

Pressione arteriosa sistolica, diastolica e differenziale: implicazioni terapeutiche

Alessio Monterecci

U.O. Cardiologia 2 - S. Luca, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

Key words:
Blood pressure;
Therapy.

It is now universally accepted that antihypertensive therapy reduces cardiovascular morbidity and mortality both in young and older patients. The clinical relevance of the systolic, diastolic and pulse pressure as independent risk factors is well recognized.

The reduction of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients is the main therapeutic goal. There is substantial agreement on the treatment of individual risk factors and associated clinical conditions, but the best drug therapy for systolic and diastolic hypertension and/or high pulse pressure is still controversial.

The recommendations of the JNC VI are that diuretics or beta-blockers be used as first-step drug therapies. The WHO-ISH guidelines recognize calcium antagonists, ACE-inhibitors, alpha-blockers and angiotensin II receptor antagonists as first-step drug therapies together with diuretics and beta-blockers.

All these drugs have a similar hypotensive potential and reduce cardiovascular risk, but with noticeable differences in tolerability and side effects. It has long been demonstrated that diuretics and beta-blockers significantly reduce the cardiovascular risk, but their side effects can be relevant. ACE-inhibitors have proved to be efficacious in hypertensive patients with chronic heart failure and diabetes. Calcium antagonists are useful in the prevention of stroke but results in patients at high risk of coronary artery disease and heart failure are controversial. Alpha-blockers have proved to be unsafe in patients with heart failure but showed beneficial effects in young patients with diastolic hypertension. Angiotensin II receptor antagonists have proved to be safe and efficient but their advantages in comparison to other drugs need to be confirmed.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (4): 375-380)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 7 febbraio 2001; accettato il 12 febbraio 2001.

Per la corrispondenza:
Dr. Alessio Monterecci

U.O. Cardiologia 2 -
S. Luca
Azienda Ospedaliera
Careggi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail:
monterecci@interfree.it

Introduzione

L'ipertensione arteriosa è la patologia cardiovascolare più diffusa nel mondo occidentale ed è stato ormai ampiamente dimostrato come la terapia di questa affezione sia in grado di ridurre il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare sia nel soggetto giovane¹ come nell'anziano².

Si possono individuare quattro parametri pressori, correlati tra loro, che possono risultare alterati e che concorrono in maniera isolata o congiunta a sviluppare l'ipertensione arteriosa: 1) pressione arteriosa sistolica (PAS); 2) pressione arteriosa diastolica (PAD); 3) pressione arteriosa media (PAM); 4) pressione arteriosa differenziale o pressione pulsatoria (PP).

Questi quattro parametri pressori hanno tutti una loro importanza, ma il rischio relativo per la mortalità e morbilità cardiovascolare, e quindi la necessità di una terapia ipotensiva, varia sia in valore assoluto, sia in base alle caratteristiche dei singoli pazienti. La popolazione affetta da ipertensione arteriosa si può suddividere in due ampi,

seppur grossolani, gruppi: il primo, composto da soggetti più giovani (< 50 anni) più frequentemente maschi con ipertensione prevalentemente diastolica e con PP nei limiti ed il secondo, più numeroso, composto da individui più anziani (> 50 anni), più frequentemente di sesso femminile con ipertensione prevalentemente sistolica ed elevata PP. L'obiettivo terapeutico principale nel primo gruppo è quello di raggiungere valori di PAD < 90 mmHg, mentre per il secondo valori di PAS < 140 mmHg; l'insuccesso terapeutico o l'inadeguatezza del risultato è più frequente comunque nel secondo gruppo rispetto al primo³.

L'importanza della PAS come fattore di rischio a se stante è un'acquisizione relativamente recente, basti pensare che il risultato terapeutico ottimale nella maggior parte dei trial era considerato "solo" un abbassamento della PAD sotto i 90 mmHg e che storicamente l'aumento della PAS con l'età era spesso interpretato come dovuto ad un "innocente" aumento della rigidità arteriosa⁴. Anche le classificazioni dell'ipertensione arteriosa sino a pochi anni or sono

prende in considerazione solo la PAD omogeneizzando i valori della PAS e l'efficacia di molti nuovi farmaci ipotensivi era testata valutando soltanto il risultato nel ridurre la PAD.

