

Società Europea di Ipertensione Arteriosa e Società Europea di Cardiologia

Authors/Task Force Members: Giuseppe Mancia (Chairperson) (Italia)*, Robert Fagard (Chairperson) (Belgio)*, Krzysztof Narkiewicz (Section co-ordinator) (Polonia), Josep Redon (Section coordinator) (Spagna), Alberto Zanchetti (Section co-ordinator)(Italia), Michael Böhm (Germania), Thierry Christiaens (Belgio), Renata Cifkova (Repubblica Ceca), Guy De Backer (Belgio), Anna Dominiczak (UK), Maurizio Galderisi (Italia), Diederick E. Grobbee (Olanda), Tiny Jaarsma(Svezia), Paulus Kirchhof (Germania/UK), Sverre E. Kjeldsen (Norvegia), Stéphane Laurent (Francia), Athanasios J. Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Svezia), Luis Miguel Ruilope (Spagna), Roland E. Schmieder (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Peter Sleight (UK), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Svizzera), Faiez Zannad (Francia)

ESH Scientific Council: Josep Redon (President) (Spagna), Anna Dominiczak (UK), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Peter M. Nilsson (Svezia), Michel Burnier (Svizzera), Margus Viigimaa (Estonia), Ettore Ambrosioni (Italia), Mark Caulfield (UK), Antonio Coca (Spagna), Michael Hecht Olsen (Danimarca), Roland E. Schmieder (Germania), Costas Tsioufis (Grecia), Philippe van de Borne (Belgio).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spagna), Stephan Achenbach (Germania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Hector Bueno (Spagna), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (UK), Cetin Erol (Turchia), Robert Fagard (Belgio), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israele), Arno W. Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania/UK), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh(Belgio), Patrizio Lancellotti (Belgio), Ales Linhart (Repubblica Ceca), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Norvegia), Juan Luis Tamargo (Spagna), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Belgio), Stephan Windecker (Svizzera).

*Corresponding authors: The two chairmen equally contributed to the document. Chairperson ESH: Professor Giuseppe Mancia, Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Via F. Sforza, 35, 20121 Milano, Italy. Tel:+39 039 233 3357, Fax:+39 039 322 274. Email:giuseppe.mancia@unimib.it. Chairperson ESC: Professor Robert Fagard, Hypertension & Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium. Tel:+32 16 348 707, Fax:+32 16 343 766, Email:robert.fagard@uzleuven.be These guidelines also appear in the Journal of Hypertension, doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc and in Blood Pressure, doi: 10.3109/08037051.2013.812549. With special thanks to Mrs Clara Sincich and Mrs Donatella Mihalich for their contribution. Other ESC entities having participated in the development of this document: ESC Associations: Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Heart Rhythm Association (EHRA) ESC Working Groups: Hypertension and the Heart, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy ESC Councils: Cardiovascular Primary Care, Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Cardiology Practice The content of these European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC. Disclaimer.The ESH/ESC

Guidelines represent the views of the ESH and ESC and were arrived at after careful consideration of the available evidence at the time they were written. Health professionals are encouraged to take them fully into account when exercising their clinical judgement. The guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patients, in consultation with that patient, and where appropriate and necessary the patient's guardian or carer. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription. &The European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) 2013. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eh151

Document Reviewers: Denis L. Clement (ESH Review Co-ordinator) (Belgium), Antonio Coca (ESH Review Co-ordinator) (Spain), Thierry C. Gillebert (ESC Review Co-ordinator) (Belgium), Michal Tendera (ESC Review Co-ordinator) (Poland), Enrico Agabiti Rosei (Italy), Ettore Ambrosioni (Italy), Stefan D. Anker (Germany), Johann Bauersachs (Germany), Jana Brguljan Hitij (Slovenia), Mark Caulfield (UK), Marc De Buyzere (Belgium), Sabina De Geest (Switzerland), Geneviève Anne Derumeaux (France), Serap Erdine (Turkey), Csaba Farsang (Hungary), Christian Funck-Brentano (France), Vjekoslav Gerc (Bosnia & Herzegovina), Giuseppe Germano (Italy), Stephan Gielen (Germany), Herman Haller (Germany), Arno W. Hoes (Netherlands), Jens Jordan (Germany), Thomas Kahan (Sweden), Michel Komajda (France), Dragan Lovic (Serbia), Heiko Mahrholdt (Germany), Michael Hecht Olsen (Denmark), Jan Ostergren (Sweden), Gianfranco Parati (Italy), Joep Perk (Sweden), Jorge Polonia (Portugal), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croatia), Lars Ryde'n (Sweden), Yuriy Sirenko (Ukraine), Alice Stanton (Ireland), Harry Struijker-Boudier (Netherlands), Costas Tsioufis (Greece), Philippe van de Borne (Belgium), Charalambos Vlachopoulos (Greece), Massimo Volpe (Italy), David A. Wood (UK).

The affiliations of the Task Force Members are listed in the Appendix. The disclosure forms of the authors and reviewers are available on the respective society websites <http://www.eshonline.org> and www.escardio.org/guidelines

[LINEE GUIDA 2013 PER IL MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA]

INDICE

Abbreviazioni ed acronimi.....	5
1 INTRODUZIONE.....	9
1.1 Scopi.....	9
1.2 Aspetti Nuovi	11
2 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.....	13
2.1 Interrelazione tra pressione arteriosa e danno cardiovascolare e renale.....	13
2.2 Definizione e Classificazione dell'Ipertensione Arteriosa.....	13
2.3 Prevalenza dell'Ipertensione Arteriosa.....	14
2.4 Ipertensione e rischio cardiovascolare totale.....	15
2.4.1 Valutazione del Rischio Cardiovascolare Totale.....	16
2.4.2 Limitazioni.....	20
2.4.3 Sommario delle raccomandazioni per la valutazione del rischio cardiovascolare totale.....	21
3 VALUTAZIONE DIAGNOSTICA.....	21
3.1 Misurazione della Pressione Arteriosa.....	22
3.1.1 La pressione arteriosa in ambiente medico (office or clinic blood pressure).....	22
3.1.2 La pressione arteriosa out-of-office.....	23
3.1.3 Ipertensione da camice bianco (white-coat hypertension) e Ipertensione mascherata (masked hypertension).....	29
3.1.4 Indicazioni cliniche per la misurazione della pressione arteriosa "out of office".....	32
3.1.5 La pressione arteriosa durante Stress.....	33
3.1.6 Pressione Arteriosa Centrale (central BP).....	35
3.2 Storia clinica.....	36
3.3 Esame obiettivo.....	37
3.4 Raccomandazioni per la misurazione della pressione arteriosa, l'anamnesi e l'esame obiettivo.....	39
3.5 Valutazione laboratoristica.....	40
3.6 Indagine Genetica.....	40
3.7 Danno d'Organo Asintomatico (asymptomatic OD).....	41
3.7.1 Cuore.....	41
3.7.2 Vasi Arteriosi.....	46
3.7.3 Rene.....	49
3.7.4 Fondo Oculare.....	50
3.7.5 Encefalo.....	51
3.7.6 Valore prognostico e limitazioni.....	52
3.7.7 Raccomandazioni per la ricerca del danno d'organo asintomatico, del coinvolgimento cardiaco e renale.....	53
3.8 Ricerca delle forme di ipertensione secondaria.....	53
4 APPROCCIO AL TRATTAMENTO.....	54
4.1 Benefici del trattamento: le evidenze scientifiche.....	54
4.2 Quando instaurare il trattamento farmacologico.....	55
4.2.1 Le raccomandazioni delle precedenti Linee Guida	55
4.2.2 Ipertensione di grado 2 e 3 ed ipertensione di grado 1 ad alto rischio	55
4.2.3 Ipertensione di Grado 1 a rischio basso-moderato.....	56
4.2.4 Ipertensione sistolica isolata nei giovani.....	57
4.2.5 Ipertensione arteriosa di grado 1 negli anziani.....	57
4.2.6 Pressione arteriosa normale-alta.....	58
4.2.7 Sintesi delle raccomandazioni per l'inizio del trattamento antiipertensivo.....	59
4.3 Obiettivi del trattamento antiipertensivo.....	60
4.3.1 Raccomandazioni presenti nelle precedenti Linee Guida.....	60
4.3.2 Pazienti Ipertesi a rischio basso-moderato.....	60
4.3.3 L'Ipertensione nel paziente anziano.....	60
4.3.4 Pazienti ad Alto Rischio.....	61

4.3.5 L'ipotesi "the lower the better" vs la curva a J.....	63
4.3.6 Valori pressori target in presenza di danno d'organo.....	65
4.3.7 Valori target della office BP e della out of office BP.....	66
4.3.8 Sintesi delle raccomandazioni sui target pressori da raggiungere nei pazienti ipertesi strategie terapeutiche.....	67
5 STRATEGIE TERAPEUTICHE.....	67
5.1 Modifiche dello stile di vita.....	67
5.1.1 Riduzione dell'apporto di sale.....	68
5.1.2 Moderato consumo di alcol.....	69
5.1.3 Altre modifiche del regime dietetico.....	70
5.1.4 Riduzione del Peso Corporeo	70
5.1.5 Attività Fisica.....	72
5.1.6 Fumo.....	72
5.1.7 Sintesi delle raccomandazioni sull'adozione di modifiche dello stile di vita.....	74
5.2 Terapia Farmacologica.....	75
5.2.1 Scelta del farmaco antipertensivo.....	75
5.2.2 Monoterapia e Terapia di Associazione	84
5.2.3 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche e sulla scelta dei farmaci.....	90
6 STRATEGIE TERAPEUTICHE IN SPECIFICHE CONDIZIONI.....	90
6.1 Ipertensione da camice bianco.....	90
6.2 Ipertensione mascherata.....	91
6.2.1 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche sull'ipertensione da camice bianco e sulla ipertensione mascherata.....	92
6.3 Ipertensione arteriosa negli anziani.....	92
6.3.1 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche nell'ipertensione negli anziani.....	94
6.4 L'ipertensione nei giovani adulti.....	94
6.5 L'ipertensione nelle Donne.....	95
6.5.1 Contraccettivi orali.....	96
6.5.2 Terapia ormonale sostitutiva.....	97
6.5.3 Gravidanza.....	98
6.5.4 Effetti cardiovascolari a lungo termine nell'ipertensione gestazionale.....	99
6.5.5 Sintesi delle raccomandazioni per il trattamento dell'ipertensione in donne ipertese.....	100
6.6 Diabete Mellito.....	101
6.6.1 Sintesi delle raccomandazioni sulla terapia antipertensiva nei pazienti diabetici.....	103
6.7 L'ipertensione nella Sindrome Metabolica.....	103
6.7.1 Sintesi delle raccomandazioni per il trattamento dei pazienti ipertesi con Sindrome Metabolica.....	104
6.8 Sindrome delle Apnee Ostruttive Notturne.....	105
6.9 Nefropatia diabetica e non diabetica.....	106
6.9.1 Sintesi delle raccomandazioni per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con nefropatia.....	108
6.9.2 Insufficienza Renale Cronica al V Stadio.....	108
6.10 Malattie Cerebrovascolari.....	109
6.10.1 Ictus acuto.....	109
6.10.2 Ictus pregresso o TIA.....	110
6.10.3 Alterazioni delle funzione cognitiva e lesioni della sostanza bianca encefalica.....	111
6.10.4 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche nei pazienti ipertesi con malattie cerebrovascolari.....	111
6.11 Cardiopatie.....	112
6.11.1 Cardiopatia ischemica.....	112
6.11.2 Insufficienza Cardiaca.....	113
6.11.3 Fibrillazione Atriale.....	114
6.11.4 Ipertrofia Ventricolare Sinistra (LVH).....	116
6.11.5 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche in pazienti ipertesi con malattia cardiaca.....	117

