con una riduzione dell'introito calorico di modesta entità (circa 500 calorie/die), che risulta più efficace rispetto ad un approccio dietetico più aggressivo ma di più breve durata<sup>709</sup>. La terapia nutrizionale dovrebbe includere una riduzione dell'apporto di acidi grassi saturi e insaturi, colesterolo e carboidrati semplici con un aumento del consumo di frutta e verdura e di cereali<sup>710</sup>. Il calo ponderale può essere mantenuto a lungo termine se associato ad un'intensa attività fisica regolare (esercizio fisico moderato per almeno 30 min al giorno)<sup>711</sup>. Nello studio Diabetic Prevention Program e nello studio Finnish Diabetes Prevention<sup>712,713</sup> le modifiche dello stile di vita hanno rallentato la progressione del diabete di tipo 2 di oltre il 60%. Questo effetto è stato potenziato dalla metformina. In un'analisi secondaria dei dati del Diabetic Prevention Program si è osservato che la prevalenza di sindrome metabolica si riduceva, nell'arco di 3.2 anni di follow-up, dal 51% al 43% quando venivano utilizzate le misure di trattamento non farmacologico. Nel gruppo di controllo dello stesso studio si è registrato un incremento di prevalenza dal 55% al 61%<sup>714</sup>. È pertanto possibile concludere che le modifiche dello stile di vita svolgono un effetto di cardioprotezione.

I pazienti affetti da sindrome metabolica, in presenza di ipertensione, diabete o dislipidemia, necessitano di un trattamento farmacologico complesso che include antipertensivi, antidiabetici e ipolipemizzanti. Poiché i pazienti ipertesi con sindrome metabolica presentano un rischio cardiovascolare elevato è ragionevole perseguire un rigoroso controllo pressorio, con una riduzione della pressione a valori inferiori alla soglia "normale-alta", di frequente riscontro nella sindrome metabolica<sup>69</sup>. Tuttavia, non è noto quale sia l'obiettivo pressorio della terapia nella sindrome metabolica. Come già discusso nelle Sezioni 4.4.5, 5.5 e 6.2.1, i betabloccanti non dovrebbero essere impiegati nei pazienti con sindrome metabolica in quanto questi farmaci hanno un effetto prodiabetogeno, incrementano il peso corporeo e inducono effetti sfavorevoli sulla sensibilità insulinica e sul profilo lipidico<sup>716</sup>. Questi effetti risultano attenuati o del tutto assenti nel caso dei nuovi farmaci betabloccanti, quali il carvedilolo e il nebivololo<sup>572,717</sup>. Anche i diuretici tiazidici presentano effetti diabetogenici e dismetabolici, soprattutto quando impiegati ad alti dosaggi. Ciò ne sconsiglia l'uso come terapia iniziale nei soggetti con sindrome metabolica<sup>455</sup>. Le classi di farmaci antipertensivi da utilizzare in questo contesto sono i bloccanti recettoriali dell'angiotensina e gli ACE-inibitori che si associano ad una minor incidenza di diabete<sup>455,458,460,718</sup> ed esercitano effetti favorevoli sul danno d'organo (vedi Sezione 4.5). In caso di mancato

controllo pressorio in corso di monoterapia con una di queste due classi di farmaci, è consigliato aggiungere allo schema terapeutico un calcioantagonista, che ha effetti neutri sul profilo metabolico e favorisce la regressione del danno d'organo (vedi Sezione 4.5). Vi è evidenza che la terapia di associazione sartano/calciocantagonista si associ ad una minor incidenza di diabete rispetto alla terapia convenzionale diuretici/beta-bloccanti<sup>330,331</sup>. Poiché i pazienti con sindrome metabolica sono frequentemente obesi e sodio-sensibili<sup>719</sup>, vi può essere indicazione all'impiego, come terzo farmaco, di un diuretico tiazidico a basso dosaggio. Infatti i diuretici tiazidici a basso dosaggio, anche se possono svolgere qualche effetto dismetabolico sfavorevole<sup>331,455,720</sup>, provocano meno ipokaliemia, e di conseguenza meno effetti sfavorevoli sull'insulino-sensibilità e in genere sul profilo glucidico<sup>721</sup>. Il mantenimento di una fisiologica omeostasi dello ione potassio previene la comparsa di intolleranza glucidica indotta dai diuretici tiazidici<sup>592,593</sup>. Questi dati suggeriscono che l'associazione tra diuretico tiazidico e risparmiatore di potassio può avere effetti metabolici più favorevoli rispetto al tiazidico in monoterapia.

L'assenza di informazioni specifiche non consente di chiarire se le modifiche dello stile di vita e il trattamento farmacologico antipertensivo debbano essere impostati anche nei pazienti con sindrome metabolica non ipertesi e non diabetici. Tuttavia, la contemporanea presenza di fattori di rischio e la presenza di danno d'organo tendono a supportare questo approccio terapeutico. Nella Sezione 5 sono stati discussi i vantaggi e i limiti di una terapia basata sull'impiego dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina in pazienti affetti da sindrome metabolica con valori pressori nel range "normale-alto". A tutt'oggi, è possibile concludere che le modifiche dello stile di vita costituiscano la principale strategia terapeutica. Talvolta è opportuno considerare l'impiego di farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina per i loro potenziali effetti favorevoli sul profilo metabolico, sul danno d'organo e sul rischio globale. Non si possiedono informazioni sui benefici della terapia con antidiabetici orali nei pazienti con sindrome metabolica, in assenza di diabete. I risultati di una revisione di 5 trial prospettici hanno evidenziato una minor incidenza di diabete di tipo 2 nei pazienti con alterata glicemia a digiuno trattati con inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi. Non sono emerse, al contrario, differenze significative in termini di mortalità, morbilità, valori di emoglobina glicata e di pressione arteriosa<sup>722</sup>. I tiazolinedioni, sensibilizzatori dell'insulina, sono stati approvati per il trattamento del diabete di tipo 2, grazie alla loro capacità di stimolare il recettore attivato dal proliferatore del perossisoma- $\gamma$ . Tale proprietà, anche se meno pronunciata, caratterizza anche alcuni bloccanti recettoriali dell'angiotensina<sup>723,724</sup>. Tra i tiazolinedioni, è stato evidenziato che il rosiglitazone è in grado di prevenire l'insorgenza di nuovi casi di diabete in pazienti con intolleranza ai carboidrati<sup>725</sup>. Questi far-

maci favoriscono lo sviluppo di un incremento ponderale, rendendo la valutazione del rischio/beneficio non semplice. Si consiglia invece l'impiego del pioglitazone nei pazienti diabetici perché riduce in modo significativo l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori<sup>726</sup> ed esercita un effetto antipertensivo anche se di lieve entità<sup>727</sup>. Alcuni studi recenti hanno confrontato la terapia con rimonabant, un farmaco che agisce bloccando i recettori C1 degli endocannabinoidi, rispetto al placebo evidenziando una riduzione significativa a lungo termine del peso corporeo e della circonferenza addominale. Tale farmaco ha effetti metabolici favorevoli specie sulla glicemia, sul colesterolo HDL, sulla trigliceridemia e sull'insulino-resistenza<sup>728-731</sup>. Vi è inoltre evidenza che l'impiego di questi farmaci non altera i valori pressori. Gli effetti del rimonabant sul rischio cardiovascolare sono attualmente in corso di valutazione in uno studio prospettico<sup>732</sup>.

In conclusione, i pazienti ipertesi con sindrome metabolica dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione diagnostica più accurata rispetto a quella tradizionale a causa della maggior probabilità di riscontro di danno d'organo e incremento degli indici infiammatori. Le modifiche dello stile di vita dovrebbero essere sempre adottate e si dovrebbe iniziare una terapia antipertensiva quando i valori di pressione arteriosa sono  $\geq 140/90$  mmHg, preferibilmente scegliendo un farmaco bloccante il sistema renina-angiotensina con l'aggiunta, se necessario, di un calcioantagonista o di un diuretico tiazidico a basso dosaggio. Non è possibile attualmente raccomandare l'impiego di un farmaco bloccante il sistema renina-angiotensina nei pazienti con valori di pressione arteriosa nel range normale-alto, al fine di prevenire la comparsa di danno d'organo e lo sviluppo di nuovi casi di diabete. Analogamente, un trattamento con farmaci antidiabetici dovrebbe essere istituito nei pazienti con sindrome metabolica con diabete di tipo 2, mentre non può essere raccomandato l'impiego di questi farmaci o di sensibilizzatori dell'insulina nei soggetti che presentano soltanto un'intolleranza glucidica. È stata inoltre riscontrata una minor incidenza di eventi nei pazienti in terapia con statine. Questa osservazione suggerisce che in questi pazienti dovrebbe essere considerato anche il trattamento con farmaci ipolipemizzanti<sup>733</sup>. Si dovrebbe valutare l'impiego di strategie farmacologiche anche nei pazienti con sindrome metabolica non ipertesi o non diabetici, in considerazione del fatto che la compliance alle modifiche dello stile di vita è assai modesta ed è assai difficile il controllo a lungo termine del peso corporeo<sup>734</sup>.

### 7.9 Ipertensione resistente al trattamento

Si definisce ipertensione refrattaria o resistente al trattamento quella condizione clinica in cui gli interventi non farmacologici e farmacologici, quest'ultimo basato sull'impiego di almeno tre farmaci antipertensivi a dosaggi adeguati, non sono in grado di ridurre sufficientemente i valori di pressione arteriosa sistolica e

diastolica. In base alla definizione si stima che la prevalenza di ipertensione resistente sia elevata. Ad esempio nello studio ALLHAT<sup>322</sup> circa l'8% dei pazienti ha ricevuto un trattamento con quattro farmaci antipertensivi, ed è stato calcolato che almeno il 15% risultava resistente al trattamento. In questa condizione dovrebbe essere presa in considerazione una valutazione specialistica, tenendo presente che l'ipertensione resistente alla terapia si associa spesso a danno d'organo subclinico e ad un rischio cardiovascolare aggiuntivo elevato<sup>735</sup>.

Le principali cause di ipertensione resistente sono elencate nel Box 20. Una delle cause più frequenti di ipertensione refrattaria è la scarsa compliance alla terapia o alle modifiche dello stile di vita (in particolare al consumo di alcool). In questo caso sono possibili due strategie. Può essere utile sospendere la terapia sotto stretto controllo medico e impostare un nuovo regime terapeutico oppure si può provare ad organizzare un breve ricovero ospedaliero per somministrare la terapia monitorando i valori pressori. Un'altra causa non rara è la presenza della sindrome delle apnee ostruttive notturne<sup>736-739</sup>. È verosimile che ciò dipenda dagli effetti a lungo termine dell'ipossia e della stimolazione dei chemocettori così come della deprivazione del sonno. Inoltre, risulta indispensabile escludere la presenza di una forma secondaria di ipertensione (vedi Sezione 9). Per esempio, la presenza di una stenosi dell'arteria renale può erroneamente far porre diagnosi di ipertensione resistente. Può essere difficoltoso il controllo dei valori pressori anche in presenza di danno d'organo diffuso o poco responsivo alla terapia. Un incremento del volume plasmatico si riscontra in caso di insufficienza renale progressiva, eccessivo introito di sodio, iperaldo-

steronismo e più frequentemente in corso di terapia diuretica inadeguata. Infine, si dovrebbe considerare anche la possibilità di una forma di ipertensione spuria come l'ipertensione da camice bianco e il mancato utilizzo di bracciali sfigmomanometrici di grandi dimensioni in pazienti con arti voluminosi. Nei pazienti anziani dovrebbe essere esclusa anche la possibilità di pseudoipertensione, in quanto l'alterazione della distensibilità arteriosa rende difficoltosa la rilevazione sfigmomanometrica dei valori pressori.

Pertanto, in caso di sospetta ipertensione resistente al trattamento si dovrebbe dapprima procedere con un'accurata raccolta della storia clinica e con un meticoloso esame obiettivo al fine di escludere la presenza di forme secondarie di ipertensione. Nella valutazione diagnostica si dovrebbe includere anche un monitoraggio ambulatoriale pressorio, che può precisare meglio il grado di ipertensione e l'aumento del rischio cardiovascolare<sup>96</sup>. Si dovrà inoltre testare se la compliance del paziente è buona, e particolare attenzione ad alcune abitudini di vita, quali l'assunzione eccessiva di alcool che può contribuire ad un difficile controllo pressorio.