Recentemente la PAS e la PP sono state nuovamente rivalutate come fattore di rischio indipendente per la patologia cardiovascolare, grazie anche alle rielaborazioni statistiche degli studi sull'ipertensione nell'anziano⁵⁻⁸.

Lo studio Framingham ha recentemente rivalutato il rischio ipertensione arteriosa e patologia cardiovascolare in relazione all'età⁹. Nel gruppo giovanile (< 50 anni) la PAD è risultata il parametro predittivo principale di cardiopatia ischemica, mentre nei soggetti più anziani il fattore predittivo principale diviene la PAS e la PP. Come se nei soggetti giovani fosse più importante il fattore resistenze vascolari e con l'età invece diventasse preminente la rigidità e la riduzione di compliance delle grandi arterie.

Mentre pochi studi hanno dimostrato una vera importanza, a se stante, per la PAM⁸⁻¹⁰, ormai c'è ampio consenso sugli altri parametri pressori (PAS, PAD e PP) come fattori di rischio indipendenti nelle varie classi di ipertesi e quindi gli sforzi terapeutici dovranno essere indirizzati in tal senso¹¹. Recentemente è stato discusso il ruolo della PAD nei casi di ipertensione arteriosa sistolica isolata dell'anziano, per un'apparente dimostrazione che una riduzione della PAD possa in questi soggetti peggiorarne la prognosi^{12,13}; tuttavia nessuno studio accenna alla frequente possibilità di insufficienza aortica silente in questo gruppo di pazienti.

Obiettivi terapeutici

L'obiettivo della terapia in tutti i pazienti ipertesi è comunque quello di ottenere la massima riduzione del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare. Ciò significa trattare tutti i fattori di rischio reversibili, così come riportare la pressione arteriosa a livelli normali o ottimali^{14,15}. Per raggiungere tale risultato si partiva dal presupposto, non provato, e recentemente contraddetto, che il beneficio ottenibile con la riduzione della pressione arteriosa fosse indipendente dal meccanismo attraverso il quale tale riduzione veniva raggiunta. Tutti i farmaci antipertensivi, oltre ad abbassare la pressione arteriosa, presentano altre azioni, alcune note, altre sconosciute, che potrebbero aumentare o annullare l'efficacia reale legata alla diminuzione della pressione stessa.

Le ultime linee guida WHO-ISH¹⁶ indicano chiaramente come l'aumento della PAD sia strettamente correlato ad un aumento del rischio relativo per patologia cerebrovascolare e per cardiopatia ischemica e come la terapia (riduzione media di 10-12 mmHg per la PAS e di 5-6 mmHg per la PAD) sia in grado di ridurre le morti per tali patologie, con una riduzione non significativa per le morti da altre cause.

Gli studi sui vari farmaci ipotensivi hanno dimostrato come l'efficacia delle varie classi farmacologiche

vari molto nei riguardi della PAS e PAD. Comunque l'efficacia di una classe farmacologica sui vari parametri pressori dipende da vari fattori, non solo emodinamici, come l'effetto sulla struttura vascolare, sulla compliance del letto arterioso e sulla funzione contrattile cardiaca.

Le attuali indicazioni terapeutiche di fronte ad un paziente iperteso sono tutte concordi nel valutare e trattare il rischio individuale, le condizioni cliniche associate ed i danni d'organo, mentre rimangono dei dubbi nella scelta del tipo di farmaci per controllare i diversi tipi di ipertensione arteriosa (aumento della PAS o della PAD o della PP).

I dati attualmente in nostro possesso non permettono di stabilire con assoluta certezza se una classe farmacologica rispetto ad un'altra abbia particolari vantaggi in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari. La diversità è legata prevalentemente alla diversa farmacodinamica, alla potenza ipotensiva, all'azione su altri fattori di rischio oltre che alla tollerabilità individuale.

Sulla scelta dei farmaci le linee guida americane sono sempre lievemente divergenti da quelle internazionali, anche se le differenze negli anni tendono a limitarsi sempre più.

Il JNC VI del 1997¹⁵ indica come farmaci di prima scelta nell'ipertensione arteriosa i diuretici ed i betabloccanti, mentre le linee guida WHO-ISH del 1999¹⁶ non fanno differenze concettuali tra le varie classi riportando le sei principali (calcioantagonisti, diuretici, betabloccanti, alfabloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II).