6.12 Aterosclerosi, arteriosclerosi, e arteriopatia periferica.....	118
6.12.1 Aterosclerosi carotidea.....	118
6.12.2 Aumentata rigidità arteriosa.....	119
6.12.3 Arteriopatia periferica.....	119
6.12.4 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche in pazienti ipertesi con aterosclerosi,arteriolosclerosi e arteriopatia periferica.....	120
6.13 Disfunzione sessuale.....	120
6.14 Ipertensione Resistente.....	121
6.14.1 Stimolazione dei barocettori carotidei.....	124
6.14.2 Denervazione dell'arteria renale.....	124
6.14.3 Altri approcci invasivi.....	125
6.14.4 Follow up nell'ipertensione resistente.....	126
6.14.5 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche nei pazienti con ipertensione resistente.....	127
6.15 Ipertensione Maligna.....	127
6.16 Urgenze ed Emergenze Ipertensive.....	128
6.17 Gestione perioperatoria dell'ipertensione.....	129
6.18 Ipertensione nefrovascolare.....	130
6.19 Iperaldosteronismo primario.....	131
7 IL TRATTAMENTO DEI FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI	132
7.1 Farmaci antilipidemici.....	132
7.2 Terapia antiaggregante.....	133
7.3 Trattamento dell'iperglicemia.....	134
7.4 Sintesi delle raccomandazioni per il trattamento dei fattori di rischio associati all'ipertensione.....	135
8 FOLLOW-UP.....	136
8.1 Follow-up dei pazienti ipertesi.....	136
8.2 Follow-up dei soggetti con pressione normale alta e con ipertensione da camice bianco.....	137
8.3 Pressione arteriosa elevata durante le visite di controllo.....	137
8.4 Ricerca continua del danno d'organo subclinico.....	138
8.5 E' possibile ridurre o la sospendere la terapia antipertensiva?.....	140
9 MIGLIORAMENTO DEL CONTROLLO PRESSORIO NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA.....	141
10 MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA.....	144
10.1 Approccio di squadra nella gestione dell'ipertensione arteriosa.....	145
10.2 Modalità di erogazione dell'assistenza.....	146
10.3 Il ruolo della informazione delle tecnologie della comunicazione.....	147
11 EVIDENZE CONTRASTANTI E NECESSITÀ DI FUTURI TRIAL.....	148
Appendice: task force members affiliations.....	150
Bibliografia.....	151

Abbreviazioni ed Acronimi

ABCD - Appropriate Blood pressure Control in Diabetes

ABI - ankle-brachial index

ABPM - ambulatory blood pressure monitoring

ACCESS - Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival

ACCOMPLISH - Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension

ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ACE - angiotensin-converting enzyme

ACTIVE I - Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events

ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation

AHEAD - Action for HEALth in Diabetes

ALLHAT - Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart ATtack

ALTITUDE - ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints

ANTIPAF - ANgioTensin II Antagonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation

APOLLO - A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major cardiovascular Events in Elderly People

ARB - angiotensin receptor blocker

ARIC - Atherosclerosis Risk In Communities

ARR - aldosterone renin ratio

ASCOT - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

ASCOT-LLA - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial— Lipid Lowering Arm

ASTRAL - Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions

A-V - atrioventricular

BB - beta-blocker

BMI - body mass index

BP - blood pressure

BSA - body surface area

CA - calcium antagonist

CABG - coronary artery bypass graft

CAPPP - CAPtopril Prevention Project

CAPRAF - CAndesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation

CHD - coronary heart disease

CHHIPS - Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke

CKD - chronic kidney disease

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease—EPIdemiology collaboration
CONVINCE - Controlled ONset Verapamil INvestigation of CV Endpoints
CT - computed tomography
CV - cardiovascular
CVD - cardiovascular disease
D - diuretic
DASH - Dietary Approaches to Stop Hypertension
DBP - diastolic blood pressure
DCCT - Diabetes Control and Complications Study
DIRECT - DIabetic RETinopathy Candesartan Trials
DM - diabetes mellitus
DPP-4 - dipeptidyl peptidase 4
EAS - European Atherosclerosis Society
EASD - European Association for the Study of Diabetes
ECG - electrocardiogram
EF - ejection fraction
eGFR - estimated glomerular filtration rate
ELSA - European Lacidipine Study on Atherosclerosis
ESC - European Society of Cardiology
ESH - European Society of Hypertension
ESRD - end-stage renal disease
EXPLOR - Amlodipine–Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine–Atenolol Combination
FDA U.S. - Food and Drug Administration
FEVER - Felodipine EEvent Reduction study
GISSI-AF - Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation
HbA_{1c} - glycated haemoglobin
HBPM - home blood pressure monitoring
HOPE - Heart Outcomes Prevention Evaluation
HOT - Hypertension Optimal Treatment
HRT - hormone replacement therapy
HT - hypertension
HYVET - HYpertension in the Very Elderly Trial
IMT - intima-media thickness
I-PRESERVE - Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function
INTERHEART - Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction in 52 Countries

INVEST - International Verapamil SR/T Trandolapril
ISH - Isolated systolic hypertension
JNC - Joint National Committee
JUPITER - Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LAVi - left atrial volume index
LIFE - Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives
LV - left ventricle/left ventricular
LVH - left ventricular hypertrophy
LVM - left ventricular mass
MDRD - Modification of Diet in Renal Disease
MRFIT - Multiple Risk Factor Intervention Trial
MRI - magnetic resonance imaging
NORDIL - The Nordic Diltiazem Intervention study
OC - oral contraceptive
OD - organ damage
ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
PAD - peripheral artery disease
PATHS - Prevention And Treatment of Hypertension Study
PCI - percutaneous coronary intervention
PPAR - peroxisome proliferator-activated receptor
PREVEND - Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease
PROFESS - Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes
PROGRESS - Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
PWV - pulse wave velocity
QALY - Quality adjusted life years
RAA - renin-angiotensin-aldosterone
RAS - renin-angiotensin system
RCT - randomized controlled trials
RF - risk factor
ROADMAP - Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention
SBP - systolic blood pressure
SCAST - Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke
SCOPE - Study on COgnition and Prognosis in the Elderly
SCORE - Systematic COronary Risk Evaluation
SHEP - Systolic Hypertension in the Elderly Program
STOP - Swedish Trials in Old Patients with Hypertension

STOP-2 - The second Swedish Trial in Old Patients with Hypertension

SYSTCHINA - SYSTolic Hypertension in the Elderly: Chinese trial

SYSTEUR - SYSTolic Hypertension in Europe

TIA - transient ischaemic attack

TOHP - Trials Of Hypertension Prevention

TRANSCEND - Telmisartan Randomised Assessment Study in

ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease

UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study

VADT - Veterans' Affairs Diabetes Trial

VALUE - Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

WHO - World Health Organization

1 INTRODUZIONE

1.1 Scopi

Le attuali Linee Guida sull'ipertensione arteriosa della Società Europea di Ipertensione Arteriosa (European Society of Hypertension, ESH) e della Società Europea di Cardiologia (European Society of Cardiology, ESC) seguono quelle pubblicate congiuntamente dalle due Società nel 2003 e nel 2007. La pubblicazione di un nuovo documento, a distanza di 6 anni dal precedente, si è resa necessaria poiché, in questo arco di tempo, sono stati condotti importanti studi sul trattamento dell'ipertensione dai quali sono emersi molti nuovi risultati sia per quanto riguarda la diagnosi che per quanto riguarda il trattamento dei soggetti ipertesi. Ciò ha reso necessario rifinire, modificare ed ampliare le raccomandazioni pubblicate nel 2003 e nel 2007.

Le attuali Linee Guida obbediscono ancora ad alcuni degli aspetti fondamentali previsti nelle Linee Guida del 2003 e del 2007, ossia: (i) indicare le raccomandazioni in base a studi clinici condotti in modo appropriato e derivanti da una ampia ed estesa revisione della letteratura, (ii) prendere in considerazione primariamente dati derivanti da Trials randomizzati, controllati (randomized controlled trials, RCT) e dalle relative meta-analisi, senza disdegnare, specialmente in riferimento agli aspetti diagnostici, i risultati di studi a carattere osservazionale e di altri studi con appropriato peso scientifico e (iii) classificare il livello di evidenza e il grado di raccomandazione sui maggiori aspetti diagnostici e terapeutici così come in altre Linee Guida europee relative ad differenti patologie secondo quanto stabilito dalle raccomandazioni ESC (Tabelle 1 e 2).

Table 1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Table 2 Levels of Evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

A differenza delle Linee Guida pubblicate nel 2003 e nel 2007, è stato ritenuto necessario specificare la classe di raccomandazione ed il livello di evidenza in quanto queste indicazioni forniscono al medico, abituato a visionare con un approccio standard le Linee Guida, la possibilità di confrontare lo stato delle conoscenze nell'ambito di differenti aree della medicina. Ciò, inoltre, consente al medico di distinguere in maniera più immediata tra raccomandazioni basate sull'opinione di esperti e quelle basate sull'evidenza. Ed in realtà le raccomandazioni delle linee guida hanno appunto l'intento di arginare il "senso comune" e "la personale esperienza clinica", poiché entrambe non sono infallibili. Un ulteriore aspetto è

fornire un numero adeguato di tabelle e schemi riassuntivi, al fine di rendere facile e rapida la consultazione da parte del medico nel corso della pratica clinica quotidiana. I membri europei della Task Force sono stati scelti in base alla loro riconosciuta autorevolezza ed all'assenza di conflitti di interesse (la loro dichiarazione in tal senso è consultabile sul sito ESC www.escardio.org/guidelines). Ciascun membro si è occupato di uno specifico argomento, rivisto da 3 coordinatori e successivamente da 2 chairmen, uno facente parte della ESH, l'altro della ESC. Il testo è stato ultimato approssimativamente in 18 mesi, durante il quali i membri della Task Force si sono incontrati numerose volte ed hanno avuto una fitta corrispondenza. Prima della pubblicazione, il testo è stato rivisto due volte da 42 reviewers, metà selezionati dalla ESH, metà dalla ESC. E pertanto si può ragionevolmente affermare che le raccomandazioni promulgate nel 2013 dalla ESH/ESC riflettono ampiamente lo stato dell'arte delle nostre conoscenze sull'ipertensione, dal punto di vista dei Medici e dei Ricercatori europei.

1.2 Aspetti Nuovi

Le attuali Linee Guida differiscono dalle precedenti in molti punti in considerazione delle nuove evidenze sugli aspetti diagnostici e terapeutici dell'ipertensione.

Tra i più importanti:

- 1) dati epidemiologici su ipertensione e controllo della pressione arteriosa in Europa;
- 2) rafforzamento del valore prognostico del monitoraggio della pressione arteriosa domiciliare (Home Blood Pressure Monitoring, HBPM) e del relativo ruolo nella diagnosi e gestione dell'ipertensione, prossimo al valore del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM);
- 3) aggiornamento del significato prognostico di: pressione arteriosa nel corso delle ore notturne, ipertensione da "camice bianco", "ipertensione "mascherata";

- 4) nuova e maggiore attenzione sull'integrazione tra pressione arteriosa (BP), rischio cardiovascolare (cardiovascular risk, CV), danno d'organo asintomatico (OD) e complicanze cliniche per la valutazione del rischio cardiovascolare totale;
- 5) rivalutazione del significato prognostico del OD asintomatico a carico del muscolo cardiaco, dei vasi arteriosi, dei reni, dei bulbi oculari e dell'encefalo;
- 6) rivalutazione del rischio legato all'eccesso ponderale e massa corporea target (Body Mass Index, BMI) nell'ipertensione;
- 7) ipertensione giovanile;
- 8) inizio del trattamento farmacologico, trattamento non farmacologico della pressione arteriosa normale-alta;
- 9) target pressorio da raggiungere. Evidenze sul target pressorio unico per quanto riguarda i valori di Pressione Arteriosa Sistolica (Systolic Blood Pressure, SBP) (<140 mmHg) sia nei pazienti ad alto rischio che nei pazienti a basso rischio CV.
- 10) approccio meno restrittivo verso l'inizio della terapia con un solo farmaco antiipertensivo;
- 11) rivisitazione degli schemi di associazione di due farmaci;
- 12) nuovi algoritmi terapeutici per il raggiungimento del target pressorio;
- 13) ampia sezione sulle strategie terapeutiche in condizioni specifiche;
- 14) rivalutazione delle raccomandazioni sul trattamento antiipertensivo nei pazienti anziani;
- 15) trattamento farmacologico negli ultraottantenni;
- 16) ipertensione arteriosa resistente e nuovi approcci terapeutici;
- 17) maggiore attenzione sulla terapia OD-guidata;
- 18) nuovi approcci alla gestione cronica della malattia ipertensiva.