Da ultimo, molti pazienti necessitano di un trattamento farmacologico con più di tre farmaci. Nessun trial clinico randomizzato ha indagato quale sia il farmaco consigliato come terza, quarta o quinta scelta terapeutica. Tuttavia un recente studio osservazionale ha suggerito che l'impiego di spironolattone favorisce la riduzione pressoria in caso di ipertensione resistente<sup>575,740</sup>. Nell'unico studio randomizzato con controllo placebo, Saha et al.<sup>741</sup> hanno evidenziato un maggior effetto antipertensivo quando alla terapia veniva aggiunto amiloride piuttosto che spironolattone. Tuttavia lo spironolattone induce un buon effetto antipertensivo anche quando viene somministrato a basso dosaggio (25-50 mg/die)<sup>742</sup>. Effetti simili sono stati descritti anche per l'amiloride<sup>743</sup>. Non è al momento noto se la buona risposta antipertensiva indotta dal trattamento con farmaci antialdosteronici sia in verità dovuta alla presenza di una forma di iperaldosteronismo primario o secondario alla terapia in atto. L'efficacia di questi farmaci a basse dosi riduce la comparsa di effetti collaterali, tuttavia si deve riporre attenzione ai valori di potassio e della creatinina perché questi pazienti possono manifestare un peggioramento della funzione renale e spesso sono già in trattamento con farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina. Sono attualmente in corso studi finalizzati a valutare gli effetti dei farmaci antagonisti dell'endotelina nei pazienti con ipertensione resistente. In questi pazienti è stata recentemente descritta anche una riduzione pressoria in seguito al posizionamento di un dispositivo che induce una stimolazione cronica del seno carotideo<sup>744</sup>.

#### Box 20

##### **Cause di ipertensione resistente al trattamento**

- Scarsa aderenza al piano terapeutico
- Incapacità di modificare lo stile di vita:
  - incremento ponderale
  - elevato consumo di bevande alcoliche
- Assunzione abituale di farmaci o sostanze che aumentano la pressione (liquirizia, cocaina, steroidi, antinfiammatori non steroidei, ecc.)
- Sindrome delle apnee notturne
- Ipertensione da cause secondarie
- Danno d'organo irreversibile o poco responsivo alla terapia
- Ipervolemia plasmatica
  - terapia diuretica inadeguata
  - insufficienza renale inaggravata
  - elevato consumo di sodio
  - iperaldosteronismo

##### *Cause di ipertensione resistente "spuria"*

- Ipertensione da camice bianco
- Impiego di bracciali di misure inadeguate
- Pseudoipertensione

#### **7.10 Emergenze ipertensive**

Le emergenze ipertensive sono quelle condizioni in cui uno stato ipertensivo di grado severo favorisce lo sviluppo di un danno d'organo acuto. Non possono essere

definite emergenze ipertensive quelle condizioni cliniche in cui l'incremento pressorio è connesso alla progressione del danno d'organo. Tale condizione, che richiede un trattamento analogo a quello delle forme ipertensive stabili, può essere riscontrata nei pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata. Le principali emergenze ipertensive sono elencate nella Tabella 8. Anche se non di frequente riscontro, le emergenze ipertensive sono condizioni cliniche minacciose che richiedono un trattamento immediato. Una rapida riduzione dei valori pressori non necessariamente favorisce lo sviluppo di ipoperfusione cerebrale o di danno miocardico o renale.

Un'eccessiva riduzione dei valori pressori dovrebbe essere comunque evitata durante la fase acuta di un ictus (vedi Sezione 7.3.1)

### 7.11 Ipertensione maligna

Anche se esiste una certa sovrapposizione tra ipertensione resistente e ipertensione maligna, quest'ultima forma clinica è di raro riscontro nei paesi sviluppati e più frequente nelle società meno industrializzate. Con il termine ipertensione maligna si definisce una sindrome clinica caratterizzata dall'associazione tra un incremento pressorio di grado severo (pressione arteriosa diastolica solitamente ma non sempre >140 mmHg) con comparsa di vasculopatia, essudati e/o papilledema<sup>745</sup>. Il termine di ipertensione accelerata viene utilizzato quando non si riscontra il papilledema. L'ipertensione maligna può essere osservata in diverse circostanze. L'ipertensione essenziale severa o trattata in modo inadeguato è solitamente la causa più comune di ipertensione maligna, anche se in numerosi studi è stata sottostimata la presenza di una causa secondaria di ipertensione<sup>746</sup>. In modo aneddotico, è stato segnalato che la maggior parte dei pazienti con ipertensione maligna sono fumatori abituali e che la prevalenza della sindrome è più frequente nella razza nera che in quella caucasica<sup>747</sup>. La prevalenza di questa sindrome tra i soggetti ipertesi è ovviamente diminuita grazie ad interventi terapeutici più precoci ed efficienti. L'elemento prognostico negativo è la perdita dei meccanismi di autoregolazione legata al continuo trauma a cui è esposta la parete vascolare. Alcuni studi anatomo-patologici hanno dimostrato che a questo livello sono presenti

aree di proliferazione miointimale e di necrosi fibrinoide. L'entità della risposta proliferativa è proporzionale alla severità e alla durata dell'incremento pressorio<sup>748</sup>. La necrosi fibrinoide è dovuta allo spasmo delle arteriole e alla loro dilatazione "forzata". Lo stravasamento di liquido nello spazio extracellulare si associa alla comparsa di microemorragie e a danno d'organo<sup>748</sup>.

L'encefalopatia ipertensiva è la complicanza più pericolosa dell'ipertensione maligna<sup>745,747</sup>. Essa è caratterizzata da disturbi neurologici reversibili, quali cefalea, alterazioni visive e dello stato di coscienza. Inoltre la presenza di alterazioni della funzione renale si associa ad una prognosi peggiore, in quanto si è osservato che i pazienti con insufficienza renale severa hanno una ridotta aspettativa di vita nonostante l'impostazione di una terapia antipertensiva efficace e rapida. In alcuni pazienti si verifica un danno renale irreversibile che richiede un trattamento dialitico permanente. L'ipertensione maligna si può inoltre associare a emolisi, frammentazione dei globuli rossi e coagulazione intravascolare disseminata.

Se l'ipertensione maligna non viene trattata, la prognosi è estremamente sfavorevole, con un tasso di mortalità pari al 50% entro l'anno<sup>254,749</sup>. Tuttavia, se viene instaurato un intervento terapeutico efficace si osserva una netta riduzione dell'incidenza degli eventi mortali<sup>750,751</sup>. Contribuiscono a questo risultato il miglior controllo pressorio, il miglior approccio diagnostico e la possibilità di impiego di dialisi e trapianto renale.

L'ipertensione maligna dovrebbe essere considerata un'emergenza ipertensiva. L'impiego di farmaci per via orale ha l'obiettivo di ridurre la pressione diastolica a valori <100-110 mmHg nell'arco di 24 h.

## 8. Trattamento dei fattori di rischio associati (Box 21)

### 8.1 Terapia ipolipemizzante

Numerosi studi clinici randomizzati di prevenzione primaria e secondaria hanno valutato gli effetti della terapia ipolipemizzante con statine<sup>752-754</sup>. Anche se i dati epidemiologici dimostrano una stretta relazione tra colesterolemia ed eventi coronarici, ma non con gli eventi cerebrovascolari<sup>755</sup>, vi è tuttavia evidenza che la terapia con statine può prevenire entrambi gli eventi sia negli ipertesi che nei normotesi<sup>752-754</sup>. Nell'Heart Protection Study<sup>756</sup>, il più ampio studio condotto con impiego di statine, si è osservata una riduzione significativa di eventi cardiaci e cerebrovascolari in pazienti con storia di malattie cardiovascolari trattati con simvastatina. Questi benefici sono stati descritti anche nel sottogruppo di ipertesi (41% della popolazione totale) indipendentemente dal tipo di farmaco, antipertensivo assunto. Risultati simili sono stati ottenuti nello studio PROSPER<sup>757</sup> che ha valutato l'effetto della terapia con pravastatina in pazienti anziani, dei quali il 62% era affetto da ipertensione. Effetti simili sono stati osservati an-

**Tabella 8.** Emergenze ipertensive.

- Encefalopatia ipertensiva
- Ipertensione associata a scompenso cardiaco
- Ipertensione associata a infarto del miocardio
- Ipertensione associata ad angina instabile
- Ipertensione associata a dissecazione aortica
- Ipertensione grave associata a emorragia subaracnoidea o ad evento cerebrovascolare
- Crisi ipertensive da feocromocitoma
- Uso di anfetamine, LSD, cocaina o ecstasy
- Ipertensione perioperatoria
- Preeclampsia o eclampsia di grado severo

### Box 21

#### Enunciato: Trattamento dei fattori di rischio associati

##### Terapia ipolipemizzante

- Tutti i pazienti con malattia cardiovascolare e diabete di tipo 2 dovrebbero ricevere un trattamento con statine. I goal terapeutici sono un colesterolo totale o LDL <4.5 mmol/l (175 mg/l) e <2.5 mmol/l (100 mg/l). In alcuni casi questi valori possono essere più bassi.
- Anche i pazienti senza storia di malattia cardiovascolare ma con un rischio cardiovascolare elevato (rischio di eventi a 10 anni  $\geq 20\%$ ) dovrebbero essere trattati con statine anche se i livelli di colesterolemia totale e LDL non sono elevati.

##### Terapia antiaggregante

- Una terapia antiaggregante, in particolare l'impiego dell'aspirina a basso dosaggio, dovrebbe essere istituita in tutti i pazienti ipertesi con storia di pregressi eventi cardiovascolari non a rischio emorragico.
- Nei pazienti ipertesi l'impiego di aspirina a basso dosaggio induce effetti cardiovascolari favorevoli negli ipertesi di età >50 anni senza precedenti patologie cardiovascolari. Questi pazienti includono quelli che presentano un incremento modesto dei valori di creatinemia o un rischio cardiovascolare elevato. In questi pazienti i benefici della terapia con aspirina a basso dosaggio superano di gran lunga quelli legati al rischio di complicanze emorragiche.
- Al fine di ridurre le complicanze emorragiche, è opportuno raccomandare l'impiego dell'aspirina a basse dosi solo dopo aver raggiunto un buon controllo pressorio.

##### Controllo glicemico

- È importante ottenere un buon controllo glicemico nei pazienti ipertesi diabetici.
- Gli obiettivi degli interventi terapeutici (non farmacologici e farmacologici) sono valori di glicemia postprandiale  $\leq 6$  mmol/l (108 mg/dl) e di emoglobina glicata <6.5%.

che con l'utilizzo di un'altra statina, l'atorvastatina, in un gruppo di pazienti con storia di ictus<sup>758</sup>. Pertanto, tutti i pazienti con malattia coronarica, vasculopatia periferica, cerebrovasculopatia e diabete mellito (insorto da almeno 10 anni) dovrebbero ricevere un trattamento con statine almeno sino ad 80 anni. I goal terapeutici sono un colesterolo totale o LDL inferiore rispettivamente a 4.5 mmol/l (175 mg/dl) e 2.5 mmol/l (100 mg/dl). In alcuni casi questi valori possono essere ulteriormente ridotti, rispettivamente a 4.0 e 2 mmol/l (155 e 80 mg/dl).

Due trial clinici, l'ALLHAT e l'ASCOT, hanno valutato i benefici della terapia con statine in pazienti ipertesi. Nello studio ALLHAT<sup>759</sup>, condotto in una popolazione di oltre 10 000 pazienti (dei quali circa due terzi erano affetti da vasculopatia), l'impiego di 40 mg/die di pravastatina ha ridotto i valori di colesterolo totale e LDL rispettivamente dell'11% e 17% rispetto al trattamento tradizionale. Tale effetto non si è associato ad una riduzione significativa della coronaropatia, della cerebrovasculopatia e della mortalità da tutte le

cause. Al contrario, i risultati dello studio ASCOT<sup>760</sup>, anch'esso condotto in oltre 10 000 pazienti ipertesi a rischio cardiovascolare intermedio e con colesterolemia <6.5 mmol/l, hanno evidenziato che la terapia con atorvastatina (10 mg/die) è in grado, rispetto al placebo, di ridurre la colesterolemia del 19.9% e di esercitare effetti cardiovascolari favorevoli e altamente significativi (riduzione di eventi cardiovascolari pari al 36% e di ictus pari al 27%). L'apparente discrepanza di risultati dello studio ALLHAT e dello studio ASCOT è probabilmente legata al fatto che in quest'ultimo studio la differenza di colesterolo totale e LDL tra gruppo placebo e gruppo trattato era maggiore rispetto all'ALLHAT.

I risultati dello studio ASCOT<sup>760</sup> suggeriscono l'impiego di una terapia con statine nei soggetti ipertesi di età <80 anni con rischio stimato di eventi cardiovascolari a 10 anni  $\geq 20\%$  o rischio di eventi fatali  $\geq 5\%$  (basato sul modello SCORE). Vi è evidenza che la terapia con statine nei pazienti ipertesi può esercitare un certo effetto antipertensivo<sup>761</sup>, anche se negli studi ASCOT<sup>760</sup> e PHYLLIS<sup>390</sup> l'associazione tra statina e farmaci anti-pertensivi non ha provocato un'ulteriore riduzione pressoria. Il target terapeutico per il colesterolo totale e LDL risulta inferiore rispettivamente a 5 mmol/l (190 mg/dl) e 3 mmol/l (115 mg/dl). Tale obiettivo può essere raggiunto con l'impiego di statine, a dosaggi appropriati, e di interventi di tipo non farmacologico. In caso di insuccesso terapeutico parziale (colesterolo HDL <1.0 mmol/l o trigliceridemia >2.3 mmol/l), si può ricorrere all'impiego di ezetimibe<sup>762</sup> o di altre terapie. Può essere anche indicato il consulto dello specialista lipidologo.