Le motivazioni statunitensi limitano la scelta sia per motivi economici sia perché solo i diuretici ed i betabloccanti sono le uniche classi farmacologiche testate in studi controllati su ampie casistiche sia per quanto concerne la morbidità che la mortalità. Le linee guida WHO-ISH lasciano ampia scelta al clinico partendo dal presupposto che il beneficio della terapia ipotensiva sia correlato alla riduzione della pressione arteriosa piuttosto che al tipo di farmaco utilizzato.

Ma a parità di riduzione della pressione arteriosa, possono differenti classi farmacologiche offrire particolari vantaggi in termini di protezione cardiovascolare? A questa domanda i dati attuali non permettono di stabilire con assoluta certezza se una classe o sottoclasse farmacologica abbia particolari vantaggi, anche se alcuni studi hanno dato (HOT, HOPE, in parte ALLHAT, Syst-Eur, STOP, CAPP, NORDIL, INSIGHT) ed altri stanno tentando di dare una risposta a questo quesito (Stop-Hypertension 2, ALLHAT, ANBP-2, SCOPE, SHELL, ELSA, CONVINCENCE, ASCOT, VALUE).

Indicazioni terapeutiche

Quindi una volta posta una diagnosi corretta di ipertensione, valutati i fattori di rischio, le condizioni clini-

che associate ed i danni d'organo andrà scelta la terapia tenendo conto del meccanismo d'azione e del conseguente effetto sistemico o locale; dell'efficacia assoluta e nel tempo, delle controindicazioni e precauzioni, della tollerabilità, del costo e del tipo di ipertensione su cui vogliamo agire (PAS, PAD, PP).

L'efficacia ipotensiva è, specie nei farmaci di ultima generazione, molto simile per le varie classi farmacologiche con importanti variazioni individuali. La tollerabilità è molto variabile con diversa incidenza di effetti collaterali, ma non esiste alcun farmaco privo di reazioni secondarie.

Diuretici. Utilizzati sin dagli anni '50. Numerosissimi trial con la casistica più ampia di pazienti sia testati vs placebo che verso altre classi farmacologiche. Varie sottoclassi (tiazidici, dell'ansa, risparmiatori di potassio). Lunga durata d'azione. Provata efficacia sia in acuto che in cronico. Provata efficacia sulla riduzione di mortalità e morbilità cardiovascolare. Basso costo. Ben tollerati a bassa dose con una delle percentuali più basse di eventi avversi. Gli effetti collaterali più frequenti sono ad alta dose (ipokaliemia, iperuricemia, disfunzione erettile, intolleranza glicidica, aritmie cardiache, dislipidemia, ecc.). Da segnalare un probabile aumento del rischio di carcinoma renale con diuretici ad alta dose¹⁷. Di prima scelta per le linee guida statunitensi¹⁵, di prima scelta nell'anziano, nell'ipertensione sistolica isolata, nell'osteoporosi¹⁸, nella razza nera¹⁹, nei pazienti con scompenso cardiaco, verosimilmente nei pazienti con aumentata PP^{7,20,21} e nei pazienti con bassa renina²². Associabili a tutte le altre classi senza particolari problemi con una riserva minima per l'associazione con calcioantagonisti che non avrebbe un effetto additivo essendo i calcioantagonisti dotati di una certa attività natriuretica intrinseca. Numero di pazienti da trattare con diuretici tiazidici a bassa dose per evitare un evento 18²⁰.

Betabloccanti. Disponibili dalla metà degli anni '60. Moltissimi studi controllati. Varie sottoclassi (lipofili, idrofili, cardioselettivi, con attività simpaticomimetica, vasodilatanti, alfa e betabloccanti, ecc.). I trial più numerosi sono stati eseguiti con i betabloccanti più vecchi. Lunga durata d'azione, lievemente meno efficaci nel prevenire mortalità e morbilità cardiovascolare dei diuretici^{20,21}, sono paragonabili a questi ultimi nel prevenire gli eventi cerebrovascolari dell'anziano²³. Di prima scelta per le linee guida statunitensi¹⁵, nella cardiopatia ischemica (controllo dei sintomi), nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico, con tachiaritmia, con cefalea, con tremore, con distiroidismo²⁴, con aneurisma dell'aorta addominale e negli anziani seppur con qualche riserva^{7,17}. Significativi effetti collaterali come insonnia, depressione, disfunzione erettile, dislipidemia e controindicazioni nei pazienti asmatici, diabetici insulino-dipendenti, con arteriopatia periferica. Costo medio-basso. Numero di

pazienti da trattare con betabloccanti per evitare un evento 142²⁰.