2 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

2.1 Interrelazione tra pressione arteriosa e danno cardiovascolare e renale.

La interrelazione tra valori pressori e morbilità e mortalità cardiovascolare è stata studiata in un grande numero di studi osservazionali.³ I relativi risultati, riportati in dettaglio nelle Linee Guida ESH/ESC del 2003 e 2007, possono essere così riassunti:

1. I valori di pressione arteriosa misurati allo studio (office BP) mostrano una relazione di tipo continuo con l'incidenza di eventi CV (stroke, infarto del miocardio, morte improvvisa, insufficienza cardiaca, arteriopatia periferica (Peripheral Artery Disease, PAD) così come con gli stadi terminali dell'insufficienza renale (End Stage Renal Disease, ESRD).³⁻⁵ Ciò in tutte le età e per tutte le etnie.^{6,7}

2. La relazione è valida anche per livelli pressori relativamente bassi, di 110-115 mmHg per la SBP e 70-75 per la DBP. La SBP appare un indice più importante della DBP nel predire gli eventi dopo i 50 anni di età,^{8,9} e negli anziani la pressione differenziale (la differenza tra i valori di SBP e quelli di DBP) sembra avere un ruolo prognostico aggiuntivo.¹⁰ Questa affermazione è confermata anche dal rischio CV particolarmente alto mostrato dai pazienti con ipertensione sistolica isolata, caratterizzata da un'elevata SBP ed una normale o bassa DBP (Isolated Systolic Hypertension, ISH).¹¹

3. Anche i valori pressori "out of office" come quelli ottenuti con ABPM e con HBPM, mostrano una relazione continua con gli eventi (vedi Sezione 3.1.2)

4. La relazione tra valori pressori e morbilità e mortalità cardiovascolare è modificata dalla concomitanza di altri fattori di rischio CV. I fattori di rischio metabolici, in particolare, sono più comuni quando la BP è alta che quando è bassa.^{12,13}

2.2 Definizione e Classificazione dell'Ipertensione Arteriosa

La relazione di tipo continuo che esiste tra pressione arteriosa ed eventi cardiovascolari e renali rende difficile la distinzione tra valori di pressione arteriosa

normali o alterati quando si utilizzino valori cut-off; ciò è ancora più evidente nella popolazione generale, ove i valori di SBP e DBP hanno una distribuzione di tipo unimodale.¹⁴ Tuttavia, nella pratica clinica, i cut-off dei valori di pressione arteriosa sono ampiamente ed universalmente utilizzati in quanto rendono più semplici e facili sia la valutazione diagnostica che le decisioni in merito al trattamento da intraprendere. La classificazione non è cambiata rispetto alle precedenti Linee Guida ESH/ESC del 2003 e del 2007 (Tabella 3). Un paziente può essere definito iperteso quando i valori della SBP siano ≥ 140 mmHg ed i valori della DBP ≥ 90 mmHg. Tale definizione deriva dall'evidenza scientifica che la riduzione dei valori pressori attraverso il trattamento farmacologico produce effetti benefici (Sezioni 4.1 e 4.2). La classificazione è valida anche per i giovani, le persone di età intermedia e gli anziani, laddove criteri diversi, basati sui percentili, sono utilizzati nei bambini e negli adolescenti per i quali dati derivanti da studi di intervento non sono disponibili. Maggiori dettagli sulla classificazione della pressione arteriosa in ragazzi e ragazze in accordo alla loro età ed altezza sono specificati nel Report dell'ESH su diagnosi, management e trattamento degli elevati valori pressori nei bambini e negli adolescenti.¹⁵

Table 3 Definitions and classification of office blood pressure levels (mmHg)^a

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

^aThe blood pressure (BP) category is defined by the highest level of BP, whether systolic or diastolic. Isolated systolic hypertension should be graded 1, 2, or 3 according to systolic BP values in the ranges indicated.

2.3 Prevalenza dell'Ipertensione Arteriosa

Sono disponibili pochi studi di confronto sulla prevalenza dell'ipertensione arteriosa ed il relativo trend in differenti Paesi Europei.¹⁶ Ad ogni modo la prevalenza di

ipertensione sembra essere intorno al 30-45% della popolazione generale, con un rapido incremento con l'età. Vi sono anche interessanti differenze nei valori pressori medi nelle differenti province europee, con nessuna variazione di rilievo rispetto ai trend registrati nell'ultimo decennio.¹⁷⁻³⁷ Data la difficoltà di ottenere risultati comparabili tra le differenti aree geografiche e nel tempo, è stato suggerito di utilizzare un marker surrogato di ipertensione.³⁸ La mortalità per stroke è un buon candidato, perché l'ipertensione è di gran lunga la più importante causa di questo evento, ed è stata riportata una stretta relazione tra prevalenza di ipertensione e mortalità per stroke.³⁹ L'incidenza ed i trends della mortalità per stroke sono stati analizzati dalla WHO. L'Europa Occidentale mostra un trend al ribasso, mentre l'Europa Orientale mostra un chiaro incremento dei tassi di mortalità per stroke.⁴⁰

2.4 Ipertensione e rischio cardiovascolare totale

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. Nel 1994, l'ESC, l'ESH e la Società Europea dell'Aterosclerosi (European Atherosclerosis Society, EAS) hanno sviluppato congiuntamente le raccomandazioni sulla prevenzione della malattia coronarica (Coronary Heart Disease, CHD) nella pratica clinica⁴¹ ed hanno stressato il concetto che la comparsa di CHD dovrebbe essere messa in relazione al rischio CV totale. Questo approccio è oggi generalmente accettato e recepito nelle Linee Guida del 2003 e del 2007.^{1,2} Il fatto è che 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. Inoltre, quando contemporaneamente presenti, le alterazioni pressorie, i fattori di rischio cardiovascolare e le alterazioni metaboliche si potenziano a vicenda, con un impatto sul profilo di rischio cardiovascolare globale di tipo esponenziale e non puramente additivo. Da ultimo, numerose evidenze hanno dimostrato che negli individui ad alto rischio, la soglia e gli obiettivi del trattamento antipertensivo (Sezioni 4, 5, 6 e 7), così come di altre strategie terapeutiche, possono essere differenti da quelli da raggiungere negli individui con profilo di rischio più basso. E' stato dimostrato che nei soggetti con un profilo di

rischio elevato il controllo dei valori pressori è più difficile e spesso richiede l'associazione di farmaci antiipertensivi con altre terapie, ad esempio l'uso di potenti ipocolesterolemizzanti. Pertanto, l'approccio terapeutico al paziente iperteso dovrebbe considerare il profilo di rischio cardiovascolare globale al fine di ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia antipertensiva.

2.4.1 Valutazione del Rischio Cardiovascolare Totale

Il calcolo del rischio cardiovascolare globale è semplice in alcuni sottogruppi di pazienti, e cioè nei soggetti con: pregressa diagnosi di malattia cardiovascolare, diabete, CHD o con marcata alterazione di un singolo fattore di rischio. In tutte queste condizioni il rischio cardiovascolare globale è elevato o molto elevato, richiedendo l'impiego di interventi terapeutici finalizzati ad una sua drastica riduzione. Tuttavia, molti ipertesi non rientrano in nessuna delle categorie precedenti e l'identificazione dei soggetti a rischio basso, moderato, elevato e molto elevato, richiede l'impiego di modelli di calcolo del rischio CV in maniera da adeguare le strategie terapeutiche.

Sono stati sviluppati diversi metodi per stimare il rischio CV,⁴¹⁻⁴⁸ ma il loro valore e le relative limitazioni sono state di recente riviste.⁴⁸ Il modello sistematico per la valutazione del rischio coronarico (Systematic COronary Risk Evaluation, SCORE) è stato elaborato basandosi su ampi studi di coorte europei. Il modello stima il rischio di eventi cardiovascolari (e non solo coronarici) fatali nell'arco di 10 anni prendendo in considerazione l'età, il sesso, il tabagismo, la colesterolemia totale e la SBP.⁴³ Il modello SCORE consente di calibrare il calcolo del rischio nei diversi Paesi, essendo stato fatto per numerosi stati europei. A tale proposito, sono disponibili due set di carte di rischio: una per i paesi ad alto rischio, una per quelli a basso rischio. La versione elettronica, interattiva dello SCORE, conosciuta come Heart SCORE (disponibile sul sito www.heartscore.org) consente anche aggiustamenti per l'impatto dell'HDL colesterolo sul rischio CV totale.

Le carte di rischio e le loro versioni elettroniche possono assistere nella valutazione del rischio cardiovascolare, ma devono essere interpretate alla luce delle conoscenze e dell'esperienza clinica, soprattutto per quanto riguarda i fattori

ambientali locali. Inoltre, l'implicazione che il calcolo del rischio CV globale costituisce un elemento prognostico favorevole in termine di outcomes clinici quando confrontato con altre strategie di intervento non è stata sufficientemente dimostrata. Il rischio può essere maggiore di quanto indicato nelle carte in:

- soggetti sedentari o con obesità centrale: l'incremento del rischio relativo associato al sovrappeso è maggiore nei soggetti giovani che negli anziani
- soggetti appartenenti alle classi meno abbienti o alle minoranze etniche
- soggetti con elevati livelli di glicemia a digiuno e/o con ridotta tolleranza al glucosio, che non abbiano i criteri per la diagnosi di diabete
- soggetti con aumento dei livelli sierici di trigliceridi, fibrinogeno, apolipoproteina B, lipoproteina(a) e di PCR
- soggetti con familiarità per malattia CVD prematura (prima dei 55 anni nei maschi e dei 65 anni nelle donne)

Nello SCORE, il rischio CV totale è espresso come il rischio di mortalità assoluta entro 10 anni. Data la forte dipendenza dall'età, nei soggetti giovani il rischio cardiovascolare totale può essere basso anche in presenza di elevati valori pressori in aggiunta ad altri fattori di rischio addizionali. Se non adeguatamente trattata, peraltro, questa condizione può portare ad una condizione di rischio cardiovascolare almeno in parte irreversibile negli anni successivi. Nei soggetti giovani, le decisioni circa il trattamento andrebbero prese quantificando il rischio relativo o considerando cuore ed età vascolare. Una carta del rischio relativo è disponibile nel Joint European Societies'Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice⁵⁰ che è di grande aiuto quando si valutano persone giovani.

Enfasi ulteriore è stata posta nell'identificazione del danno d'organo (Organ Damage, OD) dal momento che le alterazioni subcliniche correlate all'ipertensione che compaiono in molti organi indicano progressione nel continuum CVD, che aumenta marcatamente il rischio al di là di quanto causato dalla presenza dei singoli fattori di rischio. Una sezione separata (Sezione 3.7) si occupa della ricerca dell'OD asintomatico, dove sono discusse le evidenze del rischio aggiuntivo provocato da ogni singola alterazione subclinica.

Per più di 10 anni, le Linee Guida internazionali per la gestione

dell'ipertensione arteriosa (le Linee Guida del WHO/International Society of Hypertension, 1999 e 2003, e le Linee Guida del 2003 e del 2007 della ESH/ESC)^{1,2,54,55} hanno stratificato il rischio CV in differenti categorie, basandosi sui valori pressori, sui fattori di rischio CV, la presenza di OD asintomatici e di diabete, la presenza di CVD sintomatica o di nefropatia cronica (Chronic Kidney Disease, CKD), così come fatto nelle Linee Guida di prevenzione della ESC del 2012.⁵⁰ La classificazione in rischio basso, moderato, elevato e molto elevato è mantenuta nelle Linee Guida proposte e si riferisce al rischio di mortalità CV a 10 anni come definito nelle Linee Guida di prevenzione dell'ESC del 2012 (figura 1).⁵⁰ I fattori su cui è basata la stratificazione del rischio sono mostrati in Tabella 4.