### 8.2 Terapia antiaggregante

È stato dimostrato che in pazienti asintomatici di mezza età e con un profilo di rischio cardiovascolare basso o in soggetti con storia di pregressi eventi cardiovascolari, la terapia antiaggregante, e in particolare l'aspirina a basse dosi (75-100 mg/die), è in grado di ridurre il rischio di ictus e di infarto del miocardio<sup>763</sup>. Si stima che la riduzione sia pari al 25%. Tuttavia, la terapia con aspirina a basse dosi raddoppia a lungo termine il rischio di eventi emorragici maggiori extracerebrali. Nei pazienti con storia di patologie cardiovascolari, i benefici della terapia con aspirina a basso dosaggio superano di gran lunga quelli legati al rischio di complicanze emorragiche<sup>764,765</sup>. Tuttavia non è noto il rischio/beneficio relativo dell'aspirina a basse dosi in pazienti a ridotto rischio cardiovascolare. Pertanto si dovrebbe scegliere se aggiungere l'aspirina ai pazienti ipertesi solo sulla base del calcolo del rischio cardiovascolare totale e/o sulla presenza di danno d'organo. Le evidenze relative ai benefici e ai rischi legati all'impiego dell'aspirina a basse dosi in pazienti ipertesi sono fornite dai risultati dello studio HOT<sup>311</sup>, che ha evidenziato una riduzione del 15% degli eventi cardiovascolari maggiori e del 36% degli infarti del miocardio, senza effetti sostanziali sull'incidenza di ictus e senza peraltro un incremen-

to del rischio emorragico cerebrale. Accanto a questi benefici, tuttavia, lo studio HOT ha messo in luce un incremento del 65% del rischio di eventi emorragici minori. L'analisi dei dati raccolti in sottogruppi di pazienti dello studio HOT<sup>764</sup> ha permesso di evidenziare quali categorie traggono maggior beneficio dall'impiego dell'aspirina. Essi includono i pazienti con creatinina plasmatica  $>115 \mu\text{mol/l}$  ( $>1.3 \text{ mg/dl}$ ), in cui l'impiego del farmaco non incide negativamente sugli eventi emorragici ma provoca una maggior riduzione di eventi cardiovascolari e di infarto del miocardio ( $-13$  e  $-7$  eventi /1000 anni-paziente). Includono inoltre i sottogruppi di pazienti che presentavano un rischio cardiovascolare globale più elevato e valori pressori sisto-diastolici maggiori (riduzione di eventi 3.1-3.3; rischio emorragico 1.0-1.4/1000 anni-paziente). Questi dati concordano con i risultati di due recenti metanalisi che hanno incluso studi di prevenzione primaria effettuati anche in pazienti non ipertesi<sup>766-769</sup>, e con i dati del recente studio Women Prevention<sup>766</sup> condotto su un vasto campione di soggetti a basso rischio che dimostrano benefici solo modesti all'impiego di aspirina. In conclusione, il trattamento con aspirina a basse dosi presenta un rapporto rischio/beneficio favorevole solo in pazienti con profilo di rischio cardiovascolare aumentato (15-20% a 10 anni), come nel caso di pazienti ipertesi con un moderato incremento della creatinemia, pazienti di età  $\geq 50$  anni a rischio cardiovascolare globale elevato o molto elevato, e pazienti che presentano valori pressori più elevati. Si deve peraltro ricordare che nello studio HOT<sup>770</sup> l'aspirina a basse dosi non ha influenzato l'efficacia dei farmaci antipertensivi utilizzati. Inoltre i benefici legati all'impiego dell'aspirina sono stati osservati in pazienti con un buon controllo pressorio (in pratica tutti i pazienti presentavano valori pressori diastolici  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ). È possibile che tale risultato abbia avuto favorevoli ripercussioni sul rischio di eventi emorragici cerebrali, come descritto in altri studi<sup>311,765-769</sup>. È quindi opportuno raccomandare l'impiego dell'aspirina nei pazienti ipertesi a rischio elevato o molto elevato solo dopo avere raggiunto un buon controllo pressorio.

### 8.3 Controllo dei valori glicemici

Il diabete mellito, ma anche la ridotta tolleranza ai carboidrati, rappresentano i principali fattori di rischio cardiovascolare<sup>771-773</sup>. Come già discusso nella Sezione 7.2, l'ipertensione frequentemente si associa al diabete di tipo 2 e i pazienti diabetici ipertesi presentano un profilo di rischio cardiovascolare marcatamente elevato. Inoltre, lo stato ipertensivo di per sé raddoppia il rischio di sviluppare diabete di tipo 2<sup>774</sup>. Da queste considerazioni emerge l'importanza di ottenere un buon controllo glicemico nei pazienti ipertesi e diabetici. Nello studio UKPDS<sup>775</sup> i benefici di un buon controllo glicemico nei pazienti ipertesi con diabete tipo 2 hanno riguardato soprattutto le complicanze microvascolari. È stato tuttavia dimostrato da altri studi (tra cui l'EDIC

nel diabete di tipo 1) che l'approccio terapeutico finalizzato a normalizzare l'alterato metabolismo glicemico è in grado di prevenire le complicanze vascolari maggiori<sup>776-779</sup>. Esiste una relazione diretta tra complicanze macro- e microvascolari e valori medi di HbA<sub>1c</sub>. Non è tuttavia noto il valore soglia di HbA<sub>1c</sub> che delimita il confine tra i benefici e i rischi del trattamento<sup>778,780</sup>. Le Linee Guida per il trattamento del diabete evidenziano come goal terapeutici valori di glicemia postprandiale  $\leq 6.0 \text{ mmol/l}$  ( $108 \text{ mg/dl}$ ) (media di diverse misurazioni) e di HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6.5\%$ <sup>168,781</sup>. A causa degli effetti dismetabolici sfavorevoli, l'impiego di diuretici tiazidici e betabloccanti in soggetti con ridotta tolleranza glucidica può richiedere un trattamento con farmaci antidiabetici più precoce e più intenso<sup>316,331</sup>. Ulteriori informazioni sugli effetti cardiovascolari favorevoli di un rigido controllo glicemico saranno fornite da due studi clinici randomizzati, eseguiti su ampia scala in pazienti con diabete di tipo 2, l'ACCORD ([www.accordtrial.org](http://www.accordtrial.org)) e l'ADVANCE<sup>782</sup>. Tali studi forniranno anche informazioni sugli effetti protettivi addizionali legati ad un controllo pressorio più rigoroso.

## 9. Diagnostica e trattamento delle forme secondarie di ipertensione

Solo in una piccola frazione di pazienti ipertesi adulti si può identificare una causa specifica responsabile dell'incremento pressorio. Un semplice screening per escludere la presenza di forme secondarie di ipertensione si basa sulla raccolta della storia clinica, sull'esame fisico e su test di laboratorio. Segni suggestivi di ipertensione secondaria sono lo spiccato incremento pressorio, la rapidità della sua comparsa e la scarsa risposta alla terapia farmacologica. Le procedure diagnostiche specifiche da impiegare in questi casi verranno riassunte di seguito.

### 9.1 Ipertensione nefroparenchimale

La malattia nefroparenchimale è la causa più comune di ipertensione secondaria. Il riscontro all'esame fisico di masse addominali bilaterali è compatibile con la presenza di una malattia policistica renale e richiede l'esecuzione di un'ecografia addominale. Nell'iter diagnostico l'ecografia renale ha pressoché completamente sostituito l'urografia endovenosa, che richiede l'impiego di mezzo di contrasto potenzialmente nefrotossico. L'ecografia non è invasiva e consente di acquisire informazioni sulle dimensioni e sulla forma dei reni, sullo spessore della corticale, su eventuali ostruzioni urinarie e sulla presenza di masse renali<sup>783</sup>. La ricerca di proteinuria, eritrociti e leucociti nelle urine così come una stima della creatinemia rappresentano i test funzionali appropriati per lo screening delle malattie nefroparenchimali<sup>784,785</sup>. Tali esami dovrebbero essere eseguiti in tutti i pazienti con ipertensione (vedi Sezione 3.4). La malattia nefroparenchimale può essere esclusa se l'esame

delle urine e la creatininemia risultano normali in ripetute occasioni. La presenza di eritrociti e di leucociti dovrebbe essere confermata dall'esame microscopico delle urine. Nel caso di positività a tali esami è necessario programmare una serie di approfondimenti diagnostici di secondo livello.

### 9.2 *Ipertensione nefrovascolare*

L'ipertensione nefrovascolare è la seconda causa di ipertensione secondaria, con una prevalenza pari al 2% delle forme di ipertensione valutate in centri specializzati<sup>786</sup>. La causa principale, specie nella popolazione anziana, è la presenza di una stenosi mono- o bilaterale delle arterie renali dovuta al processo aterosclerotico. La displasia fibromuscolare è presente nel 25% dei casi e rappresenta la causa più comune di ipertensione nefrovascolare nei giovani adulti. Il riscontro di un marcato incremento pressorio, di una rapida comparsa di ipertensione e di valori pressori poco responsivi al trattamento sono suggestivi della presenza di questa condizione clinica. I reperti obiettivi di una stenosi dell'arteria renale sono la presenza di un soffio addominale monolaterale, di ipopotassiemia, di poliglobulia e di progressivo deterioramento della funzionalità renale. Non è sempre possibile rilevare questi reperti in tutti i pazienti. La valutazione ultrasonografica del diametro longitudinale del rene può essere utilizzata come procedura di screening. Una differenza di lunghezza tra i due reni >1.5 cm, che è di solito considerata diagnostica per una stenosi dell'arteria renale, può essere riscontrata nel 60-70% dei pazienti con ipertensione nefrovascolare<sup>787</sup>. L'ecografia color-Doppler è spesso in grado di identificare una stenosi dell'arteria renale, specie se questa è localizzata in prossimità dell'origine dell'arteria<sup>788</sup>. Inoltre con questa tecnica è possibile calcolare l'indice di resistenza predittivo della risposta all'intervento di angioplastica o di posizionamento di stent. Esistono evidenze che dimostrano come la valutazione del distretto vascolare renale mediante angiografia a risonanza magnetica tridimensionale a respiro bloccato e con impiego di gadolinio possa diventare in futuro la metodica di scelta per la diagnosi di ipertensione nefrovascolare<sup>789</sup>. Un'altra tecnica di immagine con simile sensibilità è la tomografia computerizzata spirale, che richiede l'impiego di un mezzo di contrasto iodato e di dosi relativamente elevate di radiazioni. Quando esiste un forte sospetto di una stenosi dell'arteria renale dovrebbe essere eseguita per conferma diagnostica l'angiografia arteriosa con sottrazione digitale di immagine, in quanto questa procedura invasiva rappresenta ancora oggi lo standard di riferimento per l'identificazione di una stenosi dell'arteria renale. La determinazione del rapporto tra i livelli di renina delle due vene renali richiede la cateterizzazione bilaterale. L'invasività e le difficoltà di esecuzione della procedura non sono tuttavia bilanciate da un adeguato livello di sensibilità e specificità. Questo test non può essere dunque proposto come procedura di screening.

Il trattamento dell'ipertensione nefrovascolare rimane controverso poiché sono pochi gli studi finalizzati a paragonare i diversi approcci terapeutici. Spesso risulta difficile prevedere nel singolo paziente la risposta antipertensiva alle procedure di rivascolarizzazione renale<sup>786</sup>. I dati raccolti consentono di fornire le seguenti raccomandazioni: 1) la presenza di un'ipertensione resistente (cioè la persistenza di valori pressori elevati nonostante una terapia di associazione con almeno tre farmaci, tra cui un diuretico a dosi adeguate), nonché di un progressivo deterioramento della funzione renale rappresentano un'indicazione alla terapia di rivascolarizzazione; 2) la procedura di rivascolarizzazione è sempre più frequentemente (anche se non universalmente) sostituita dall'angioplastica<sup>790</sup>; 3) l'angioplastica elettiva costituisce il trattamento di scelta in caso di iperplasia fibromuscolare, in quanto è efficace in diversi casi e permette di normalizzare in modo stabile i valori pressori o quantomeno di migliorare la risposta al trattamento antipertensivo<sup>787,791</sup>. La percentuale di successo è inferiore in presenza di malattia vascolare aterosclerotica, con un'elevata incidenza di restenosi<sup>791</sup> che può essere ridotta grazie all'impiego di uno stent. Questa procedura è di elezione in presenza di malattia vascolare aterosclerotica; 4) secondo i risultati di una metanalisi l'angioplastica renale è foriera di maggior successi terapeutici rispetto alla terapia medica<sup>792-795</sup>. Poiché i risultati della tecnica dipendono dall'abilità e dall'esperienza dell'operatore si dovrebbe comunque impostare un trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti con ipertensione nefrovascolare su base aterosclerotica. Tale procedura dovrebbe essere considerata l'opzione terapeutica quando i valori pressori sono ben controllati dalla terapia, la funzionalità renale è normale e la stenosi dell'arteria renale non è serrata o vi è una lunga storia di ipertensione (>10 anni). A causa dell'elevato rischio di progressione delle lesioni ateromasiche, il trattamento farmacologico dovrebbe includere sia modifiche dello stile di vita, sia una terapia con aspirina a basso dosaggio, con statina e un'associazione di due o più farmaci antipertensivi. Può essere indicato l'impiego di un diuretico tiazidico a dosi adeguate e di un calcioantagonista eventualmente associato a un bloccante del sistema renina-angiotensina, tranne che in presenza di una stenosi bilaterale delle arterie renali. Questa strategia si è dimostrata di efficacia terapeutica nella maggior parte dei soggetti con ipertensione nefrovascolare. Il principale rischio della terapia farmacologica è rappresentato da un brusco peggioramento della funzione renale e da un incremento della creatininemia legata alla riduzione della pressione di perfusione a valle della stenosi. Ciò si verifica frequentemente e in maniera reversibile dopo sospensione della terapia quando si utilizza un bloccante del sistema renina-angiotensina.