Calcioantagonisti. Disponibili dalla fine degli anni '70. Varie sottoclassi (diidropiridinici, difenilalchilaminici, benzodiazepinici). A brevissima, breve e lunga durata d'azione. Efficaci in monosomministrazione sia in acuto che in cronico. Di prima scelta per le linee guida WHO-ISH¹⁶, molto efficaci negli anziani e nei soggetti di razza nera¹⁹, provata efficacia nella riduzione dello stroke, in alcuni studi sovrapponibili ai betabloccanti, e nell'ipertensione sistolica isolata²⁵. La nifedipina ha ritardato l'intervento di sostituzione valvolare nell'insufficienza aortica²⁶. Recentemente è stata pubblicata una metanalisi di 9 studi che testavano calcioantagonisti a lunga durata d'azione con altri ipotensivi ed i risultati indicherebbero un aumentato rischio di infarto miocardico acuto e scompenso cardiaco nel gruppo in terapia con calcioantagonisti con effetti apparentemente favorevoli per quanto riguarda la protezione dello stroke²⁷. Effetti collaterali significativi (edemi periferici, stipsi, flush, cefalea). Costo medio-alto. Numero di pazienti da trattare con calcioantagonisti per evitare un evento 42²⁰.

ACE-inibitori. Disponibili dalla fine degli anni '70. Le sottoclassi sono più teoriche che pratiche. Efficaci in acuto e cronico, in maniera inferiore nei soggetti di razza nera e negli anziani. Dimostrata efficacia nella riduzione di mortalità e morbilità nei pazienti affetti da scompenso e diabete. Studi meno numerosi nell'ipertensione arteriosa non complicata. Effetti collaterali significativi (tosse, angioedema, disgeusia), controindicati in gravidanza. Di prima scelta per le linee guida WHO-ISH¹⁶, nei soggetti di razza caucasica, di mezza età, nei diabetici²⁸, nei soggetti ad elevata renina, nello scompenso cardiaco anche subclinico, nel postinfarto e nella disfunzione ventricolare sinistra²⁹. Costo medio.

Alfabloccanti. Disponibili dalla fine degli anni '70. Efficaci in acuto e cronico. Più efficaci nel ridurre la PAD rispetto alla PAS. Effetti collaterali non molto frequenti (ipotensione ortostatica, vertigine, incontinenza nelle donne). Effetti favorevoli su lipidi plasmatici e glicemia. Di prima scelta per le linee guida WHO-ISH¹⁶, nel maschio con ipertrofia prostatica³⁰ ed ipertensione arteriosa prevalentemente diastolica. Costo medio. Da segnalare però che un braccio di un recente studio³¹, pubblicato dopo le linee guida WHO-ISH, confrontando doxazosina vs clortalidone ha documentato, come endpoint secondario, un 25% di eventi cardiovascolari in più nei pazienti che assumevano la doxazosina, per la maggior parte imputabile ad una probabilità doppia di andare incontro a scompenso cardiaco, rispetto ai pazienti trattati con clortalidone. Non è stata però registrata alcuna variazione significativa della mortalità cardiovascolare e globale. In attesa di ulteriori dati e, memori di altri studi, in seguito contraddetti³², gli alfa-

bloccanti andrebbero al momento riservati a pazienti ipertesi con sintomi da ipertrofia prostatica o con sindrome dismetabolica e controindicati nei pazienti con scompenso cardiaco anche latente.

Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II. Ultima classe di ipotensivi introdotta in terapia alla fine degli anni '90. Efficaci in cronico, in maniera inferiore in acuto. Effetti collaterali scarsi, ben tollerati. Efficaci nello scompenso, nell'iperuricemia (losartan), nel diabete, utilizzabili nell'insufficienza renale. Di prima scelta per le linee guida WHO-ISH. Trial in corso sulla riduzione di morbilità e mortalità. Costo elevato.