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
≥3 RF	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High Risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

BP ■ blood pressure; CKD ■ chronic kidney disease; CV ■ cardiovascular; CVD ■ cardiovascular disease; DBP ■ diastolic blood pressure; HT ■ hypertension; OD ■ organ damage; RF ■ risk factor; SBP ■ systolic blood pressure.

Figure 1 Stratification of total CV risk in categories of low, moderate, high and very high risk according to SBP and DBP and prevalence of RFs, asymptomatic OD, diabetes, CKD stage or symptomatic CVD. Subjects with a high normal office but a raised out-of-office BP (masked hypertension) have a CV risk in the hypertension range. Subjects with a high office BP but normal out-of-office BP (white-coat hypertension), particularly if there is no diabetes, OD, CVD or CKD, have lower risk than sustained hypertension for the same office BP.

Table 4 Factors—other than office BP—influencing prognosis; used for stratification of total CV risk in Figure 1

Risk factors
Male sex
Age (men ≥55 years; women ≥65 years)
Smoking
Dyslipidaemia
Total cholesterol >4.9 mmol/L (190 mg/dL), and/or
Low-density lipoprotein cholesterol >3.0 mmol/L (115 mg/dL), and/or
High-density lipoprotein cholesterol: men <1.0 mmol/L (40 mg/dL), women <1.2 mmol/L (46 mg/dL), and/or
Triglycerides >1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Fasting plasma glucose 5.6–6.9 mmol/L (102–125 mg/dL)
Abnormal glucose tolerance test
Obesity [BMI ≥30 kg/m ² (height ²)]
Abdominal obesity (waist circumference: men ≥102 cm; women ≥88 cm) (in Caucasians)
Family history of premature CVD (men aged <55 years; women aged <65 years)
Asymptomatic organ damage
Pulse pressure (in the elderly) ≥60 mmHg
Electrocardiographic LVH (Sokolow-Lyon index >3.5 mV; RaVL >1.1 mV; Cornell voltage duration product >244 mV*ms), or
Echocardiographic LVH [LVM index: men >115 g/m ² ; women >95 g/m ² (BSA)]*
Carotid wall thickening (IMT >0.9 mm) or plaque
Carotid-femoral PWV >10 m/s
Ankle-brachial index <0.9
CKD with eGFR 30–60 mL/min/1.73 m ² (BSA)
Microalbuminuria (30–300 mg/24 h), or albumin-creatinine ratio (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/mmol) (preferentially on morning spot urine)
Diabetes mellitus
Fasting plasma glucose ≥7.0 mmol/L (126 mg/dL) on two repeated measurements, and/or
HbA _{1c} >7% (53 mmol/mol), and/or
Post-load plasma glucose >11.0 mmol/L (198 mg/dL)
Established CV or renal disease
Cerebrovascular disease: ischaemic stroke; cerebral haemorrhage; transient ischaemic attack
CHD: myocardial infarction; angina; myocardial revascularization with PCI or CABG
Heart failure, including heart failure with preserved EF
Symptomatic lower extremities peripheral artery disease
CKD with eGFR <30 mL/min/1.73m ² (BSA); proteinuria (>300 mg/24 h).
Advanced retinopathy: haemorrhages or exudates, papilloedema

BMI = body mass index; BP = blood pressure; BSA = body surface area; CABG = coronary artery bypass graft; CHD = coronary heart disease; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; EF = ejection fraction; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA_{1c} = glycated haemoglobin; IMT = intima-media thickness; LVH = left ventricular hypertrophy; LVM = left ventricular mass; PCI = percutaneous coronary intervention; PWV = pulse wave velocity.

*Risk maximal for concentric LVH: increased LVM index with a wall thickness/radius ratio of >0.42.

2.4.2 Limitazioni

Tutti i modelli disponibili per il calcolo del rischio cardiovascolare presentano dei limiti che vanno considerati. Il significato dell'OD nel determinare il calcolo del rischio totale è funzione di quanta attenzione viene posta nella ricerca, basandosi sulle disponibilità previste. Alcune limitazioni concettuali pure andrebbero considerate. In primo luogo non si dovrebbe dimenticare che la stima del rischio dovrebbe consentire un miglior impiego delle ridotte risorse economiche disponibili per la prevenzione cardiovascolare, 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. Dovrebbe essere considerato che ogni sistema utilizzato per definire l'alto rischio CV è arbitrario, così come l'utilizzo di valori cut off per intraprendere o viceversa per non impostare un trattamento è arbitrario e semplicistico. 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 con un rischio relativo che risulta solo di poco aumentato quando confrontato a soggetti di pari età anagrafica. Le conseguenze pratiche sono rappresentate dal fatto che molte risorse sono concentrate nel trattamento dei pazienti più anziani le cui aspettative di vita sono comunque limitate nonostante l'intervento e che 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.

2.4.3 Sommario delle raccomandazioni per la valutazione del rischio cardiovascolare totale

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
In asymptomatic subjects with hypertension but free of CVD, CKD, and diabetes, total CV risk stratification using the SCORE model is recommended as a minimal requirement.	I	B	43
As there is evidence that OD predicts CV death independently of SCORE, a search for OD should be considered, particularly in individuals at moderate risk.	IIa	B	51, 53
It is recommended that decisions on treatment strategies depend on the initial level of total CV risk.	I	B	41, 42, 50

CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; OD = organ damage; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

3 Valutazione Diagnostica

La valutazione iniziale del paziente con ipertensione dovrebbe: (i) confermare la diagnosi; (ii) identificare le cause secondarie di ipertensione; (iii) valutare il rischio cardiovascolare globale, il danno d'organo e la presenza di condizioni cliniche associate. La valutazione comprende la misurazione della pressione arteriosa, la raccolta della storia clinica, l'esame obiettivo, le valutazioni strumentali e di laboratorio. Alcune di queste sono raccomandate come parte integrante dell'approccio diagnostico di routine in tutti i pazienti con ipertensione arteriosa. Altre valutazioni specifiche devono essere eseguite solo in presenza di condizioni cliniche particolari o in base al decorso clinico della patologia.

3.1 Misurazione della Pressione Arteriosa.

3.1.1 La pressione arteriosa in ambiente medico (office or clinic blood pressure)

Al momento, la misurazione della pressione arteriosa non può avvenire tramite l'uso dello sfigmomanometro a mercurio nella maggior parte dei Paesi Europei. Al posto dello sfigmomanometro a mercurio sono utilizzati manometri semiautomatici a carattere auscultatorio od oscillometrico. L'utilizzo di questi dispositivi dovrebbe essere validato secondo protocolli standardizzati e la loro accuratezza dovrebbe essere controllata periodicamente⁵⁶. E' preferibile misurare la pressione arteriosa agli arti superiori e le dimensioni della cuffia e del bracciale devono essere adeguate alla circonferenza del braccio. Nella eventualità che sia presente una significativa differenza di SBP (>10 mmHg) tra le due braccia (è stato dimostrato che ciò comporta un incremento del rischio cardiovascolare) bisogna prendere in considerazione il valore di pressione arteriosa più elevato. Una differenza pressoria tra i due arti assume maggiore significato se la pressione arteriosa viene misurata simultaneamente nelle due braccia poiché la misurazione sequenziale potrebbe mostrare una differenza legata ad una variabilità momentanea. Negli anziani, nei diabetici ed in tutte le condizioni in cui sia sospettabile la presenza di ipotensione ortostatica, la pressione arteriosa dovrebbe essere misurata dopo 1 minuto e dopo 3 minuti dall'assunzione della stazione eretta. E' stato dimostrato che l'ipotensione ortostatica, definita come riduzione della SBP ≥ 20 mm Hg o della DBP ≥ 10 mm Hg entro 3 minuti di stazione eretta, comporta una prognosi peggiore per mortalità ed eventi cardiovascolari.^{58,59} Quando possibile, la misurazione automatica della pressione arteriosa nello studio medico, con numerose misurazioni condotte in modo adeguato con il paziente seduto in una stanza isolata, seppure fornisce un numero totale di informazioni inferiore, potrebbe essere uno strumento per migliorare la riproducibilità e rendere i valori di pressione arteriosa allo studio più vicini a quelli ottenuti attraverso il monitoraggio ambulatoriale o la misurazione domiciliare.^{60,61} La misurazione della pressione arteriosa dovrebbe sempre essere associata alla misurazione della frequenza cardiaca, poiché la frequenza cardiaca a riposo predice in maniera indipendente la morbilità o gli eventi fatali cardiovascolari in varie patologie, inclusa l'ipertensione arteriosa.^{62,63} Le procedure per una corretta misurazione della pressione arteriosa sono mostrate in tabella 5.

Table 5 Office blood pressure measurement

When measuring BP in the office, care should be taken:
• To allow the patients to sit for 3–5 minutes before beginning BP measurements.
• To take at least two BP measurements, in the sitting position, spaced 1–2 min apart, and additional measurements if the first two are quite different. Consider the average BP if deemed appropriate.
• To take repeated measurements of BP to improve accuracy in patients with arrhythmias, such as atrial fibrillation.
• To use a standard bladder (12–13 cm wide and 35 cm long), but have a larger and a smaller bladder available for large (arm circumference >32 cm) and thin arms, respectively.
• To have the cuff at the heart level, whatever the position of the patient.
• When adopting the auscultatory method, use phase I and V (disappearance) Korotkoff sounds to identify systolic and diastolic BP, respectively.
• To measure BP in both arms at first visit to detect possible differences. In this instance, take the arm with the higher value as the reference.
• To measure at the first visit, BP 1 and 3 min after assumption of the standing position in elderly subjects, diabetic patients, and in other conditions in which orthostatic hypotension may be frequent or suspected.
• To measure, in case of conventional BP measurement, heart rate by pulse palpation (at least 30 s) after the second measurement in the sitting position.

BP = blood pressure.

3.1.2 La pressione arteriosa out-of-office.

Il vantaggio maggiore fornito dalla misurazione della pressione arteriosa al di fuori dell'ambiente ospedaliero consiste nell'elevato numero di misurazioni eseguibili lontano dall'ambiente medico, che forniscono una informazione più veritiera dei valori della pressione arteriosa rispetto a quanto potrebbero fare quelle eseguite in ambiente clinico. Le misurazioni out-of-office sono comunemente ottenute attraverso l'ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, monitoraggio automatico della pressione arteriosa delle 24 ore) ed il HBPM (Home Blood Pressure Monitoring, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa). Pochi aspetti da sottolineare in aggiunta a quelli menzionati per la misurazione della pressione arteriosa in office:

- la procedura per la misurazione dovrebbe essere adeguatamente spiegata, verbalmente e per iscritto, al paziente che dovrebbe eseguire un training appropriato sotto la supervisione del medico.

- l'interpretazione dei risultati dovrebbe tener conto del fatto che la riproducibilità delle misurazioni "out of office" è sufficientemente alta per le medie delle 24 ore e per le medie notturne, ma meno per periodi più brevi delle 24 ore e per indici più complessi derivati da variabili diverse
- l'ABPM ed il HBPM dovrebbero essere considerati metodiche complementari e non alternative l'una all'altra perché forniscono informazioni differenti sul rischio e sullo stato pressorio del soggetto. La corrispondenza tra le misurazioni eseguite differentemente con le due metodiche varia da discreta a moderata
- la pressione misurata in ambito clinico (office BP) è generalmente più elevata di quella misurata attraverso l'ABPM ed il HBPM e la differenza è tanto maggiore quanto maggiori sono i valori "in office" di BP. I valori soglia per la definizione dell'ipertensione arteriosa in base alle misurazioni eseguite attraverso l'ABPM e l'HBPM, secondo quanto indicato dall'"ESH Working Group on BP Monitoring", sono indicati in Tabella 6.
- I dispositivi utilizzati per le misurazioni dovrebbero essere valutati e validati in maniera adeguata secondo protocolli internazionali standardizzati e dovrebbero eseguire una appropriata manutenzione e calibrazione almeno ogni 6 mesi. Le modalità di validazione sono consultabili sui siti web dedicati

Table 6 Definitions of hypertension by office and out-of-office blood pressure levels

Category	Systolic BP (mmHg)		Diastolic BP (mmHg)
Office BP	≥140	and/or	≥90
Ambulatory BP			
Daytime (or awake)	≥135	and/or	≥85
Nighttime (or asleep)	≥120	and/or	≥70
24-h	≥130	and/or	≥80
Home BP	≥135	and/or	≥85

BP = blood pressure.