### 9.3 *Feocromocitoma*

Il feocromocitoma è una forma molto rara di ipertensione arteriosa secondaria (0.2-0.4% di tutti i casi di

ipertensione) con un'incidenza annuale pari a 2-8 casi per milione<sup>796</sup>. Questa condizione clinica può essere ereditaria o acquisita. L'ipertensione è presente nel 70% circa dei casi di feocromocitoma e può essere sia di tipo stabile che parossistica (che si manifesta con crisi caratterizzate da cefalea, sudorazione, palpitazioni e pallore). La diagnosi viene formulata sul riscontro di livelli elevati delle catecolamine plasmatiche o urinarie o dei loro metaboliti. Si può inoltre ricorrere anche all'esecuzione di test farmacologici prima di procedere con indagini diagnostiche per immagini finalizzate a localizzare la sede del tumore. Il dosaggio delle metanefrine libere plasmatiche, insieme a quello delle metanefrine frazionate su campioni urinari rappresentano il metodo dotato di maggiore sensibilità diagnostica (97-98%). Tuttavia, il dosaggio delle metanefrine libere plasmatiche non è disponibile come indagine di routine, pertanto il test diagnostico di scelta rimane il dosaggio delle catecolamine così come la determinazione delle metanefrine frazionate in diversi campioni urinari<sup>797</sup>. Il riscontro di pattern escretori elevati di questi metaboliti non richiede ulteriori esami<sup>798</sup>. Se l'escrezione urinaria di catecolamine e dei loro metaboliti è normale o solo lievemente aumentata, nonostante sia presente un forte sospetto clinico di feocromocitoma, si può ricorrere ai test di stimolazione e di soppressione rispettivamente con glucagone e con clonidina. Tuttavia, in presenza di test biochimici dubbi, molti clinici preferiscono procedere direttamente con le metodiche di diagnostica per immagini<sup>799</sup>. Il test al glucagone dovrebbe essere eseguito dopo che il paziente è stato pretrattato efficacemente con un alfabloccante in modo da prevenire un eccessivo incremento pressorio causato dalla somministrazione di questa sostanza ormonale. Il test di soppressione alla clonidina dovrebbe essere considerato negativo quando si verifica una marcata riduzione delle catecolamine plasmatiche<sup>800</sup>.

Una volta che la diagnosi di feocromocitoma è stata confermata, è necessario procedere alla localizzazione del tumore<sup>801</sup>. Poiché i feocromocitomi sono spesso di dimensioni non trascurabili e localizzati nel 95% dei casi a livello o in prossimità delle ghiandole surrenali, essi possono essere spesso identificati con metodiche ecografiche. Tuttavia, le tecniche di immagine più sensibili sono la tomografia assiale computerizzata (98-100%) e ancor più la risonanza magnetica nucleare che tuttavia è dotata di una bassa specificità (50%). La scintigrafia con metaiodobenzilguanidina è utile per identificare feocromocitomi extraghiandolari e la presenza di metastasi che derivano dal 10% di feocromocitomi con carattere di malignità o per avere una conferma funzionale delle immagini raccolte con la tomografia assiale computerizzata o la risonanza magnetica nucleare. Vi sono diverse sindromi a carattere familiare in cui è frequente il riscontro di feocromocitoma. Queste includono le neoplasie endocrine multiple di tipo 2 (MEN2), la malattia di von Hippel-Lindau (VHL) e la neurofibromatosi di tipo 1. Anche i paragangliomi familiari spes-

so si associano a feocromocitoma. È raccomandabile sottoporre a indagini genetiche i pazienti e i loro familiari, in particolare quando il feocromocitoma si associa a queste sindromi ereditarie. Fino ad oggi sono state identificate cinque mutazioni geniche nelle sindromi familiari associate al feocromocitoma<sup>802</sup>. Il trattamento definitivo della malattia richiede l'asportazione della neoplasia che deve essere preceduto da un'adeguata preparazione del paziente, mediante terapia con un alfabloccante o, eventualmente, con l'aggiunta di un betabloccante. L'intervento chirurgico, che attualmente viene effettuato in laparoscopia, deve essere seguito da una corretta reidratazione del paziente. Infatti la prolungata esposizione al feocromocitoma causa natriuresi e venocostrizione con conseguente ipovolemia plasmatica.

#### 9.4 Iperaldosteronismo primario

L'approccio terapeutico all'iperaldosteronismo primario è stato oggetto, nel corso degli ultimi anni, di revisione critica. In diversi studi clinici la prevalenza di questa condizione varia dall'1% all'11% di tutti i soggetti ipertesi<sup>803,804</sup>. La determinazione della concentrazione di potassio è considerata il test di screening per la formulazione della diagnosi, anche se si deve tenere in considerazione che solo in un ridotto numero di pazienti può essere rilevata ipopotassiemia nelle fasi precoci della malattia<sup>805,806</sup>. Le cause di iperaldosteronismo primario sono rappresentate nel 30% dei casi da un adenoma surrenalico, più frequente nelle donne che nei bambini, e nel 70% da un'iperplasia surrenalica, mentre forme più rare sono rappresentate dal carcinoma e dall'iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi, condizione clinica trasmessa con modalità autosomica dominante che compare nei primi anni di vita, generalmente in età infantile<sup>806</sup>. Si può osservare un incremento dei valori pressori di entità moderata oppure una forma di ipertensione resistente al trattamento. È stata descritta un'associazione tra iperaldosteronismo primario e feocromocitoma, iperparatiroidismo e acromegalia. È lecito sospettare la presenza di una forma di iperaldosteronismo primario nei soggetti che hanno un'ipopotassiemia senza una causa apparente o nei pazienti con ipertensione resistente<sup>807</sup>. La diagnosi di iperaldosteronismo primitivo può essere confermata dal test di soppressione al fludrocortisone. In presenza di iperaldosteronismo primario la somministrazione di fludrocortisone per 4 giorni non si dimostra in grado di sopprimere l'aldosterone al di sotto di un valore soglia. A complemento diagnostico vengono eseguiti dosaggi dell'aldosterone e della renina plasmatica in condizioni standardizzate<sup>808</sup>. Negli ultimi anni è stato raccomandato l'impiego del rapporto aldosterone plasmatico/attività reninica plasmatica<sup>809</sup>. Si deve ricordare che i valori di aldosterone possono risultare elevati o quelli di renina ridotti nei pazienti anziani e in quelli di razza nera. Inoltre il riscontro di un rapporto aldosterone plasmatico/attività reninica plasmatica elevato è frequente in ca-

so di insufficienza renale cronica, perché l'iperpotassiemia stimola la sintesi di aldosterone, e in presenza di alcune rare mutazioni genetiche che stimolano un incremento dei livelli di aldosterone. In una metanalisi che ha incluso 19 studi clinici per un totale di 10 396 pazienti arruolati, è stata osservata una grande variabilità interindividuale del rapporto aldosterone plasmatico/attività reninica plasmatica. Un rapporto elevato è stato descritto nel 5.5-35% dei pazienti, con un riscontro di adenomi solo nello 0-6.5%<sup>810</sup>. L'utilità clinica di questo parametro è tuttavia dubbia. Le procedure diagnostiche di immagine per lo studio dei surreni sono la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica e la scintigrafia con colesterolo marcato. Tuttavia il riscontro di un adenoma alla tomografia computerizzata o alla risonanza magnetica può risultare in realtà un'iperplasia. È frequente il riscontro di falsi positivi, anche perché sono state descritte aree nodulari di iperplasia della zona glomerulare anche in presenza di un adenoma secernente, anche se la morfologia ghiandola correla scarsamente con la sua funzione<sup>811</sup>. Pertanto se vengono impiegate tecniche diagnostiche per immagini è opportuno associare anche un prelievo delle vene surrenali. Alcuni autori suggeriscono che se questa procedura non viene effettuata, solo sulla base delle immagini tomografiche il 25% dei pazienti viene sottoposto inutilmente ad intervento chirurgico di surrenectomia<sup>812</sup>. La tecnica chirurgica oggi preferita è la surrenectomia laparoscopica, intervento privo di mortalità e con ridottissima morbilità che richiede una degenza postoperatoria media pari a 2.6 giorni. Prima dell'intervento chirurgico o in caso di iperplasia surrenalica è consigliato un trattamento con un antagonista dell'aldosterone, come lo spironolattone, anche se la sua utilità può essere ridotta dalla comparsa di ginecomastia. In questo caso può essere considerato il trattamento con eplerenone, anche se alle dosi indicate risulta meno efficace rispetto allo spironolattone<sup>813</sup>.

### 9.5 *Sindrome di Cushing*

La sindrome di Cushing colpisce meno dello 0.1% della popolazione generale<sup>814</sup>. L'ipertensione è di riscontro molto comune in questa sindrome, essendo diagnosticabile in circa l'80% dei pazienti affetti, con una prevalenza pari al 50% nelle forme che esordiscono in età infantile o adolescenziale. In genere la sua presenza può essere sospettata dal tipico habitus corporeo del paziente. La determinazione dell'escrezione urinaria di cortisolo nelle 24 h rappresenta l'indice più pratico e attendibile dell'eccessiva produzione di tale ormone. Valori >110 nmol (40 µg) sono altamente suggestivi per la presenza della sindrome. La diagnosi viene confermata dal test di soppressione basato sulla somministrazione per 2 giorni di basse dosi di desametasone (0.5 mg ogni 6 ore per 8 dosi) o dal test di soppressione notturna con desametasone (1 mg alle ore 23.00). Nel primo test il riscontro di un'escrezione urinaria di cortisolo >27 nmol/die (10 µg), rilevata a distanza di 24 h dal-

la somministrazione di desametasone, indica la presenza di una sindrome di Cushing. Allo stesso modo la diagnosi risulta confermata dal riscontro di livelli di cortisolemia >140 mmol/l (5 µg/dl) nel campione prelevato al mattino dopo l'esecuzione del test notturno. Un risultato normale di entrambi i test di soppressione esclude la possibilità di una sindrome di Cushing. Recentemente, per semplificare la diagnosi, è stata proposta la misurazione del livello plasmatico o salivare del cortisolo nella tarda nottata<sup>815</sup>. Il ricorso ad ulteriori test e a procedure di diagnostica per immagini è utilizzato per differenziare le varie forme della sindrome.

### 9.6 *Sindrome delle apnee ostruttive notturne*

La sindrome delle apnee ostruttive notturne è caratterizzata da episodi ricorrenti di apnea causati dal collasso inspiratorio delle vie aeree superiori durante il sonno, con conseguente desaturazione di ossigeno<sup>816</sup>. È importante considerare la presenza di questa condizione nei soggetti obesi, in particolare in quelli che presentano una forma di ipertensione resistente al trattamento<sup>736-739</sup>. Inoltre, anche i pazienti ipertesi, classificati come "non dippers" al monitoraggio pressorio, dovrebbero essere valutati al fine di escludere o confermare la presenza di questa condizione. I segni e i sintomi della sindrome includono: sonnolenza diurna, diminuita concentrazione, sonno irrequieto e non riposante, episodi di soffocamento durante il sonno, apnee periodiche, nicturia, irritabilità e alterazioni della personalità, diminuzione della libido e aumento degli incidenti automobilistici. Quando si sospetta la presenza di questa sindrome si può ricorrere all'impiego di questionari standard, come l'Epworth Sleepiness Scale o il Questionario di Berlino. Il "gold standard" per confermare la diagnosi dei disturbi del sonno è l'esame polisomnografico. L'indice apnea/ipopnea (cioè il numero di episodi di apnea o ipopnea/ora) viene impiegato per diagnosticare la presenza della sindrome e la sua gravità clinica. Un indice apnea/ipopnea compreso tra 5 e 15 indica un'apnea di grado lieve; tra 15 e 30 una forma moderata e in caso di valori >30 una forma severa. Se la sindrome delle apnee ostruttive notturne non viene adeguatamente trattata si possono verificare una serie di complicanze cardiovascolari legate all'attivazione simpatica, allo stress ossidativo, allo stato infiammatorio e alla disfunzione endoteliale<sup>738</sup>. Essa può anche favorire, in un gran numero di pazienti ipertesi, un incremento pressorio<sup>817,818</sup>. Tale effetto è verosimilmente legato alla disfunzione dei sistemi di regolazione cardiovascolare e alla disfunzione endoteliale<sup>819</sup>. Sia il calo ponderale che i dispositivi respiratori a pressione positiva possono migliorare il quadro clinico nei soggetti obesi.