Ipotensivi ad effetto centrale. Disponibili dagli anni '60. Varie sottoclassi (clonidina ed alfametildopa). Farmaci non di prima scelta. Effetti collaterali significativi. Vie di somministrazione alternative (transdermica per la clonidina). Utilizzabili in particolari gruppi di ipertesi o in associazione agli altri farmaci (gravidanza, gravi nefropatie, insonnia, attacchi di panico, cefalea). Non facilmente associabili. Costo medio-basso.

Conclusioni

In conclusione in questi ultimi anni curare l'ipertensione arteriosa è divenuto più facile. Tutte le classi farmacologiche hanno dimostrato una netta superiorità rispetto al placebo nel ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolare. Abbiamo farmaci sempre più potenti, meglio tollerati, più comodi sia come via di somministrazione sia come modalità e frequenza di assunzione; tuttavia ci sono anche più dubbi, perché non serve solo ridurre la pressione arteriosa, ma anche diminuire il rischio cardiovascolare globale, bisogna valutare quale sia la pressione più pericolosa (PAD, PAS, PP), va scelto il farmaco "giusto" per il singolo paziente, bisogna decidere quale livello pressorio raggiungere e quando iniziare il trattamento. Per ora possiamo solo consigliare di trattare sempre l'ipertensione arteriosa se associata a danni d'organo e patologie correlate; di trattare lo stadio OMS II e III; trattare lo stadio I associato a fattori di rischio, dopo l'insuccesso della terapia non farmacologica. Per quanto riguarda le forme borderline, sia sistoliche che diastoliche, numericamente molto importanti, andranno tenuti in considerazione due parametri aggiuntivi, l'età e la PP, che sinora non sempre veniva considerata. Mentre in un anziano con PAS borderline ed elevata PP (> 80 mmHg) vi è un'indicazione ad iniziare la terapia, tentando di ridurre solo la PAS, se la PP risulta nei limiti possiamo ancora aspettare. Qualora la PAS sia normale e la PAD borderline possiamo essere invece più "attendisti". Nel valutare il risultato della terapia, andrà tenuto in particolare considerazione il livello pressorio raggiunto sia di PAS che di PAD. Per ora abbiamo delle indicazioni sulle soglie da raggiungere solo per i soggetti di mezza età¹¹ e dei dati an-

cora un po' lacunosi per l'anziano¹². Il beneficio globale della terapia ipotensiva nella pratica quotidiana è comunque probabilmente maggiore di quello evidenziabile nei trial clinici ed una terapia condotta in maniera più efficace e rigorosa nei soggetti ad alto rischio porterebbe senz'altro ulteriori benefici³³. Infatti per quanto riguarda la terapia dell'ipertensione arteriosa rimane l'annoso problema che non tutti i pazienti ipertesi sanno di esserlo e che molti pazienti con ipertensione correttamente diagnosticata sono trattati in maniera inadeguata e solo una piccola percentuale di questi (20-30%) raggiunge i livelli ottimali di controllo pressorio³⁴. Ed è forse su questi numeri che si dovrà giocare la sfida dei prossimi anni oltre che sulla scelta dell'antipertensivo ottimale per il singolo paziente.

Fotografando la realtà italiana del 1999 e stilando la graduatoria degli ipotensivi più utilizzati troviamo però dei risultati abbastanza sconcertanti rispetto alle indicazioni emanate dalle linee guida e dalle più recenti metanalisi sopra riportate. Infatti nella classifica delle vendite al primo posto troviamo gli ACE-inibitori (da soli ed in associazione ai diuretici) con il 50% del mercato, seguiti dai calcioantagonisti con il 26%, al terzo posto troviamo gli antagonisti dell'angiotensina II con l'11%, al quarto i betabloccanti con il 6%, al quinto gli alfabloccanti con il 5% ed ultimi i diuretici da soli con un 2% delle vendite³⁵; questi dati dovrebbero senz'altro farci riflettere.

Riassunto

È ormai ampiamente dimostrato come la terapia dell'ipertensione arteriosa sia in grado di ridurre il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare sia nel soggetto giovane che nell'anziano. In letteratura c'è ampio consenso sull'importanza singola e combinata della pressione arteriosa sistolica, diastolica e pulsatoria o differenziale come fattori di rischio cardiovascolare indipendenti.