3.1.2.1 Monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore (ABPM)

3.1.2.1.1 *Aspetti metodologici*

L'ESH Working Group ha introdotto una serie di aspetti metodologici in merito al monitoraggio della pressione arteriosa.^{64,65} Innanzitutto, l'ABPM deve essere eseguito attraverso l'ausilio di un dispositivo automatico, applicato al braccio non dominante, per un arco di tempo di almeno 24-25 ore; così da poter registrare la pressione arteriosa durante le abituali attività quotidiane e nel corso delle ore notturne, durante il sonno. Al momento del montaggio del bracciale, la differenza tra la misurazione di prova eseguita con il dispositivo automatico e quelle eseguite dall'operatore non dovrebbe superare i 5 mmHg. Altrimenti bisogna rimuovere il bracciale e riadattarlo nuovamente. Bisogna spiegare al paziente che deve eseguire normalmente le attività quotidiane evitando sforzi eccessivi e che, all'atto della insufflazione periodica del bracciale, dovrebbe fermarsi, smettere di parlare e mantenere il braccio con il bracciale a livello del cuore. Inoltre il paziente deve appuntare su un diario i sintomi e gli eventi che possano in qualche modo influenzare i valori della pressione arteriosa, l'orario di assunzione dei farmaci, l'orario dei pasti e l'ora del risveglio mattutino e del riposo serale. Nella pratica clinica, le misurazioni sono eseguite il più spesso ogni 15 minuti durante il giorno ed ogni 30 minuti nel corso della notte; intervalli maggiori tra le rilevazioni pressorie dovrebbero essere evitati perché riducono l'accuratezza dei valori stimati di BP nelle 24 ore.⁶⁹ Potrebbe essere utile far eseguire misurazioni con lo stesso intervallo sia di giorno che di notte, ad esempio ogni 20 minuti. Le misurazioni sono processate da un computer e può essere effettuata un'ampia gamma di valutazioni. Risulta soddisfacente un esame in cui è stata eseguita la registrazione di almeno il 70% dei valori di pressione arteriosa del giorno e della notte; altrimenti il monitoraggio deve essere ripetuto. E' stato oggetto di dibattito se la registrazione di artefatti e di valori fuori scala deve essere inserita nel report, ma, se vi sono sufficienti misurazioni, l'editing non è considerato necessario. Infine è noto che la presenza di un ritmo cardiaco marcatamente irregolare può rendere non accurate le registrazioni.⁷⁰

3.1.2.1.2 Pressione diurna, notturna e delle 24 ore

Oltre alla rappresentazione grafica dell'andamento pressorio, i valori pressori medi del giorno, della notte e quelli delle 24 ore sono generalmente le variabili più comunemente utilizzate nella pratica clinica. La media dei valori diurni e notturni può essere calcolata attraverso il diario in cui sono riportati gli orari del risveglio e dell'addormentamento. Un metodo alternativo potrebbe essere quello di utilizzare brevi periodi di tempo prefissati in cui le fasi del risveglio e dell'addormentamento, differenti da paziente a paziente, vengono eliminate. È stato ad esempio dimostrato che le misurazioni pressorie tra le 10 del mattino e le 8 di sera e fra mezzanotte e le 6 del mattino corrispondono ai valori pressori considerati espressione delle fasi di risveglio e di addormentamento utilizzando il diario clinico.⁷¹ Sono peraltro stati proposti anche altri intervalli: per esempio tra le 9 del mattino e le 9 di sera e tra l'una di notte e le 6 del mattino. In caso di utilizzo di intervalli diversi durante il giorno e la notte, è raccomandato normalizzare la pressione arteriosa media delle 24 ore per gli intervalli tra le successive rilevazioni.⁷² Il rapporto notte-giorno (night-to-day BP ratio) rappresenta la relazione tra la media dei valori di pressione arteriosa notturni e quella dei valori pressori diurni. La pressione arteriosa normalmente si riduce nel corso della notte, fenomeno definito "dipping". Sebbene il grado di dipping notte-giorno ha una distribuzione normale in un dato setting di popolazione, c'è generale accordo che soggetti con un calo notturno della BP >10% dei valori pressori medi diurni, (night-to-day BP ratio <0.9) siano definiti "dippers". Recentemente è stata anche proposta una classificazione di diverse categorie di dipping: assenza di dipping, ovvero aumento dei valori notturni di BP (ratio >1.0); dipping lieve (ratio tra 0.9 e 1.0); dipping (ratio tra 0.8 e 0.9); dipping estremo (ratio <0.8). La riproducibilità dei pattern di dipping è però limitata.^{73,74} Le cause dell'assenza del fenomeno del dipping possono essere: disturbi del sonno, apnee notturne, obesità, aumentato introito di sale in soggetti sodio sensibili, ipotensione ortostatica, disautonomia, insufficienza renale cronica (CKD), neuropatia diabetica ed età avanzata.

3.1.2.1.3 Analisi addizionali

Altri indici che possono essere estrapolati dalle registrazioni in corso di ABPM^{75,76} comprendono la variabilità della BP,⁷⁵ il picco mattutino della BP,^{76,77,81} il carico

pressorio⁷⁸ e l'indice di rigidità arteriosa,^{79,80} ma il loro valore predittivo additivo non è ancora chiaro ed il loro uso dovrebbe essere considerato come prettamente sperimentale e certamente non clinico. Alcuni di questi indici sono discussi in dettaglio in articoli ufficiali e linee guida ESH^{64,65} che forniscono anche informazioni circa le caratteristiche raccomandate per i software per l'ABPM.

3.1.2.1.4 Significato prognostico del monitoraggio pressorio delle 24 ore

Diversi studi hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi l'ipertrofia ventricolare sinistra (Left Ventricular Hypertrophy, LVH), l'aumento dello spessore intima-media carotideo (Intima-Media Thickness, IMT) ed altri markers di danno d'organo correlano più con l'ABPM che con la misurazione clinica della pressione arteriosa.^{28,83} Inoltre, la BP media delle 24h ha una interrelazione maggiore della BP misurata in ambiente medico (office BP) nei riguardi della morbilità o degli eventi fatali cardiovascolari.⁸⁴⁻⁸⁷ Sono presenti studi in letteratura nei quali è mostrato che un'accurata misurazione della office BP ha un valore predittivo simile all'ABPM⁸⁷ e tuttavia, evidenze da meta-analisi di studi osservazionali pubblicati hanno dimostrato che l'ABPM è un fattore predittivo di rischio più sensibile rispetto alla misurazione clinica della BP per outcomes come la morbilità per CHD o eventi fatali o stroke.⁸⁸⁻⁹⁰ La superiorità dell'ABPM è stata dimostrata nella popolazione generale, nei giovani e negli anziani, negli uomini e nelle donne, in pazienti ipertesi trattati e non trattati, in pazienti ad alto rischio e in pazienti con patologie cardiovascolari e renali.⁸⁹⁻⁹³ Studi che inseriscono i valori pressori diurni e notturni nello stesso modello statistico hanno inoltre mostrato che la pressione arteriosa notturna sarebbe un fattore predittivo più forte di quella diurna.^{90,94} Il night-day ratio è un fattore predittivo significativo di outcomes clinici CV ma aggiunge poche informazioni in più della 24-h BP.^{94,95} Per quanto riguarda il dipping, gli studi più robusti dimostrano che l'incidenza di eventi CV è più alta nei pazienti con una caduta minore dei valori pressori notturni, rispetto a quelli con una caduta maggiore,^{89,91,92,95,96} sebbene la limitata riproducibilità del fenomeno del dipping limiti la possibilità di estendere questi risultati al di là di piccoli gruppi con ipotensione notturna.^{89,91,92,95} Il dipping estremo potrebbe associarsi ad un maggior rischio di stroke.⁹⁷ Tuttavia i dati circa l'aumento del rischio cardiovascolare nei

pazienti con dipper estremo sono inconsistenti, e quindi l'interpretazione clinica del fenomeno del dipping resta ancora incerta.^{89,95.}

3.1.2.2 Monitoraggio domiciliare della Pressione arteriosa

3.1.2.2.1 Aspetti metodologici

L'ESH Working Group ha proposto delle raccomandazioni in merito al monitoraggio della pressione arteriosa domiciliare HBPM.^{66,67} Il HBPM prevede usualmente l'automisurazione della pressione arteriosa e per taluni pazienti è necessario il supporto di un familiare o di un training sotto la guida di un supervisore. L'utilizzo dei dispositivi da polso non è attualmente raccomandato se non per i soggetti obesi con elevata circonferenza del braccio. Per un'attendibile valutazione diagnostica la pressione arteriosa dovrebbe essere misurata almeno 3-4 volte al giorno preferenzialmente per 7 giorni consecutivi, al mattino ed a sera. Inoltre la pressione arteriosa dovrebbe essere misurata in una stanza confortevole con il paziente seduto con schiena poggiata allo schienale e braccio poggiato sul tavolo, dopo almeno 5 minuti di riposo, eseguendo ogni volta due misurazioni a distanza di 1-2 minuti l'una dall'altra e riportandole su un diario validato immediatamente dopo ciascuna misurazione. I valori pressori riportati dal paziente non sempre sono affidabili, e questo può essere superato utilizzando un dispositivo con memoria incorporata per la raccolta dei valori registrati. La HBPM rappresenta quindi la media di tutte le misurazioni effettuate ad eccezione di quelle eseguite il primo giorno di monitoring. L'uso del telemonitoring o di specifiche applicazioni sullo smartphone potrebbe rappresentare un ulteriore vantaggio.^{98,99} L'interpretazione dei risultati dovrebbe essere sempre condotta sotto la stretta supervisione dal medico. Rispetto all'office BP, l'HBPM fornisce multiple misurazioni eseguite durante molti giorni, o per periodi ancora maggiori, eseguite durante la normale vita quotidiana dei pazienti. Rispetto all'ABPM, fornisce misurazioni per periodi più lunghi, consente la valutazione della variabilità giorno per giorno della pressione arteriosa, è meno costoso,¹⁰⁰ eseguibile dappertutto ed interpretabile con molta facilità. E tuttavia, a differenza dell'ABPM, non fornisce dati circa la variabilità pressoria durante le attività quotidiane di

routine e durante il sonno, o la quantificazione della variabilità a breve termine della pressione arteriosa.¹⁰¹

3.1.2.2 Significato prognostico della home BP

La misurazione domiciliare della pressione arteriosa (home BP) è maggiormente correlata al danno d'organo indotto dall'ipertensione, in particolare alla LVH^{62,63} rispetto all'office BP e recenti meta-analisi dei pochi studi prospettici disponibili nella popolazione generale, in ospedale e negli ipertesi in generale, indicano che la home BP rappresenta un fattore predittivo di morbilità e mortalità cardiovascolare migliore che la office BP.^{102,103} Studi in cui sono stati eseguiti sia la ABPM che la HBPM hanno mostrato che la home BP è almeno altrettanto correlata alla comparsa di danno d'organo della ambulatory BP^{82,83} e che il significato prognostico della home BP è simile a quello dell'ambulatory BP dopo correzione dei dati per età e sesso.^{104,105}