### 9.7 *Coartazione dell'aorta*

La coartazione dell'aorta è una forma rara di ipertensione nei bambini e negli adolescenti. La diagnosi è di solito già chiara all'esame obiettivo, quando può esse-

re auscultato a livello toracico (con irradiazione al dorso) un soffio mesosistolico, che può diventare con il tempo olosistolico. Il polso femorale è assente o ritardato rispetto al polso radiale e l'ipertensione si rileva agli arti superiori, mentre i valori pressori agli arti inferiori sono ridotti o addirittura non misurabili. Dopo la correzione chirurgica mediante posizionamento di uno stent l'ipertensione può persistere, in particolare negli adulti, a causa dell'irreversibilità del quadro emodinamico e delle alterazioni vascolari. Molti pazienti, dunque, devono continuare il trattamento antipertensivo.

### 9.8 Ipertensione indotta da farmaci

Le sostanze e i farmaci che possono favorire un incremento pressorio includono: la liquirizia, i contraccettivi orali, gli steroidi, gli antinfiammatori non steroidei, la cocaina e le anfetamine, l'eritropoietina, la ciclosporina e il tacrolimo. I pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un'accurata anamnesi, ricercando in particolare l'impiego di farmaci che inducono effetti pressori. Il loro impiego deve essere accuratamente monitorato.

## 10. Follow-up (Box 22)

Durante la fase di titolazione della terapia farmacologica, i pazienti dovrebbero essere di frequente sottoposti a visita medica (ogni 2-4 settimane) per adeguare il regime terapeutico scelto (incremento del dosaggio, aggiunta di altri farmaci, riduzione del dosaggio o sospensione del farmaco) in base all'obiettivo pressorio o alla comparsa di effetti collaterali. In questa prima fase i pazienti dovrebbero essere sollecitati ad effettuare automisurazioni pressorie a domicilio. Una volta raggiunti gli obiettivi del trattamento, che includono il controllo della pressione e degli altri fattori di rischio, è possibile ridurre la frequenza delle visite mediche. I pazienti che presentano un basso profilo di rischio e valori pressori moderatamente elevati possono essere sottoposti a visita medica ogni 6 mesi, mentre quelli che presentano uno stato ipertensivo di maggiore gravità o un rischio cardiovascolare elevato o molto elevato dovrebbero essere visitati ad intervalli di tempo più ravvicinati. È importante che anche i pazienti non trattati farmacologicamente siano sottoposti frequentemente ad una visita di controllo perché: 1) la compliance alle modifiche dello stile di vita è ridotta<sup>500,584</sup>, 2) la risposta pressoria è variabile<sup>820</sup> e 3) è necessario stimolare il paziente ad adottare questo approccio terapeutico, il cui fallimento richiede una terapia farmacologica.

L'automisurazione pressoria domiciliare può essere utile per dilazionare nel tempo l'intervallo tra le visite mediche. Le nuove tecnologie finalizzate alla trasmissione dei valori pressori domiciliari allo studio del medico potranno essere di una certa utilità sia per semplificare il follow-up che per rendere più efficace il controllo pressorio<sup>821</sup>. In genere, non è consigliabile programmare le visite mediche ad intervalli di tempo troppo

### Box 22

#### Follow-up clinico

- Durante la fase di titolazione della terapia farmacologica i pazienti dovrebbero essere di frequente sottoposti a visita medica per modificare il regime terapeutico scelto in base all'obiettivo pressorio e alla comparsa di effetti collaterali.
- Una volta raggiunto l'obiettivo pressorio è possibile ridurre la frequenza delle visite mediche. Non è consigliabile programmare le visite mediche ad intervalli di tempo troppo lunghi, in quanto la compliance alla terapia è strettamente legata a un buon rapporto tra medico e paziente.
- I pazienti che presentano un basso profilo di rischio o con ipertensione di grado 1 dovrebbero essere sottoposti a visite mediche ogni 6 mesi, anche se in caso di automisurazione pressoria domiciliare i controlli potranno essere più dilazionati nel tempo. I pazienti che presentano un profilo di rischio elevato o molto elevato dovrebbero essere visitati ad intervalli più ravvicinati. I pazienti in trattamento non farmacologico dovranno essere sottoposti frequentemente a visite di controllo in quanto la compliance alle misure non farmacologiche è ridotta e la risposta pressoria è variabile.
- Le visite di follow-up sono finalizzate a monitorare tutti i fattori di rischio reversibili e il danno d'organo. Poiché gli effetti della terapia sul danno d'organo sono evidenziali solo nel lungo termine, le visite preposte a questi controlli dovranno essere programmate con scadenza annuale.
- La sospensione del trattamento da parte del paziente in cui è stata correttamente effettuata diagnosi di ipertensione si associa di solito, più o meno precocemente, alla ricomparsa dello stato ipertensivo. È quindi consigliabile proseguire per tutta la vita il trattamento. È tuttavia possibile che dopo un prolungato periodo caratterizzato da un buon controllo pressorio si possa tentare di ridurre la posologia dei farmaci assunti, specie se il paziente segue in maniera rigorosa le misure non farmacologiche.

po lunghi, in quanto la compliance alla terapia è strettamente legata a buon rapporto tra medico e paziente ed è favorita da visite frequenti. Se l'obiettivo terapeutico non riesce ad essere raggiunto nell'arco di 6 mesi, o se una volta acquisito il controllo pressorio viene perso, può essere necessaria una valutazione del paziente da parte dello specialista nella diagnosi e cura dell'ipertensione. Bisogna riconoscere che, per quando si riscontrino serie difficoltà, il follow-up può avvantaggiarsi di una periodica valutazione del danno d'organo in quanto il riscontro di una sua regressione o di ritardata progressione può avere implicazioni prognostiche favorevoli (vedi Sezione 4.5). Anche se la tempistica di valutazione del danno d'organo rimane a tutt'oggi non definita, è utile ricordare che le modifiche della proteiuria indotte dal trattamento si verificano nell'arco di alcune settimane<sup>473</sup> mentre la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra si riscontra dopo oltre 1 anno di terapia<sup>357</sup>. La sospensione del trattamento da parte del paziente in cui è stata correttamente effettuata diagnosi di ipertensione si associa di solito, più o meno precoce-

mente, alla ricomparsa dello stato ipertensivo. È tuttavia possibile che dopo un prolungato periodo caratterizzato da un buon controllo pressorio si possa tentare di ridurre la posologia (dose e/o numero) dei farmaci assunti, specie se il paziente segue in maniera rigorosa le misure non farmacologiche. Il razionale di questo intervento terapeutico è basato sul fatto che il raggiungimento del controllo pressorio può favorire la regressione delle alterazioni strutturali vascolari (cioè il rimodellamento arteriolare) responsabili degli elevati valori pressori<sup>476</sup>. Nel ridurre la posologia dei farmaci antiipertensivi è raccomandato effettuare un accurato controllo dei valori pressori, utilizzando anche quelli rilevati a domicilio del paziente.

### **11. Come mettere in pratica le Linee Guida nel tentativo di ridurre il divario tra le raccomandazioni degli esperti e l'insufficiente controllo pressorio nella pratica clinica**

Nonostante le inequivocabili evidenze che hanno dimostrato che l'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare e che le strategie terapeutiche antipertensive sono in grado di ridurre in modo sostanziale il rischio, gli studi eseguiti in vari continenti, e in diversi paesi europei<sup>822</sup> hanno riportato che: 1) una significativa frazione di soggetti ipertesi non è a conoscenza della propria condizione o, anche se edotta della condizione, non assume terapia<sup>605,823</sup>, e 2) di rado gli obiettivi pressori riescono ad essere raggiunti nella pratica clinica, nonostante sia stato prescritto un trattamento antipertensivo e i pazienti siano seguiti da medici specialisti o di medicina generale<sup>824,825</sup>. È particolarmente difficile ottenere il controllo dei valori di pressione sistolica, soprattutto quando l'obiettivo pressorio è ambizioso (pressione arteriosa <130 mmHg), come nel caso dei pazienti diabetici o di quelli che presentano un rischio cardiovascolare molto elevato<sup>825</sup>. Queste considerazioni rendono ragione del fatto che l'ipertensione rimane in tutto il mondo, e anche nei paesi industrializzati, una delle principali cause di morbilità e mortalità cardiovascolare. È quindi importante estendere al maggior numero di soggetti le procedure diagnostiche per identificare la presenza di uno stato ipertensivo al fine di riuscire a "catturare" un numero maggiore di pazienti da sottoporre al trattamento antipertensivo (Box 23).

Scopo di queste Linee Guida è quello di raggiungere questo obiettivo anche se si è consapevoli del fatto che la loro pubblicazione da sola non è sufficiente a risolvere il problema. È necessario mettere in atto un continuo processo di implementazione che includa interventi educativi e di controllo. Per cercare di mettere in atto con successo le Linee Guida si rendono necessarie una serie di iniziative con la partecipazione attiva del personale medico e paramedico. Le strategie tera-

#### **Box 23**

#### ***Come migliorare la compliance alla terapia***

- Informare il paziente sui rischi legati all'ipertensione e sui benefici di una terapia efficace.
- Fornire chiare informazioni e prescrizioni leggibili.
- Adattare il piano terapeutico alle necessità e al regime di vita del paziente.
- Semplificare il trattamento, riducendo, per quanto possibile, il numero di assunzioni di farmaci.
- Coinvolgere il partner o la famiglia informandoli sulla malattia e sulle strategie terapeutiche che si vogliono attuare.
- Promuovere l'automisurazione pressoria domiciliare e favorire strategie di corretta condotta.
- Riservare grande attenzione ai possibili effetti collaterali (anche quelli poco appariscenti) modificando di conseguenza lo schema terapeutico.
- Informare il paziente sull'importanza del controllo pressorio, di un'adeguata compliance terapeutica e sulla possibilità di comparsa di effetti collaterali.
- Prevedere una rete di supporto realizzabile ed economica.

peutiche che riguardano l'ipertensione arteriosa possono essere diverse nei vari paesi europei. In alcuni paesi le strategie di prevenzione delle patologie cardiovascolari, incluse quelle relative alla diagnosi e al trattamento dell'ipertensione arteriosa, sono affidate in prima istanza alla responsabilità dei medici di medicina generale, nonché al personale infermieristico specialistico e ad altre figure professionali. Al contrario, in altri paesi vengono coinvolti soprattutto gli specialisti e il personale ospedaliero. Pertanto l'applicazione delle Linee Guida, redatte da un gruppo di esperti internazionali, dovrebbero integrarsi a livello nazionale, in base alla storia culturale, alla situazione socio-economica e al modello di organizzazione sanitaria locale.

Un ovvio prerequisito per modificare e migliorare l'intervento medico nel campo dell'ipertensione è che le varie Società Scientifiche e le Leghe nazionali dell'ipertensione facciano proprie queste Linee Guida. In questo contesto queste Linee Guida sono state preparate e redatte in stretta collaborazione con la quarta Task Force europea e altre Società Scientifiche di prevenzione delle malattie cardiovascolari<sup>71</sup>. Le raccomandazioni sono così rilevanti da incorporarle nelle Linee Guida della quarta Task Force che saranno pubblicate nel 2007. È inoltre importante sottolineare che l'ESH e l'ESC fanno parte di un pannello di Società Scientifiche che si occupano di migliorare la prevenzione delle patologie cardiovascolari nella pratica clinica all'interno del Joint Prevention Committee. Le altre Società del gruppo includono: la Società Europea di Aterosclerosi, l'Associazione Europea per lo Studio del Diabete, la Federazione Internazionale ed Europea di Diabetologia, il WONCA-Europa (Società Europea dei Medici di Medicina Generale/Medici di Famiglia), il Network Europeo Cardiaco e la Società Internazionale di Medicina

Comportamentale. Questo gruppo di Società ha un compito fondamentale nel promuovere, diffondere e favorire l'applicazione nella pratica clinica delle Linee Guida tra i Medici di Medicina Generale.