L'obiettivo terapeutico nei pazienti ipertesi è quello di ottenere la massima riduzione del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Ciò implica il trattamento ottimale della pressione arteriosa e la riduzione degli eventuali fattori di rischio aggiuntivi. Mentre c'è ampia concordanza nel trattare il rischio individuale e le eventuali condizioni cliniche associate, rimangono ancora dubbi sulla classe farmacologica da scegliere per trattare l'ipertensione arteriosa diastolica, sistolica, l'alta differenziale o combinazioni di queste forme.

Il JNC VI indica come farmaci di prima scelta i betabloccanti ed i diuretici, che figurano comunque anche nelle linee guida WHO-ISH in prima linea insieme però ai calcioantagonisti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II ed alfabloccanti. L'efficacia ipotensiva è sovrapponibile per le varie classi con variazioni individuali, mentre è molto diversa la tollerabilità e di conseguenza la compliance farmacologica.

Tutte le classi farmacologiche hanno ampiamente dimostrato la loro efficacia nel ridurre il rischio cardiovascolare nell'ipertensione quando paragonati al placebo. Nei confronti tra le varie classi farmacologiche sussistono invece delle importanti differenze. I diuretici ed i betabloccanti seppur gravati da effetti collaterali si sono sempre dimostrati efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare oltre che le varie forme di ipertensione arteriosa. Gli ACE-inibitori hanno ampiamente documentato la loro efficacia in pazienti complicati da scompenso cardiaco e diabete. I calcioantagonisti si sono dimostrati utili nella prevenzione dello stroke con risultati contrastanti per la cardiopatia ischemica. Gli alfabloccanti hanno dato risultati negativi nei pazienti con scompenso cardiaco, mentre risultano efficaci specie nelle ipertensioni prevalentemente diastoliche del giovane. Gli antagonisti dell'angiotensina II risultano efficaci e ben tollerati, ma mancano ancora dati sufficientemente validati nei confronti delle altre classi farmacologiche.

Parole chiave: Pressione arteriosa; Terapia.

Bibliografia

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary artery disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
2. Insua JT, Sacks HS, Lau TS, Reitman D, Pagano D, Chalmers TC. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 355-62.
3. Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999; 340: 1221-7.
4. Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J* 1999; 138: 205-10.
5. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
6. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
7. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17: 1065-72.
8. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 130-8.
9. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 5): S29-S36.
10. Blacher J, Staessen JA, Gired X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-9.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
12. 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.
13. Smulyan H, Safar ME. The diastolic blood pressure in systolic hypertension. *Ann Intern Med* 2000; 132: 233-7.
14. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary artery disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
15. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
16. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
17. Messerli FH, Grossman E. Beta-blockers and diuretics: to use or not to use. *Am J Hypertens* 1999; 12: 157S-163S.
18. Morton DJ, Barret-Connor EL, Edelstein SL. Thiazides and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1107-15.
19. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-21.
20. Wright JM, Lee CA, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug? *Can Med Assoc J* 1999; 161: 25-32.
21. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
22. Niarchos AP, Weinstein DL, Laragh JH. Comparison of the effects of diuretic therapy and low sodium intake in isolated systolic hypertension. *Am J Med* 1984; 77: 1061-8.
23. Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000028.
24. Ko GTC, Chow CC, Sandreson JE, et al. Should beta-blocking agents be used in thyrotoxic heart disease? *Med J Aust* 1995; 162: 426-7.
25. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol* 1998; 82: 20R-22R.
26. Levine HJ, Gaasch WH. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1083-91.
27. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-54.
28. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
29. Cleland GJF, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 41-51.
30. Major cardiovascular events in hypertensive patients ran-

- domised to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
31. Psaty BM, Guralnik JM, Corti MC, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
 32. Lepor H, Kaplan SA, Klimberg I, Mobley DF. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. *J Urol* 1997; 157: 524-30.
 33. Mancia G, Giannattasio G, Grassi G. Current antihypertensive treatment: can we do better? *Am J Hypertens* 1999; 12: 131S-138S.
 34. Black HR. Blood pressure control. (abstr) *Am J Med* 1996; 101: 50S-55S.
 35. Il mercato degli antiipertensivi in Italia nel biennio 1998-1999. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* marzo aprile 2000; 2: 15.