3.1.3 Ipertensione da camice bianco (white-coat hypertension) e ipertensione mascherata (masked hypertension)

La misurazione della pressione arteriosa eseguita nello studio del medico mostra generalmente valori più elevati rispetto a quella misurata al di fuori di un ambiente clinico. Le cause di tale differenza sarebbero da ascrivere a diversi fattori: reazione d'allarme, ansia, risposta condizionata nei confronti di situazioni non comuni.¹⁰⁶ Sebbene differenti fattori possano essere legati alla modulazione della pressione nel corso della misurazione nello studio medico o in quella out of office, la presenza di una differenza tra le due misurazioni viene generalmente denominata come "effetto del camice bianco"^{107,108} laddove per ipertensione da camice bianco o ipertensione isolata da studio medico si intende la presenza di valori pressori elevati quando le misurazioni della BP sono effettuate in ambiente clinico (in office) nel corso di diverse visite associata alla presenza di valori pressori normali quando rilevati out of office, con l'ABPM o la HBPM. AL contrario, può anche essere presente una condizione in cui i valori pressori sono normali quando misurati in ambiente clinico ed alterati quando rilevati al di fuori del contesto clinico; in tal caso si parla di "Ipertensione mascherata" (masked hypertension). I termini normotensione vera ed

ipertensione sostenuta vengono utilizzati allorché le misurazioni della BP sia clinica (office BP) che domiciliare (out of office BP) sono rispettivamente entrambi normali o entrambi alterati. Sebbene i valori di cut-off dell'office BP siano convenzionalmente 140/90 mmHg, la maggior parte degli studi sull'ipertensione da camice bianco o sulla ipertensione mascherata utilizzano un cut-off di 135/85 mmHg per la out-of-office BP e di 130/80 mmHg per la 24-h BP. È da notare che c'è moderato accordo sulla definizione di white coat hypertension e masked hypertension quando si utilizzano l'ABPM e l'HBPM.¹⁰¹ Infine, si raccomanda di utilizzare i termini white coat hypertension e masked hypertension esclusivamente nell'inquadramento di pazienti non trattati farmacologicamente.

3.1.3.1 Ipertensione da camice bianco (white-coat hypertension)

Basandosi sui 4 studi di popolazione disponibili la prevalenza di ipertensione da camice bianco nella popolazione generale è di circa il 13% (range 9-16%), mentre è di circa il 32% (range 25-46%) tra gli ipertesi.¹⁰⁹ Fattori che influenzano la prevalenza di ipertensione da camice bianco sono: età, sesso femminile e la non abitudine al fumo di sigarette. La prevalenza risulta più bassa quando si studino pazienti con danno d'organo o quando la misurazione in ambiente clinico venga eseguita più volte o ancora quando sia eseguita da personale medico/sanitario o da una persona dedita all'assistenza del paziente.^{110,111} La prevalenza dell'ipertensione da camice bianco è inoltre influenzata dal grado di ipertensione, raggiungendo valori del 55% per il grado 1 e soltanto del 10% per il grado 3.¹¹⁰ Il danno d'organo e gli eventi cardiovascolari hanno una prevalenza minore nell'ipertensione da camice bianco rispetto all'ipertensione sostenuta,^{105,109,112,113} ed alcuni studi prospettici hanno mostrato lo stesso risultato per quanto riguarda la correlazione con gli eventi CV.^{105,109,112,113} È ancora fonte di dibattito se i soggetti con ipertensione da camice bianco siano da considerarsi come i soggetti veramente normotesi, perché in alcuni studi, il rischio cardiovascolare a lungo termine dei i soggetti con ipertensione da camice bianco appare intermedio tra quello dei veri normotesi e quello dei pazienti con ipertensione sostenuta,¹⁰⁵ laddove le meta-analisi disponibili non mostrano differenze significative tra i soggetti con ipertensione da camice bianco rispetto ai normotesi quando i valori pressori siano stati corretti per età, sesso ed altre co-variabili.^{109,112,113} Questa possibilità può essere anche spiegata dal fatto che i soggetti

con ipertensione da camice bianco vengono frequentemente trattati, con conseguente riduzione dei valori di pressione arteriosa e, pertanto, anche della incidenza di eventi cardiovascolari.¹¹² Nei soggetti con ipertensione da camice bianco rispetto ai normotesi bisogna considerare anche altri elementi: (i) i valori di pressione arteriosa al di fuori dell'ambiente clinico (out of office) sono più elevati,^{105,109} (ii) il OD asintomatico come la LVH può essere più frequente¹¹⁴ (iii) così la presenza di fattori di rischio metabolico, il rischio di diabete e la progressione verso l'ipertensione sostenuta.^{115,116} Pertanto la diagnosi di ipertensione da camice bianco deve essere posta dopo un congruo periodo di circa 3- 6 mesi: in tale arco di tempo, i pazienti devono essere ben valutati e seguiti con un accurato follow up, che comprenda misurazioni ripetute della pressione arteriosa out-of-office (vedi Sezione 6.1)

3.1.3.2 *Ipertensione Mascherata (masked hypertension)*

In alcuni studi di popolazione la prevalenza dell'ipertensione mascherata si aggira intorno al 13% (range 10-17%).¹⁰⁹ Svariati fattori possono contribuire all'incremento della pressione arteriosa misurata fuori dallo studio medico rispetto a quella misurata in ambiente clinico: giovane età, sesso maschile, fumo di sigaretta, assunzione di alcol, attività fisica, ipertensione indotta dall'esercizio fisico, ansietà, stress da lavoro, obesità, diabete, CKD, familiarità per ipertensione e valori di BP "clinica" nel range normale-alto.¹⁰⁷ L'ipertensione mascherata è frequentemente associata con altri fattori di rischio, danno d'organo asintomatico e aumentato rischio di diabete ed ipertensione sostenuta.^{109,112,117} Meta-analisi di studi prospettici indicano che l'incidenza di eventi CV è circa 2 volte maggiore nei soggetti con ipertensione mascherata rispetto ai normotesi e così l'incidenza di ipertensione sostenuta.^{109,112,117} Ciò sarebbe spiegato dal fatto che spesso l'ipertensione mascherata non viene rilevata e quindi non viene trattata. Inoltre nei pazienti diabetici, la presenza di ipertensione mascherata si associa a maggior rischio di nefropatia specialmente se i valori pressori sono più elevati nel corso della notte.^{120,121}

3.1.4 Indicazioni cliniche per la misurazione della pressione arteriosa “out of office”

E' oramai risaputo che l'ABPM e la HBPM esercitano un ruolo aggiuntivo rispetto alla misurazione convenzionale della pressione arteriosa nello studio medico, ma quest'ultima resta ancora oggi il “gold-standard” per lo screening, la diagnosi e la gestione dei pazienti con ipertensione arteriosa. Tuttavia, la misurazione dell'office BP non è esente da importanti limitazioni le quali hanno fatto crescere sempre di più la convinzione che le misurazioni out of office possano giocare un ruolo rilevante nell'ambito della gestione del paziente iperteso. Sebbene vi siano importanti differenze tra l'ABPM e la HBPM, la scelta tra le due metodiche deve tener conto, in primis, della fattibilità della valutazione, la facilità di esecuzione, i costi e, quando possibile, le esigenze/preferenze del paziente. La HBPM può essere più utile nell'ambito di una valutazione affidata al medico di medicina generale mentre l'ABPM è di maggiore utilità in ambito più specialistico. Reperti borderline o reperti anormali documentati attraverso la HBPM dovrebbero essere confermati attraverso l'ABPM, che è attualmente considerata la metodica di riferimento per la misurazione della pressione arteriosa al di fuori del contesto clinico, in quanto consente di avere informazioni anche sui valori notturni della BP.¹²² E tuttavia, la maggior parte, se non tutti, i pazienti dovrebbero familiarizzarsi con l'automisurazione della pressione arteriosa per ottimizzare il follow up, per il quale la HBPM è più indicata. L'automisurazione della pressione arteriosa può non essere eseguibile in caso di decadimento cognitivo, limitazioni di carattere fisico, o potrebbe essere controindicata in pazienti con sindrome ansiosa o pattern ossessivo, nei quali si dovrebbe preferire l'ABPM alla HBPM. Le indicazioni a scopo diagnostico delle misurazioni out of office (ABPM o HBPM) sono mostrate in Tabella 7.

Table 7 Clinical indications for out-of-office blood pressure measurement for diagnostic purposes

Clinical indications for HBPM or ABPM
• Suspicion of white-coat hypertension
• Grade I hypertension in the office
• High office BP in individuals without asymptomatic organ damage and at low total CV risk
• Suspicion of masked hypertension
• High normal BP in the office
• Normal office BP in individuals with asymptomatic organ damage or at high total CV risk
• Identification of white-coat effect in hypertensive patients
• Considerable variability of office BP over the same or different visits
• Autonomic, postural, post-prandial, siesta- and drug-induced hypotension
• Elevated office BP or suspected pre-eclampsia in pregnant women
• Identification of true and false resistant hypertension
Specific indications for ABPM
• Marked discordance between office BP and home BP
• Assessment of dipping status
• Suspicion of nocturnal hypertension or absence of dipping, such as in patients with sleep apnoea, CKD, or diabetes
• Assessment of BP variability

ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; HBPM = home blood pressure monitoring.

3.1.5 La pressione arteriosa durante Stress.

La pressione arteriosa aumenta durante l'esercizio fisico dinamico e statico anche se gli incrementi maggiori si registrano a carico della pressione arteriosa sistolica piuttosto che della pressione arteriosa diastolica.¹⁰³ I test da sforzo a carattere dinamico comprendono quelli eseguiti con il cicloergometro e quelli con il Treadmill. Attualmente non c'è consenso univoco sulla normale risposta della pressione arteriosa durante esercizio fisico. Molti studi riportano valori di SBP ≥ 210 mmHg per gli uomini e ≥ 190 mmHg per la donna come riferimento per definire l'ipertensione indotta da esercizio fisico, ma sono state utilizzate anche altre definizioni di esagerata risposta pressoria all'esercizio.^{124,125} Inoltre, l'incremento della SBP ad un dato carico lavorativo submassimale è in relazione alla BP pre-esercizio, all'età, alla rigidità arteriosa, all'obesità addominale, ed è in qualche modo più elevata nella donna che nell'uomo e meno nei soggetti allenati rispetto ai soggetti non allenati.^{123,127} La maggior parte degli studi condotti (non tutti...) ha evidenziato che un eccessivo aumento della pressione arteriosa durante esercizio fisico predice lo sviluppo di ipertensione in soggetti normotesi in maniera indipendente dalla pressione arteriosa a riposo.^{123,124,128} Pur tuttavia i test ergometrici non sono raccomandati come fattori predittivi di sviluppo di futura ipertensione per un gran

numero di limitazioni, come l'assenza di standardizzazione delle metodiche utilizzate e di definizioni condivise. Inoltre, non c'è unanimità sull'associazione della pressione arteriosa in corso di test ergometrici e il danno d'organo, quale la presenza di LVH, dopo correzione per la pressione arteriosa a riposo e per altre co-variabili, tanto nei soggetti normotesi che in quelli ipertesi.^{122.124} Del resto, anche i dati sul significato prognostico dell'ipertensione da esercizio sono ancora poco consistenti¹²⁵ a causa, probabilmente, del fatto che le due componenti emodinamiche della pressione arteriosa si spostano in direzione opposta durante lo sforzo: le resistenze periferiche totali si riducono mentre la gittata cardiaca incrementa. È probabile che il fattore prognostico decisivo più rilevante sia una graduale riduzione delle resistenze vascolari durante l'esercizio, compatibile con le modifiche strutturali nelle arterie ed arteriole.^{123.129} Se una alterata vasodilatazione arteriosa si possa tradurre o meno in un eccessivo rialzo della pressione arteriosa in corso di esercizio fisico dipende almeno in parte anche dalle modifiche della gittata cardiaca. Nei normotesi o in soggetti con ipertensione di grado lieve ed aumento adeguato della gittata cardiaca, una risposta pressoria esagerata all'esercizio sarebbe predittiva di "outcome" peggiore a lungo termine.^{125,130} Nel caso si configuri il quadro di normale pressione arteriosa a riposo, la comparsa di ipertensione durante esercizio fisico costituisce indicazione alla esecuzione dell'ABPM, in virtù della possibilità di trovarsi di fronte ad una forma di ipertensione mascherata.¹³¹ D'altronde, quando l'ipertensione è associata con disfunzione cardiaca e netto incremento della gittata sistolica durante esercizio, il significato prognostico del profilo pressorio durante esercizio andrebbe a perdersi.¹²⁹ Infine, l'incremento pressorio durante esercizio fisico assume un significato prognostico favorevole negli untrasettantacinquenni e nei pazienti con insufficienza cardiaca o con sospetta patologia cardiaca, casi nei quali un test da sforzo condotto ad alti carichi implica la presenza di una funzione sistolica relativamente preservata.^{125,132-134} In conclusione, i risultati finora ottenuti sull'ipertensione indotta da esercizio fisico e sulla relativa utilità diagnostica e prognostica risultano ancora fonte di dibattito. Tuttavia, il test da sforzo è un utile indicatore prognostico che prende in considerazione capacità fisica e dati elettrocardiografici, ed una anomala risposta pressoria durante test ergometrico può giustificare l'esecuzione di ABPM.