La divulgazione e l'applicazione delle Linee Guida richiedono l'identificazione di quelle barriere interposte tra raccomandazioni e pratica clinica. La prima barriera è legata alla conoscenza e diffusione delle Linee Guida da parte dei medici. La loro conoscenza è resa difficile dal gran numero di Linee Guida che i medici ricevono, dalla presenza di duplicati prodotti da altre Società Scientifiche, da organizzazioni locali o private. Anche piccole differenze nelle raccomandazioni possono essere fonte di confusione e a questo si aggiunge il sospetto che alcune Linee Guida siano troppo influenzate dalla preparazione scientifica degli esperti o da interferenze esterne come quelle di industrie farmaceutiche o di istituzioni sanitarie pubbliche o private. Inoltre, il compito del medico è quello di curare e gestire i singoli pazienti che spesso differiscono tra loro, mentre le Linee Guida, per necessità, devono rivolgersi ad una condizione clinica-modello. Questo importante aspetto è stato attentamente preso in considerazione durante la stesura delle Linee Guida ESH/ESC 2003<sup>3</sup> ed è stata scelta una funzione educativa piuttosto che strettamente prescrittiva per renderle condivisibili dal maggior numero di medici. Anche durante la preparazione delle Linee Guida attuali si è tenuto conto di questa decisione strategica.

Le barriere relative alla divulgazione delle Linee Guida dipendono non solo dal medico ma anche dal paziente. Uno dei principali problemi è rappresentato dalla compliance a lungo termine degli interventi non farmacologici e farmacologici. Le modifiche dello stile di vita sono state troppo spesso oggetto di discussione piuttosto che intervento terapeutico. Spesso esse richiedono un supporto psicologico. Oltre alle barriere generate dai medici e dai pazienti, un altro ostacolo può essere rappresentato dal Sistema Sanitario Nazionale. Infatti, le istituzioni sanitarie considerano a volte erroneamente che la gestione del paziente iperteso richieda solo controlli medici di breve durata e remunerano i medici di conseguenza. Le Linee Guida vengono spesso viste dalle istituzioni come uno strumento per ridurre i costi e per limitare i rimborsi solo nel caso di condizioni cliniche a rischio elevato. Di conseguenza la classe politica e tutti i responsabili dell'organizzazione del sistema sanitario dovrebbero essere coinvolti nello sviluppo di un chiaro programma preventivo.

Il Comitato è consapevole del fatto che la pubblicazione di queste Linee Guida di per sé non può cambiare in modo drastico e immediato la situazione, ma può essere utile per migliorare le strategie di medicina preventiva basate sulle evidenze, in particolare per ottenere:

- un consenso da parte di tutti coloro che sono coinvolti nella diagnosi e nel controllo terapeutico dell'ipertensione arteriosa,

- un presidio utile per l'istruzione e la formazione,
- un punto di riferimento per le Task Force nazionali da adottare e/o adattare in base alle politiche sanitarie nazionali e alle risorse economiche disponibili,
- un punto di riferimento, basato su evidenze scientifiche, per identificare gli strumenti più appropriati per il controllo dell'ipertensione,
- una buona base per pianificare la politica sanitaria.

## Appendice

### *Membri della Task Force*

Giuseppe Mancina, Co-Chairperson<sup>a</sup>, Guy De Backer, Co-Chairperson<sup>b</sup>, Anna Dominiczak<sup>c</sup>, Renata Cifkova<sup>d</sup>, Robert Fagard<sup>e</sup>, Giuseppe Germanò<sup>f</sup>, Guido Grassi<sup>g</sup>, Anthony M. Heagerty<sup>h</sup>, Sverre E. Kjeldsen<sup>i</sup>, Stephane Laurent<sup>j</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>k</sup>, Luis Ruilope<sup>l</sup>, Andrzej Rynkiewicz<sup>m</sup>, Roland E. Schmieder<sup>n</sup>, Harry A.J. Struijker Boudier<sup>o</sup>, Alberto Zanchetti<sup>p</sup>

<sup>a</sup>University of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Milan, Italy; <sup>b</sup>Department of Public Health, University Hospital, Ghent, Belgium; <sup>c</sup>University of Glasgow, Glasgow, UK; <sup>d</sup>Institute for Clinical Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; <sup>e</sup>Catholic University, Leuven, Belgium; <sup>f</sup>University 'La Sapienza', Policlinico Umberto I, Rome, Italy; <sup>g</sup>University of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Milan, Italy; <sup>h</sup>University of Manchester, Manchester, UK; <sup>i</sup>Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway; <sup>j</sup>Pharmacology Department, Hopital Europeen Georges Pompidou, Paris, France; <sup>k</sup>Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; <sup>l</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; <sup>m</sup>Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; <sup>n</sup>Medizinische Klinik, University Erlangen Nuernberg, Erlangen, Germany; <sup>o</sup>Department of Pharmacology, University of Limburg in Maastricht, Maastricht, The Netherlands; <sup>p</sup>University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

### *Abbreviazioni bibliografiche*

CT: trial controllato; GL: linee guida/opinioni di esperti; MA: metanalisi; OS: studio osservazionale; RT: trial randomizzato; RV: review.

## Bibliografia

1. Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993; 11: 905-18. GL.
2. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83. GL.
3. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53. GL.
4. Top 10 papers published. *The Scientist* 2005; 19: 26. OS.
5. ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003; 21: 1779-86. GL.
6. Simoons ML, van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand JP. The Cardiology Information System: the need for

- data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002; 23: 1148-52. GL.
7. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74. MA.
  8. Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255-61. GL.
  9. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1280-5. GL.
  10. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-39. MA.
  11. 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: 1903-13. MA.
  12. European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000. [www.dphpc.ox.ac/UKbhfhpgrg](http://www.dphpc.ox.ac/UKbhfhpgrg). RV.
  13. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-6. OS.
  14. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62. OS.
  15. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-6. OS.
  16. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-8. OS.
  17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23. OS.
  18. Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007; 25: 73-9. OS.
  19. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9. OS.
  20. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-60. RV.
  21. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 5): S29-S36. RV.
  22. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 673-80. OS.
  23. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerklikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72. MA.
  24. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400. OS.
  25. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-5. OS.
  26. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20: 145-51. MA.
  27. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-9. MA.
  28. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Gianfranceschi G, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, on behalf of the European Network for Non Invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605. GL.
  29. Pickering G. The nature of essential hypertension. London: J & A Churchill, 1961: 1-151. RV.
  30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo L Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52. GL.
  31. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-10. OS.
  32. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682-6. OS.
  33. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-7. OS.
  34. Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, eds. Hypertension. A companion to Braunwald's Heart Diseases. Amsterdam: Saunders-Elsevier, 2007: 571-5.
  35. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Suppl 1): S3-S10. OS.
  36. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37: 1256-61. OS.
  37. Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1058-65. OS.
  38. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia

- in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713-24. OS.
39. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006; 24: 837-43. OS.
  40. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45: 1072-7. OS.
  41. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005; 112: 3384-90. OS.
  42. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors coronary heart disease total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med* 1986; 15: 254-73. OS.
  43. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998; 16: 1407-14. GL.
  44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10. GL.
  45. D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-7. OS.
  46. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003. OS.
  47. World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92. GL.
  48. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27: 37-42. RV.
  49. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97. GL.
  50. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850-70. RV.
  51. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
  52. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84-93.
  53. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, Nieminen MS, Dahlof B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 453-9. OS.
  54. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-70. OS.
  55. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41. OS.
  56. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166: 529-35. OS.
  57. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-6. OS.
  58. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198-202. OS.
  59. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-7. OS.
  60. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM, LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; 24: 775-81. OS.
  61. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895-9. MA.
  62. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52. OS.
  63. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic, ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2313-21. OS.
  64. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94. OS.
  65. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with ele-

- vated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; 24: 603-10. GL.
66. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585-8. OS.
67. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 796-800. OS.
68. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; 30: 1267-73. OS.
69. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7. OS.
70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52. OS.
71. Fourth Joint Task Force of European, other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007, in preparation. GL.
72. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96-104. OS.
73. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; 16: 1585-92. OS.
74. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47: 155-61. OS.
75. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48. GL.
76. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322: 531-6. GL.
77. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 1755-63. OS.
78. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995; 4: 148-56. OS.
79. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic an ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007; 25: 1087-94. OS.
80. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997; 15: 1493-502. OS.
81. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-70. OS.
82. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 22-9. OS.
83. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-36. OS.
84. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19: 1981-9. OS.
85. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S81-S84. OS.
86. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1: 251-4. OS.
87. 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. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-46. OS.
88. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15. OS.
89. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83. OS.
90. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 1663-6. OS.
91. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; 46: 156-61. OS.
92. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 801-7. OS.
93. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005; 45: 499-504. OS.
94. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovas-

- cular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45: 240-5. OS.
95. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354: 2368-74. RV.
  96. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-8. OS.
  97. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 385-91. OS.
  98. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12: 469-73. OS.
  99. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7: 597-601. OS.
  100. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311-5. OS.
  101. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1035-9. OS.
  102. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397. RV.
  103. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183-9. OS.
  104. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801. OS.
  105. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsumi K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline. The Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 47: 149-54. OS.
  106. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 243-50. OS.
  107. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992; 70: 65-8. OS.
  108. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 395-400. OS.
  109. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315-22. OS.
  110. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992-6. MA.
  111. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-7. OS.
  112. 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: 1401-6. OS.
  113. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J, ed. *Handbook of Physiology during Sleep*. New York, NY: Academic Press, 1980: 1-55. RV.
  114. El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995; 92: 3201-5. OS.
  115. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2507-10. OS.
  116. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32: 965-71. OS.
  117. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002; 89: 27A-33A. RV.
  118. Undar L, Turkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989; 21: 429-33. OS.
  119. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133-7. OS.
  120. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536-41. OS.
  121. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996; 1: 3-11. OS.
  122. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265-70. OS.
  123. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 723-7. MA.
  124. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377-90. OS.
  125. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; 32: 255-9. OS.
  126. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10: 798-803. OS.
  127. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16: 971-5. OS.
  128. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10: 58-67. OS.
  129. Pickering T, James GD, Boddie C, Hershfield GA, Blank S,

- Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225-8. OS.
130. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31: 1185-9. OS.
131. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695-8. OS.
132. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9: 209-15. OS.
133. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53. OS.
134. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsumi K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 508-15. OS.
135. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1998; 98: 1892-7. OS.
136. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1139-44. OS.
137. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Cleron P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342-9. OS.
138. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 203-8. OS.
139. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104: 1385-92. OS.
140. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20: 639-44. OS.
141. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107: 1297-302. OS.
142. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45: 493-8. OS.
143. Mancia G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. In: Julius S, Bassett DR, eds. *Handbook of Hypertension*. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension. Amsterdam: Elsevier, 1987: 104-22. RV.
144. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 533-53. GL.
145. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 1831-6. OS.
146. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001; 63: 737-43. OS.
147. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994; 7: 234-41. CT.
148. Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1991; 5: 69-75. OS.
149. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20: 337-9. OS.
150. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann Intern Med* 1992; 116: 203-10. OS.
151. Smith DHG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992; 69: 225-8. OS.
152. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 53-7. OS.
153. Markovitz JH, Raczynski JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, Hardin JM, Johnson E. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 915-23. OS.
154. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16: 1215-7. RV.
155. Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007; 49: 55-61. OS.
156. Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, Markovitz J, Arnett DK. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002; 89: 536-40. OS.
157. Rostrup M, Smith G, Bjornstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 1994; 23 (Suppl I): I168-I171. OS.
158. Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, Arnett DK. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am J Cardiol* 2006; 97: 240-4. OS.
159. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996; 28: 31-6. OS.
160. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19: 1343-8. OS.
161. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998; 38: 1-9. OS.
162. O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In: Safar ME, O'Rourke MF, eds. *Arterial Stiffness in Hyper-*

- tension. Vol 23. Handbook of Hypertension. Amsterdam: Elsevier, 2006: 3-19.
163. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-23.
  164. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827-36.
  165. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003; 21: 1299-305.
  166. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee, Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25. RT.
  167. Dhakam Z, McEnery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214-9. RT.
  168. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136. GL.
  169. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8. OS.
  170. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-9. OS.
  171. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7. OS.
  172. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-19. OS.
  173. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22: 1597-604. OS.
  174. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1871-8. RV.
  175. Melander O. Genetic factors in hypertension-what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10: 254-70. RV.
  176. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 61-70. RV.
  177. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-56. RV.
  178. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903. OS.
  179. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459-64. RT.
  180. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69. GL.
  181. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6. OS.
  182. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901-6. OS.
  183. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24. OS.
  184. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-33. OS.
  185. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Prevention of Renal, Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82. OS.
  186. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (Suppl 1): S16-S33. RV.
  187. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786-93. OS.
  188. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6. OS.
  189. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52. OS.

190. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (Suppl II): II56-II65. OS.
191. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7. OS.
192. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-9. OS.
193. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22. OS.
194. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307-14. OS.
195. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343-9. OS.
196. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 459-64. OS.
197. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-70. OS.
198. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71. OS.
199. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62. OS.
200. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63: 1391-8. OS.
201. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8. OS.
202. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108. GL.
203. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH, eds. *Handbook of Hypertension*. Vol 18. Amsterdam: Elsevier, 1997: 184-223. RV.
204. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731-8. OS.
205. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259-65. OS.
206. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1042-8. OS.
207. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ, Task Force for the Diagnosis, Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40. GL.
208. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006; 23: 817-28. OS.
209. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209-16. OS.
210. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, Pessina AC, Rizzon P, Salvetti A, Trimarco B, Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. (abstr) *J Hypertens* 2006; 24 (Suppl 6): 41. OS.
211. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients  $\geq 65$  years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 54-8. OS.
212. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202. OS.
213. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 1928-33. OS.
214. Laukkanen JA, Kurl S, Eranen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1788-93. OS.
215. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218-23. OS.
216. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006; 151: 412-8. OS.
217. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Ma-

- grini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 657-64. OS.
218. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69: 775-82. OS.
219. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110: 552-7. RT.
220. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P, European Lacidipine Study on Atherosclerosis Investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7. RT.
221. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D, ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004; 22: 1201-12. RT.
222. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-76. RT.
223. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608-21. RV.
224. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270: 465-9. OS.
225. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119-28. OS.
226. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 523-30. OS.
227. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 716-21. OS.
228. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-9. RV.
229. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-6. OS.
230. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-5. OS.
231. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 921-30. OS.
232. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993; 22: 523-6.
233. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103: 1238-44.
234. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; 106: 3037-43. OS.
235. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2230-5.
236. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; 349: 465-73. RV.
237. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8. OS.
238. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-65. OS.
239. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20: 1671-4. RV.
240. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353: 999-1007. OS.
241. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
242. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100. GL.
243. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237-46. OS.
244. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9. OS.
245. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335: 1682-3. RV.
246. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 962-7. RV.
247. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20: 353-5. RV.
248. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in

- nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75. OS.
249. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Laroche P, McInnes GT, Mallion JM, Ruilope L, Wedel H. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19: 1149-59. OS.
250. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-25. RT.
251. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efsratopoulou AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213-22. OS.
252. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22: 1635-9. RV.
253. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T, ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172-80. OS.
254. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-43. OS.
255. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2: 702-6. OS.
256. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1: 1103-6. OS.
257. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 547-51. OS.
258. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153-9. OS.
259. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH, ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358: 1134-40. OS.
260. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, Parker KH. Retinal vascular tree morphology: a semiautomated quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 912-7.
261. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beevers G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 889-94.
262. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34: 655-8. OS.
263. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99: 1873-9. OS.
264. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; 28: 1158-64. OS.
265. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: the ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262-70. OS.
266. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33: 21-5. OS.
267. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274-82. OS.
268. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004; 61: 1531-4. OS.
269. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2000; 31: 1126-9. OS.
270. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5. OS.
271. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780-6. OS.
272. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846-51. OS.
273. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1-7. RV.
274. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; 23: 1113-20. RV.
275. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH, Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-52. CT.
276. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22: 847-57. CT.
277. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and

- the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-36. CT.
278. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1026-34. RT.
279. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Medical Research Council. BMJ* 1985; 291: 97-104. RT.
280. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64. RT.
281. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-5. RT.
282. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349-54. RT.
283. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41. RT.
284. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64. RT.
285. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16: 1237-45. CT.
286. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-9. CT.
287. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293: 1145-51. RT.
288. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12. RT.
289. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995; 108: 710-7. RT.
290. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; 69: 725-32. RT.
291. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261-7. RT.
292. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35. MA.
293. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-76. MA.
294. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekbom T, Gueyffier F, Liu L, Kerklikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72. MA.
295. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekbom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761-7. MA.
296. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9. MA.
297. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131-41. MA.
298. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
299. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141: 614-27. MA.
300. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53. RT.
301. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, 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: 2157-72. RT.
302. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8. RT.
303. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S, A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57. RT.
304. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA, ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 641-8. CT.
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ, CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25. RT.
306. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68. RT.

307. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86. RT.
308. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9. RT.
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60. RT.
310. Pourdjabbar AM, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor blockers: powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol* 2002; 18 (Suppl A): 7A-14A. MA.
311. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62. RT.
312. Hypertension Detection, Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection, Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307: 976-80. RT.
313. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6. RT.
314. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6. RT.
315. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65. RT.
316. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20. RT.
317. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S, African American Study of Kidney Disease, Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-28. RT.
318. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glasscock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG, African American Study of Kidney Disease, Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31. RT.
319. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-97. RT.
320. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52. RT.
321. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72. RT.
322. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97. RT.
323. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ, CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82. RT.
324. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A, SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003; 12: 160-7. RT.
325. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129-33. RT.
326. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C, Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27: 181-91. RT.
327. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ, Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92. RT.
328. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Benivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92.
329. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8. MA.

330. Dahlof 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. RT.
331. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancía G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16. RT.
332. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003. RT.
333. Schrader J, Luders 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: 1218-26. RT.
334. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikekawa K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N, Jikei Heart Study Group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431-9. RT.
335. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31. RT.
336. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329: 1248-9. RV.
337. Volpe M, Mancía G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006; 24: 1681-2. RV.
338. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26: 2381-6. MA.
339. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone, in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52-61. RT.
340. Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet* 2002; 360: 752-60. RT.
341. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-6. RT.
342. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7. RT.
343. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53. MA.
344. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. GL. June 2006. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034)[www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034).
345. McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width - ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004; 13: 330-4. RV.
346. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293: 1595-608. CT.
347. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biaggio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A, CATCH Investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293-300. RT.
348. Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy: beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 941-7. RV.
349. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-6. MA.
350. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijsen HJ. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19: 303-9. RT.
351. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, Hahn RT, Dahlof B. Effects of once-daily angiotensin converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104: 1248-54. RT.
352. Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in

- hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. (abstr) *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl 2): S92. RT.
353. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancia G, Zanchetti A, ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005; 23: 1091-8. CT.
354. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037-42. RT.
355. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller-Brunotte R, Nystrom F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergern J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19: 1167-76. RT.
356. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M. For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20: 1855-64. RT.
357. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-62. RT.
358. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitzenberger G, Battagay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 660-7. RT.
359. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D. The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063-70. RT.
360. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME, REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1623-30. RT.
361. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831-8. RT.
362. Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1563-9. RT.
363. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-75. RT.
364. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091-5. OS.
365. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1021-8. OS.
366. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 20-3. RV.
367. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. (abstr) *Hypertens* 2005; 23 (Suppl 2): S381. RT.
368. Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Wiinberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen H. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006; 15: 198-206. CT.
369. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22: 1597-604. OS.
370. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B, Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684-90. RT.
371. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, Stumpe KO, Schmieder RE. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004; 44: 61-6. RT.
372. Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003; 145: 993-8. RT.
373. Muller-Brunotte R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23: 633-40. RT.
374. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23: 1589-95. OS.
375. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlof B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49: 311-6. OS.
376. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007; 25: 15-23. RV.
377. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneham B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor

- blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712-9. RT.
378. Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. (abstr) *J Hypertens* 2006; 24: S3. RT.
379. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31. RT.
380. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86-92. RT.
381. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57. RT.
382. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242-8. OS.
383. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-6. RT.
384. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46-50. RT.
385. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G, GISSI-AF Investigators. Rationale, design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT 1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 29-38. RT.
386. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37: 1933-40. MA.
387. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 438-43. RT.
388. Asselbergs FW, van Roon AR, Hillege HL, de Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, van Gilst WH, PREVEND IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36: 649-53. RT.
389. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721-6. RT.
390. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807-12. RT.
391. Simon A, Gariepy J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949-54. CT.
392. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; 22: 1309-16. RT.
393. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-10. RT.
394. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-25. CT.
395. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785-91. RT.
396. Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Vandoni P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens* 2002; 20: 1589-96.
397. Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflexivity study. *J Hypertens* 2005; 23: 1203-9. CT.
398. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1: 387-97. RV.
399. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Hirota N, Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; 16: 959-65. OS.
400. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922-6. RT.
401. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 439-44. RT.
402. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1050-5. RT.
403. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown

- MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214-9. RT.
404. Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007; 49: 389-400. RV.
405. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C, PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112: 1644-50. CT.
406. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24: 1907-14. MA.
407. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998; 352: 1347-51. RT.
408. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005; 18: 1052-9. RT.
409. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990; 15: 361-9. RT.
410. McCorvey E Jr, Wright JT Jr, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin Pharm* 1993; 12: 300-5. RT.
411. Leonetti G, Salvetti A. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 3): S73-S77. RT.
412. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 411-5. CT.
413. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 863-8. RT.
414. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312: 801-5. CT.
415. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-33. MA.
416. De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, Brenner BM, Cooper ME. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006; 367: 899-900.
417. Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitors. *Lancet* 2006; 367: 900.
418. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099-110. RV.
419. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 239-53. RT.
420. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension, antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (Suppl 1): S1-290. GL.
421. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426-39. CT.
422. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54-B64. RT.
423. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1241-8. RT.
424. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Peticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G, REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-46. RT.
425. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, De-ferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Scherthaner G, Spitalewitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3027-37. CT.
426. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-52. MA.
427. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998; 317: 703-13. RT.
428. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9. RT.
429. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-29. OS.
430. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate risk of terminal renal

- failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-63. RT.
431. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 936-42. RT.
432. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51. RT.
433. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM, Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in albuminuria regression: PREMIER*. *Hypertension* 2003; 41: 1063-71. RT.
434. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62. RT.
435. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8. RT.
436. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 536-42. RT.
437. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 511-9. RT.
438. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-46. CT.
439. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1): S42-S49. RT.
440. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006; 29: 595-600. CT.
441. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8. RT.
442. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D, Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Mircardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23: 2055-61. RT.
443. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021-6. RT.
444. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 259-66. RT.
445. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-22. RT.
446. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24. RT.
447. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 597-601. RT.
448. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4. RT.
449. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28: 273-7. RT.
450. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8-20. MA.
451. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190-8. RT.
452. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3038-45. RT.
453. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 1268-73. OS.
454. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44. CT.

455. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10. RV.
456. Norris K, Bougoinne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J, AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 739-51. RT.
457. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-74. RT.
458. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-8. MA.
459. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35. CT.
460. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7. MA.
461. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E, Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 705-8. RT.
462. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BH, Zinman B, HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882-5. RT.
463. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66. RT.
464. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-62. RT.
465. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease. Writing Group I: Epidemiology. *Circulation* 2002; 105: 132-7. RV.
466. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130-4. OS.
467. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ* 2003; 326: 681. OS.
468. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Intervention Trial Research Group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003; 26: 848-54. CT.
469. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-9. OS.
470. Almgren T, Willemssen O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens* 2007, in press. OS.
471. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-98. MA.
472. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005; 96: 39F-44F. RT.
473. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-7. OS.
474. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-9. MA.
475. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 60: 228-34. OS.
476. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA, Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97. RT.
477. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51. CT.
478. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L, INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 547-51. OS.
479. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003; 21: 1635-40. OS.
480. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, MacMahon S, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201-8. OS.
481. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, Waeber B, Wedel H, HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21: 797-804. CT.
482. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7. MA.
483. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender,

- and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-38. MA.
484. Sega R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997; 30: 1-6. OS.
485. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004; 22: 435-45. MA.
486. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884-93. OS.
487. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP, IN-DANA Project Steering Committee. INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136: 438-48. MA.
488. Samuelsson OG, Wilhelmssen LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 1990; 8: 547-55. OS.
489. Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens* 1987; 5: 489-98. OS.
490. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nissinen A, O'Malley K. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *BMJ* 1989; 298: 1552-6. CT.
491. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 621-7. MA.
492. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-4. RV.
493. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM. INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431-6. RT.
494. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl 3): S33-S40. RV.
495. Schulzer M, Mancini GB. "Unqualified success" and "unmitigated failure": number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 704-12. RV.
496. Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; 14: 809-11. RV.
497. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 819-25. OS.
498. Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens* 2003; 21: 2207-9. RV.
499. Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J Clin Hypertens* 2005; 7: 324-6. RV.
500. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Bayer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24: 215-33. MA.
501. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880-3.
502. GropPELLI A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10: 495-9.
503. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90: 248-53.
504. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98: 528-34.
505. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974; 87: 558-64.
506. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1209-15. OS.
507. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991; 265: 2226-8. OS.
508. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000; 5: 271-4.
509. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking physical fitness pulmonary function. *J Hypertens* 1997; 15: 245-9. OS.
510. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37: 187-93. OS.
511. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5: 71-7. RV.
512. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-11. OS.
513. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; 313: 1511-4. OS.
514. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1406-16.
515. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160: 939-44. MA.
516. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson AN, Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83: 1194-201. OS.

517. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-42. MA.
518. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Peruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 946-55. RT.
519. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1561-8. RT.
520. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315: 973-80. RV.
521. Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, Muti P, Giovino GA, Hyland A, Trevisan M. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995-2001. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1961-7. OS.
522. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523-8. MA.
523. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006; 14: 101-32. RV.
524. Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2: 159-70. RV.
525. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27: 1033-9. OS.
526. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1: 647-51. RT.
527. Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (Suppl 5): S42-S45. RV.
528. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition, the prevention of chronic disease. Executive Summary. [www.who.int](http://www.who.int) RV
529. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl 2): S643-S651. MA.
530. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279: 1383-91. MA.
531. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42: 1093-9. RV.
532. Robertson JI. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract* 2003; 9: 1-22. RV.
533. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet a crossover study. *Clin Exp Hypertens* 1989; A11: 1011-24.
534. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001; 38: 321-5. OS.
535. Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Quarti Trevano F, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002; 106: 1957-61.
536. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 802-7.
537. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47: 296-308. GL.
538. Otten J, Pitzel Helliwig J, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: National Academies Press, 2006. RV.
539. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10. RT.
540. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523-33. MA.
541. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493-9. MA.
542. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1429-38. MA.
543. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 785-96. RV.
544. He J, Streiffer RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2004; 22: 73-80. RT.
545. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; 12: 84-92. MA.
546. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 691-6. MA.
547. Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr* 2004; 92: 335-40. OS.
548. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004; 292: 2482-90. OS.
549. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *BMJ* 1986; 293: 1468-71. RT.
550. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32: 710-7. OS.
551. Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Witt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996; 28: 37-41. OS.
552. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 347-62. OS.
553. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878-84. MA.

554. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, Mattfeldt-Beman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993; 153: 849-58. CT.
555. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J, Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1-11. RT.
556. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81-8. OS.
557. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-67. RT.
558. Langford HG, Blaurock MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S, Pressel S, Babcock C, Abernethy JD. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985; 253: 657-64. RT.
559. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279: 839-46. RT.
560. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328: 533-7. OS.
561. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 667-75. OS.
562. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (Suppl): S484-S492. OS.
563. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23: 251-9. MA.
564. Jennings GL. Exercise, blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15: 567-9. RV.
565. Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society-exercise for fun or profit? *Chest* 2005; 127: 1072-3. GL.
566. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L. European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 326-31. GL.
567. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-36. MA.
568. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250-4. RV.
569. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S, LIFE Study Group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-86. RT.
570. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girerd X, Jamerson K, Larochelle P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A, VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1405-12. RT.
571. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure. Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press. RT.
572. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397-403. RT.
573. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 2000; 160: 825-31. CT.
574. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, eds. *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone, 2002: 401-10. RV.
575. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 747-50. RV.
576. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-75. RT.
577. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006; 69: 1503-6. RV.
578. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217-26. RT.
579. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49: 276-84. RT.
580. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-8. RT.
581. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garredts IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46: 569-76.
582. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the

- risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098-104. OS.
583. Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancina G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14: 196-209. RV.
584. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with anti-hypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 973-85. RV.
585. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancina G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1685-91.
586. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on anti-hypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000; 18: 1691-9. OS.
587. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427. MA.
588. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995; 8: 189-92. RT.
589. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 241-7. RV.
590. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353: 2008-13. OS.
591. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; 123: 481-7. OS.
592. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106-11. OS.
593. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965; 273: 1135-43. RV.
594. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE, inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20: 125-30. RT.
595. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71. RT.
596. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancina G. Radial, carotid, aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1275-82. OS.
597. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjath G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. (abstr) *J Clin Hypertens* 2006; 8 (Suppl A): A72. MA.
598. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlof B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 793-801. RT.
599. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793-6. MA.
600. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21: 2409-17. RT.
601. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903-7. MA.
602. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H, LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-8. CT.
603. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A. Study on Cognition, Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1175-80. CT.
604. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; 87: 631-6. RV.
605. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20: 1297-302. OS.
606. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2004-9. OS.
607. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007, in press. OS.
608. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285: 685-8. OS.
609. Mancina G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1): S17-S25. RV.
610. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96. RT.
611. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala

- B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J, HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 699-701. RT.
612. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005; 14: 31-7. CT.
613. Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, Mancia G, Neal B, Whitworth J, Zanchetti A, International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21: 665-72. GL.
614. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P, Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703. RT.
615. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23: 455-8. RT.
616. Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, Bulpitt C, Drummond A, Jagger C, Knight J, Markus H, Beevers G, Dewey M, Lees K, Moore A, Paul S, The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23: 649-55. RT.
617. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Launer LJ, Hofman A, CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004; 44: 625-30. OS.
618. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 1126-9. OS.
619. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22. OS.
620. Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, Gomez-Angelats E, Urbano-Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 519-24. OS.
621. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-99. RV.
622. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Suppl 1): S3-S10. RV.
623. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007; 25: 307-13. OS.
624. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 951-8. OS.
625. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693-704. MA.
626. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
627. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N. OS.
628. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1638-45. RV.
629. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752-9. OS.
630. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-39. MA.
631. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1: 33-42.
632. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 794-8. OS.
633. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006; 24: 413-22. OS.
634. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-15. OS.
635. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987; 59: 91G-94G. RV.
636. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siamopoulos KC, Storset O. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 2163-8. CT.
637. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997; 15: 1063-8. OS.
638. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94: 483-9. OS.
639. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Malignant hypertension in young women is related to previous hypertension in pregnancy, not oral contraception. *QJM* 1997; 90: 571-5. OS.
640. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (Pt 2): II11-II15. RV.
641. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, Ogawa H, Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 914-9. OS.
642. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin

- activity, concentration and substrate. *Clin Sci* 1969; 36: 67-76. OS.
643. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancina G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1925-9.
644. Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999; 33: 90-5.
645. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *BMJ* 1968; 2: 193-9. OS.
646. Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968; 2: 199-205. OS.
647. Masi AT, Dudgeat M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970; 72: 111-21. RV.
648. Han WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164: 741-7. MA.
649. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006; 73: 179-88. MA.
650. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965-76. OS.
651. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004; 69: 89-97. RV.
652. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena GM, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005; 23: 2269-76. OS.
653. Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 39-45. OS.
654. Grobbee DE, Van Hemert AM, Vanderbroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens* 1988; 6 (Suppl): S614-S616. OS.
655. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 507-14. OS.
656. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996; 14: 729-36. OS.
657. Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids arterial blood pressure body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Goteborg Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980; 40: 629-36. OS.
658. Torng PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, Lee YT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002; 161: 409-15. OS.
659. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208. RT.
660. Grodstein F, Manson JE, Sampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses health study, a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1-8. OS.
661. Falkenborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1201-9. OS.
662. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch Intern Med* 1993; 153: 73-9. OS.
663. Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001; 135: 229-38. OS.
664. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13. RT.
665. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kopperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group of Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33. RT.
666. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004143. DOI 10.1002/1465868. CD004143.pub2. MA.
667. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005. GL.
668. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689-712. GL.
669. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of  $\geq 15$  mmHg to a level .90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787-92. GL.
670. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P, Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: Blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001; 6: 355-70. GL.
671. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997; 349: 7-10. OS.
672. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 521-6. OS.
673. Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Beevers DG, Luesley DM. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *BMJ* 1990; 301: 1198.
674. Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV

- as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996; 347: 139-42. OS.
675. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 131-5.
676. Task Force Members, Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, Garcia MAA, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Dargie H, Deckers J, Flather M, Hradec J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe HJ, Dean V, Pourmeyrol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81. GL.
677. Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157: 907-19. GL.
678. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000. MA.
679. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials offish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382-95. RT.
680. Knight M, Duley L, Henderson-Smith DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000. MA.
681. Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 227-37. RV.
682. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 960-7. RT.
683. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 718-22. RT.
684. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355: 81-2. RV.
685. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87-92. MA.
686. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1332-6. GL.
687. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005; 11: 749-57. RV.
688. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 541-7. OS.
689. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90. RT.
690. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1233-8. OS.
691. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003; 326: 845-51. OS.
692. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16. OS.
693. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. 4S Group the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-41. OS.
694. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112: 666-73. OS.
695. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-7. OS.
696. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2013-8. OS.
697. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257: 503-13. OS.
698. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005; 257: 454-60. OS.
699. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22: 1991-8. OS.
700. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1978-82. OS.
701. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002; 20: 323-31. OS.
702. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; 47: 881-6. OS.
703. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005; 23: 875-82. OS.
704. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44: 1232-8. OS.
705. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23: 1589-95. OS.
706. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12. RV.
707. Nesto R. C-reactive protein its role in inflammation Type 2 diabetes cardiovascular disease the effects of insulin-sensi-

- tizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; 21: 810-7. RV.
708. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 27: 909-20. RV.
709. Clinical guidelines on the identification evaluation treatment of overweight obesity in adults-the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 2 (Suppl 6): 51S-209S. GL.
710. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-99. GL.
711. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise Rehabilitation Prevention; American Heart Association Council on Nutrition Physical Activity Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)). *Circulation* 2003; 107: 3109-16. GL.
712. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403. RT.
713. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50. RT.
714. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S, Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 611-9. RT.
715. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2: 275-80. RV.
716. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1258-65. RV.
717. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13. RT.
718. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821-6. MA.
719. Rocchini AP. Obesity hypertension salt sensitivity insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 287-94. RV.
720. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J, STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-7.
721. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics potassium the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219-24. MA.
722. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005061. RV.
723. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253-61. RV.
724. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; 109: 2054-7.
725. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR, DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105. RT.
726. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Morkan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglit Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89. RT.
727. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006; 15: 135-50. RV.
728. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97. RT.
729. Despres JP, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-34. RT.
730. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761-75. RT.
731. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1160-72. RT.
732. ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints outcomes. December 2005: <http://clinicaltrials.gov/>. RT.

733. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919-28. RT.
734. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (Suppl): 222S-225S. RV.
735. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063-70. OS.
736. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-7. OS.
737. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancina G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 201-14. RV.
738. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7: 435-40. RV.
739. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 205-8. RV.
740. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9 (Suppl 1): 19-24. RV.
741. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 481-7. RT.
742. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25: 891-4. OS.
743. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004; 22: 2217-26. OS.
744. de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoer J, Schmidli, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. (abstr) *J Hypertens* 2006; 24 (Suppl 4): S300.
745. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD, ed. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications, 1994: 1233-48. RV.
746. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1273-6. OS.
747. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994; 12: 1297-305. OS.
748. Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964; 62: 497-515. OS.
749. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *QJM* 1958; 27: 117-54. OS.
750. Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, Robertson JWK. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985; 3 (Suppl 3): 405-7. OS.
751. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 915-24. OS.
752. Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005; 96: 34F-38F. RV.
753. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8: 390-6. RV.
754. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2307-13. MA.
755. Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 107-15. RV.
756. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22. RT.
757. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG, PROSPER Study Group. PROSPER: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30. RT.
758. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59. RT.
759. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007. RT.
760. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003; 361: 1149-58. RT.
761. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 277-85. RV.
762. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism pharmacokinetics drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 467-94. RV.
763. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86. MA.
764. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2301-7. CT.
765. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ.

- Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-7. RT.
766. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304. RT.
767. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161-72. MA.
768. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419. RV.
769. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85: 265-71. MA.
770. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; 20: 1015-22. RT.
771. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34. OS.
772. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk factors 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44. OS.
773. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997; 40: 680-6. OS.
774. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-12. OS.
775. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53. RT.
776. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-94. RT.
777. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93. RT.
778. The Diabetes Control, Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86. RT.
779. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53. CT.
780. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-7. OS.
781. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 716-30. GL.
782. ADVANCE Trial Study Group. Rationale, design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering, intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl): S21-S28. RT.
783. Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL, eds. *Hypertension*. London: McGraw Hill International, 2001: 119-26. RV.
784. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria albuminuria risk assessment detection elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1004-10. GL.
785. Koler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia - a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40: 115-20. OS.
786. Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Black HR, Elliott WJ, eds. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier, 2007: 93-105. RV.
787. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-42. RV.
788. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Fliigel P, Hollstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra-extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50: 1288-92. OS.
789. Vasbinder BG, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelshoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 401-11. MA.
790. Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005; 23 (Suppl 3): S23-S29. RV.
791. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997; 75: 373-83. RV.
792. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998; 31: 823-9. RT.
793. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 329-35. OS.
794. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1007-14. OS.
795. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44-50. MA.
796. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP.

- Pheochromocytoma: presentation diagnosis treatment. *J Hypertens* 2006; 24: 2331-9. RV.
797. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 553-8. OS.
798. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology diagnosis treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 356-68. RV.
799. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004; 43: 907-10. RV.
800. Sjoberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1193-7. RV.
801. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 479-91. RV.
802. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004; 31: 45-60. RV.
803. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293-300. OS.
804. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after "nonselective" screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 2149-57. OS.
805. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vidt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983; 74: 641-51. RV.
806. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828-34. RV.
807. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004; 22: 863-9. RV.
808. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315-8. OS.
809. Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol* 1986; 113: 564-9. OS.
810. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 887-93. RV.
811. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526-33. OS.
812. Bravo EL. Secondary Hypertension: mineralocorticoid excess states. In: Black HR, Elliott WJ, eds. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier, 2007: 106-18. RV.
813. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007; 25: 25-35. RV.
814. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-17. RV.
815. Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3746-53. RV.
816. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334: 99-104. RV.
817. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-82. OS.
818. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1875-82. OS.
819. Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. In: Black HR, Elliott WJ, eds. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier, 2007: 134-43. RV.
820. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989; i: 399-402. RT.
821. Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005; 11 (Suppl 1): 34-6. OS.
822. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11-9. RV.
823. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence awareness treatment control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60-9. OS.
824. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003; 21: 1199-205. OS.
825. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005; 23: 1575-81. OS.