Numerosi Mental Stress sono stati sviluppati per indurre un incremento pressorio

attraverso la risoluzione di problemi matematici, tecnici o decisionali.¹²³ Tuttavia, questi test in generale non rappresentano quelli della vita reale, non sono ben standardizzati, hanno limitata riproducibilità e le correlazioni tra le risposte pressorie ai diversi stress sono piuttosto scarse.^{133,135} Una recente meta-analisi suggerisce che una maggiore responsività agli stress mentali esercita un effetto negativo sul futuro pattern di rischio CV del paziente – un composito di elevata BP, ipertensione, massa ventricolare sinistra (LVM), aterosclerosi subclinica ed eventi clinici cardiaci.¹³⁶ I risultati ottenuti presi insieme suggeriscono che la misurazione della pressione arteriosa nel corso dei Mental Stress non è attualmente utilizzabile nell pratica clinica.

3.1.6 Pressione Arteriosa Centrale (central BP)

La misurazione della pressione arteriosa centrale nei pazienti ipertesi sta assumendo un ruolo sempre più rilevante perché da un lato è stato dimostrato il suo valore predittivo nei confronti degli eventi cardiovascolari e dall'altro i farmaci antiipertensivi possono esercitare su di essa effetti diversi in confronto a quelli esercitati sulla pressione arteriosa brachiale. La curva pressoria arteriosa è composta dal fronte d'onda creato dalla contrazione cardiaca e da un'onda riflessa.¹³⁷ La sua analisi dovrebbe essere eseguita a livello centrale, ad es. nell'aorta ascendente poiché a questo livello viene espresso il reale "carico" imposto al muscolo cardiaco, all'encefalo, ai reni ed alle grosse arterie. La misurazione dell'onda riflessa è eseguita attraverso la quantificazione dell'Augmentation Index (AI) – definito come la differenza tra il secondo ed il primo picco sistolico, espresso come percentuale della pressione pulsatoria, preferibilmente corretta per la frequenza cardiaca. Data la variabile sovrapposizione di onde ortodromiche ed antidromiche lungo l'albero arterioso, la pressione sistolica aortica e la pressione pulsatoria possono risultare differenti dalla pressione arteriosa misurata convenzionalmente al braccio. Negli ultimi anni molti metodi, tra cui la tonometria sono stati sviluppati per stimare la pressione arteriosa centrale o la pulse pressure a partire dalla pressione arteriosa brachiale. Essi sono stati recentemente oggetto di revisione critica da un panel di esperti.¹³⁸ Recenti studi epidemiologici hanno mostrato che l'Augmentation Index e la Pulse Pressure, misurati con la tonometria carotidea sarebbero un fattore predittivo indipendente per tutte le cause di

mortalità cardiovascolare nei pazienti con insufficienza renale di grado severo.¹³⁹ Una recente meta-analisi ha confermato tali risultati in numerose popolazioni. Tuttavia, il valore predittivo additivo della pressione arteriosa centrale rispetto alla pressione arteriosa brachiale è risultato marginale o statisticamente non significativo in molti studi.¹⁴⁰ Pertanto le presenti Linee Guida, come le precedenti^{2,141} ritengono che, sebbene la misurazione della pressione arteriosa centrale e dell'Augmentation Index sia di grande interesse per analisi meccanicistiche in protocolli di ricerca di fisiopatologia, farmacologia e terapia, ulteriori studi sono necessari prima di raccomandarne l'uso routinario. L'unica eccezione potrebbe essere l'ipertensione sistolica isolata (ISH) nel giovane: in alcuni tra questi soggetti l'aumento della SBP a livello brachiale può essere dovuto all'alta amplificazione dell'onda pressoria centrale, mentre la pressione arteriosa centrale è normale.¹⁴³

3.2 Storia clinica

L'anamnesi del paziente iperteso dovrebbe tener conto del "quando" è stata posta la diagnosi di ipertensione, del "quanto" (valori attuali e pregressi di pressione arteriosa) e del "quale" sia stato o sia il trattamento farmacologico in atto. Inoltre è necessario porre particolare attenzione su eventuali cause di ipertensione secondaria e di ipertensione in corso di gravidanza nelle donne. Poiché l'ipertensione comporta un aumento del rischio di patologie renali e cardiovascolari (CHD, insufficienza cardiaca, stroke, PAD, morte CV) specialmente se vi è una contemporanea presenza di comorbidità, per caratterizzare il rischio CV globale del paziente dovrebbe essere raccolta un'anamnesi completa con particolare attenzione a malattie concomitanti quali diabete e segni clinici di insufficienza cardiaca, CHD o PAD, valvulopatie, palpitazioni, episodi sincopali, disordini neurologici con particolare enfasi per quanto riguarda stroke e TIA. La valutazione di un'eventuale CKD dovrà includere tipo e durata della malattia renale. Così andrebbe riscontrata la presenza di fumo di tabacco e dislipidemia. Una storia familiare di ipertensione giovanile e/o di malattia cardiovascolare precoce può rappresentare un indice di predisposizione familiare (genetica) all'ipertensione ed alla patologia cardiovascolare e può indurre alla richiesta dei test genetici indicati. I dettagli dell'anamnesi familiare e della raccolta della storia clinica sono riassunti in Tabella 8.

Table 8 Personal and family medical history

1. Duration and previous level of high BP, including measurements at home.
2. Secondary hypertension
a) Family history of CKD (polycystic kidney).
b) History of renal disease, urinary tract infection, haematuria, analgesic abuse (parenchymal renal disease).
c) Drug/substance intake, e.g. oral contraceptives, liquorice, carbenoxolone, vasoconstrictive nasal drops, cocaine, amphetamines, gluco- and mineralocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, erythropoietin, cyclosporine.
d) Repetitive episodes of sweating, headache, anxiety, palpitations (pheochromocytoma).
e) Episodes of muscle weakness and tetany (hyperaldosteronism).
f) Symptoms suggestive of thyroid disease.
3. Risk factors
a) Family and personal history of hypertension and CVD
b) Family and personal history of dyslipidaemia.
c) Family and personal history of diabetes mellitus (medications, blood-glucose levels, polyuria).
d) Smoking habits.
e) Dietary habits.
f) Recent weight changes; obesity.
g) Amount of physical exercise.
h) Snoring; sleep apnoea (information also from partner).
i) Low birth-weight.
4. History and symptoms of organ damage and cardiovascular disease.
a) Brain and eyes: headache, vertigo, impaired vision, TIA, sensory or motor deficit, stroke, carotid revascularization.
b) Heart: chest pain, shortness of breath, swollen ankles, myocardial infarction, revascularization, syncope, history of palpitations, arrhythmias, especially atrial fibrillation.
c) Kidney: thirst, polyuria, nocturia, haematuria.
d) Peripheral arteries: cold extremities, intermittent claudication, pain-free walking distance, peripheral revascularization.
e) History of snoring/chronic lung disease/sleep apnoea.
f) Cognitive dysfunction.
5. Hypertension management
a) Current antihypertensive medication.
b) Past antihypertensive medication.
c) Evidence of adherence or lack of adherence to therapy.
d) Efficacy and adverse effects of drugs.

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CVD = cardiovascular disease; TIA = transient ischaemic attack.

3.3 Esame obiettivo

L'esame obiettivo ha lo scopo di accertare ed avvalorare la diagnosi di ipertensione, stabilire i valori attuali di pressione arteriosa, ricercare cause di ipertensione secondaria e ridefinire il rischio CV totale. La BP dovrebbe essere misurata come schematizzato nella Sezione 3.1.1, ripetendo la misurazione per confermare la diagnosi di ipertensione. Almeno una volta, la misurazione della BP deve essere eseguita su entrambe le braccia; ciò consente di evidenziare eventuali differenze di

valori. Nello specifico, differenze nella SBP >20 mmHg e/o nella DPB >10 mmHg, qualora confermate in ulteriori misurazioni, devono indurre all'esecuzione di ulteriori indagini per definire eventuali anomalie dell'albero vascolare. Inoltre, bisognerebbe eseguire l'auscultazione delle carotidi, del cuore e dei vasi renali. Il riscontro obiettivo di eventuali soffi, deve essere approfondito, in base alla localizzazione, attraverso valutazioni strumentali quali: l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici, l'ecocardiogramma e l'ecocolordoppler delle arterie renali. Inoltre, l'esame obiettivo dovrebbe prevedere la misurazione di parametri antropometrici quali peso, altezza e circonferenza addominale in ortostatismo ed il calcolo del BMI (body mass index). La palpazione del polso radiale e la misurazione della frequenza cardiaca potrebbero identificare aritmie. In tutti i pazienti, dovrebbe essere misurata la frequenza cardiaca a riposo. Un incremento significativo della frequenza cardiaca indica un aumento del rischio di malattie cardiovascolari. Un polso irregolare potrebbe indurre il sospetto di fibrillazione atriale, inclusa la forma silente. Maggiori dettagli sulle modalità di esecuzione dell'esame obiettivo sono riassunti in Tabella 9.

Table 9 Physical examination for secondary hypertension, organ damage and obesity

Signs suggesting secondary hypertension
• Features of Cushing syndrome.
• Skin stigmata of neurofibromatosis (pheochromocytoma).
• Palpation of enlarged kidneys (polycystic kidney).
• Auscultation of abdominal murmurs (renovascular hypertension).
• Auscultation of precordial or chest murmurs (aortic coarctation; aortic disease; upper extremity artery disease).
• Diminished and delayed femoral pulses and reduced femoral blood pressure compared to simultaneous arm BP (aortic coarctation; aortic disease; lower extremity artery disease).
• Left–right arm BP difference (aortic coarctation; subclavian artery stenosis).
Signs of organ damage
• Brain: motor or sensory defects.
• Retina: fundoscopic abnormalities.
• Heart: heart rate, 3 rd or 4 th heart sound, heart murmurs, arrhythmias, location of apical impulse, pulmonary rales, peripheral oedema.
• Peripheral arteries: absence, reduction, or asymmetry of pulses, cold extremities, ischaemic skin lesions.
• Carotid arteries: systolic murmurs.
Evidence of obesity
• Weight and height.
• Calculate BMI: body weight/height ² (kg/m ²).
• Waist circumference measured in the standing position, at a level midway between the lower border of the costal margin (the lowest rib) and uppermost border of the iliac crest.

BP = blood pressure; BMI = body mass index.

3.4 Raccomandazioni per la misurazione della pressione arteriosa, l'anamnesi e l'esame obiettivo.

Blood pressure measurement, history, and physical examination

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
It is recommended to obtain a comprehensive medical history and physical examination in all patients with hypertension to verify the diagnosis, detect causes of secondary hypertension, record CV risk factors, and to identify OD and other CVDs.	I	C	-
Obtaining a family history is recommended to investigate familial predisposition to hypertension and CVDs.	I	B	143, 144
Office BP is recommended for screening and diagnosis of hypertension.	I	B	3
It is recommended that the diagnosis of hypertension be based on at least two BP measurements per visit and on at least two visits.	I	C	-
It is recommended that all hypertensive patients undergo palpation of the pulse at rest to determine heart rate and to search for arrhythmias, especially atrial fibrillation.	I	B	62, 63
Out-of-office BP should be considered to confirm the diagnosis of hypertension, identify the type of hypertension, detect hypotensive episodes, and maximize prediction of CV risk.	IIa	B	89, 90, 103, 105, 109, 113, 117
For out-of-office BP measurements, ABPM or HBPM may be considered depending on indication, availability, ease, cost of use and, if appropriate, patient preference.	IIb	C	-

ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; BP = blood pressure; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; HBPM = home blood pressure monitoring; OD = organ damage.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting levels of evidence.

3.5 Valutazione laboratoristica

La valutazione laboratoristica del paziente iperteso è finalizzata ad accertare la presenza di fattori di rischio aggiuntivi, alla ricerca di elementi suggestivi di ipertensione secondaria nonché alla caratterizzazione della presenza o assenza di danno d'organo. Le indagini dovrebbero procedere dalle più semplici alle più complesse. Maggiori dettagli in Tabella 10.

Table 10 Laboratory investigations

Routine tests
• Haemoglobin and/or haematocrit.
• Fasting plasma glucose.
• Serum total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol.
• Fasting serum triglycerides.
• Serum potassium and sodium.
• Serum uric acid.
• Serum creatinine (with estimation of GFR).
• Urine analysis: microscopic examination; urinary protein by dipstick test; test for microalbuminuria.
• 12-lead ECG.
Additional tests, based on history, physical examination, and findings from routine laboratory tests
• Haemoglobin A _{1c} (if fasting plasma glucose is >5.6 mmol/L (102 mg/dL) or previous diagnosis of diabetes).
• Quantitative proteinuria (if dipstick test is positive); urinary potassium and sodium concentration and their ratio.
• Home and 24-h ambulatory BP monitoring.
• Echocardiogram.
• Holter monitoring in case of arrhythmias.
• Carotid ultrasound.
• Peripheral artery/abdominal ultrasound.
• Pulse wave velocity.
• Ankle-brachial index.
• Fundoscopy.
Extended evaluation (mostly domain of the specialist)
• Further search for cerebral, cardiac, renal, and vascular damage, mandatory in resistant and complicated hypertension.
• Search for secondary hypertension when suggested by history, physical examination, or routine and additional tests.

BP = blood pressure; ECG = electrocardiogram; GFR = glomerular filtration rate.

3.6 Indagine Genetica

Spesso i pazienti ipertesi presentano una storia familiare positiva per ipertensione arteriosa^{143,144} con una percentuale di ereditarietà variabile tra il 35 ed il 50% secondo la maggior parte degli studi condotti finora,¹⁴⁵ percentuale peraltro

confermata anche attraverso la valutazione ABPM.¹⁴⁶ Esistono forme rare e monogeniche di ipertensione quali l'iperaldosteronismo glucocorticoide sensibile e la sindrome di Liddle, o altre varianti nelle quali la mutazione di un singolo gene riesce a spiegare pienamente la patogenesi dell'ipertensione e ne consente un trattamento specifico.¹⁴⁷ L'ipertensione arteriosa essenziale, invece, ha un carattere fortemente eterogeneo che indirizza verso l'eziologia multifattoriale. Molti studi di valutazione genomica e le relative meta-analisi hanno dimostrato un totale di 29 singoli polimorfismi nucleotidici che sono associati con la pressione arteriosa sistolica o diastolica.¹⁴⁸ Questi reperti potrebbero in futuro rappresentare elementi utili per il calcolo del rischio cardiovascolare.

3.7 Danno d'Organo Asintomatico (asymptomatic OD)

Dal momento che l'OD asintomatico rappresenta sia lo stadio intermedio nel continuum della patologia vascolare sia un fattore determinante del rischio cardiovascolare globale, nel paziente iperteso i segni di un interessamento subclino a carico di organi sensibili (cuore, reni e grossi vasi) andrebbero ricercati attentamente, con l'ausilio delle valutazioni laboratoristiche e strumentali appropriate (Tabella 10). Dovrebbe essere stressato il concetto che un gran numero di evidenze dimostrano il ruolo cruciale dell'OD asintomatico nel determinismo del rischio CV in individui con o senza ipertensione arteriosa. L'osservazione che ciascuno dei 4 markers di OD asintomatico (microalbuminuria, LVH, aumento della Pulse Wave Velocity (PWV) e la presenza di placche carotidee), consente di prevedere il rischio di mortalità cardiovascolare, indipendentemente dalla stratificazione SCORE⁵¹⁻⁵³ rappresenta un argomento di grande importanza in favore della caratterizzazione dell'OD nella pratica clinica quotidiana, sebbene sarebbe desiderabile disporre di studi su più ampi campioni di differenti popolazioni. Inoltre il rischio aumenta con il numero degli organi coinvolti.⁵¹

3.7.1 Cuore

3.7.1.1 Elettrocardiogramma (ECG)

L'ECG a 12 derivazioni dovrebbe essere parte integrante della valutazione di routine dei pazienti ipertesi. Pur non avendo grande sensibilità nell'identificare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, la positività dell'indice di Sokolow-Lyon ($SV1+RV5 > 3.5$ mV), l'indice di Sokolow-Lyon modificato (l'onda S più ampia + l'onda R più ampia >3.5 mV), la presenza di un'onda R in aVL >1.1 mV o dell'indice di Cornell modificato (>244 mV*ms) costituiscono fattore predittivo indipendente di eventi CV in studi osservazionali e trials clinici.¹⁴⁹ Pertanto l'ECG rappresenta uno strumento prezioso, almeno in pazienti di età >55 anni.^{150,151} L'esame elettrocardiografico può essere impiegato anche per identificare i pattern di sovraccarico ventricolare o "strain", indicativi di un livello di rischio cardiovascolare più severo,^{149,150,152} ischemia, difetti di conduzione, dilatazione atriale ed aritmie, inclusa la fibrillazione atriale (AF). La registrazione elettrocardiografia dinamica secondo Holter trova la sua indicazione nel sospetto diagnostico di aritmie o di episodi ischemici silenti. La AF è causa molto comune e frequente di complicanze cardiovascolari nei pazienti ipertesi,^{153,154} specialmente dello stroke;¹⁵³ ne consegue che rilevare precocemente la presenza di AF ed iniziare eventuale terapia anticoagulante può facilitare la prevenzione dell'ictus.

3.7.1.2 Ecocardiogramma

La valutazione ecocardiografica, anche se non esente da alcune limitazioni tecniche, è più sensibile rispetto a quella elettrocardiografica nell'identificazione della presenza di ipertrofia ventricolare sinistra ed è utile ridefinire il rischio cardiovascolare e renale.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Essa pertanto risulta utile nella più precisa stratificazione del rischio cardiovascolare e nel guidare l'intervento terapeutico.¹⁵⁸ La valutazione ecocardiografica dovrebbe includere una misura del setto interventricolare, dello spessore della parete posteriore e del diametro telediastolico ventricolare sinistro; a tal proposito, mentre il calcolo della massa ventricolare sinistra (LVM), indicizzata per la superficie corporea, identifica la presenza di LVH, il Relative Wall Thickness (RWT) o rapporto raggio-spessore ($2 \times$ spessore della parete posteriore/diametro telediastolico) definisce la geometria del ventricolo sinistro (di tipo concentrico o eccentrico). Il calcolo della LVM può essere eseguito secondo quanto stabilito nella formula indicata dall'American Society of Echocardiography.¹⁵⁹ Anche se la relazione tra massa ventricolare sinistra e rischio

cardiovascolare è di tipo continuo, i valori soglia di 115 g/m^2 (BSA, Body Surface Area) per i maschi e di 95 g/m^2 per le femmine sono largamente impiegati come cut off per la definizione di ipertrofia ventricolare sinistra.¹⁵⁹ Nei pazienti in sovrappeso o obesi può essere utile l'indicizzazione della LVM per l'altezza con fattori esponenziali di correzione di 1.7 o 2.7 per riportare la LVM alla superficie corporea ed evitare di sottostimare la LVH.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ E' preferibile usare $1.7 (\text{g/m}^{1.7})$ come esponente dell'altezza in quanto la potenza di 2.7 potrebbe sovrastimare la LVH in soggetti bassi e sottostimarla in soggetti alti. Cut-off differenti sono necessari per uomini e donne.¹⁶⁰

La LVH concentrica, con $\text{RWT} \geq 0.42$ e valori di massa ventricolare aumentati; la LVH eccentrica, con $\text{RWT} \leq 0.42$ e valori di massa ventricolare aumentati ed il rimodellamento concentrico, con $\text{RWT} \geq 0.42$ e valori di massa ventricolare sinistra nella norma, si sono rivelate tutte predittive di un aumentato rischio cardiovascolare, ma l'ipertrofia concentrica è il più forte fattore predittivo di un incremento del rischio.¹⁶²⁻¹⁶⁴

Nel paziente iperteso si riscontra anche un'alterazione del rilasciamento del ventricolo sinistro e quindi del suo riempimento; tali alterazioni sono note come disfunzione diastolica. Nell'iperteso, la disfunzione diastolica è associata a modifiche concentriche della geometria ventricolare sinistra le quali possono *per se* determinare i segni e/o sintomi di insufficienza cardiaca, anche quando la frazione d'eiezione (EF) sia ancora normale (insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione preservata).¹⁶⁵ A tal proposito la misurazione Doppler del flusso transmitralico può quantificare le alterazioni del riempimento ventricolare e predire susseguente insufficienza cardiaca e mortalità per tutte le cause, ma da sola non è sufficiente per stratificare completamente da un punto di vista clinico e prognostico i pazienti ipertesi.^{166,167} Per questo motivo, in accordo con recenti raccomandazioni, sarebbe necessario combinare la stima Doppler del pattern di flusso transmitralico con il Doppler tissutale dell'anulus mitralico (TDI).¹⁶⁸ La riduzione della velocità dell'onda e' al TDI è tipica della malattie ipertensiva, e, spesso, la onda e' settale è ridotta più dell'onda e' della parete laterale. La diagnosi ed il grading della disfunzione diastolica sono basati sulla ampiezza di e' (media della rilevazione settale e laterale dell'anulus mitralico) e su ulteriori misurazioni che includono il rapporto tra l'onda E

del flusso transmitralico e l'onda e' al TDI (E/e' ratio) e le dimensioni dell'atrio sinistro.¹⁶⁸

Il grading di disfunzione diastolica è un fattore predittivo per tutte le cause di mortalità in un'ampia gamma di studi epidemiologici.¹⁶⁹ I valori di e' e del rapporto E/e' sono ampiamente dipendenti dall'età ed, in qualche modo, meno dal sesso.¹⁷⁰ Il rapporto E/e' consente di definire la presenza di un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro. Il valore prognostico del rapporto E/e' è ben caratterizzato nel setting degli ipertesi¹⁷¹ ed un valore di E/e' > 13¹⁶⁸ è associato negli ipertesi con un aumentato rischio cardiovascolare, indipendentemente dalla LVM e dal relative wall thickness.¹⁷¹ Il riscontro di dilatazione atriale sinistra può fornire ulteriori informazioni e costituisce un prerequisito per la diagnosi di disfunzione diastolica. Le dimensioni dell'atrio sinistro sono meglio misurate attraverso la determinazione del volume atriale sinistro indicizzato (LAVi): un LAVi ≥34 mL/m² costituisce un fattore predittivo di morte, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale e stroke ischemico.¹⁷³

I range normali di riferimento ed i relativi valori di cut-off sono espressi in Tabella 11.

Table 11 Cut-off values for parameters used in the assessment of LV remodelling and diastolic function in patients with hypertension. Based on Lang et al.¹⁵⁸ and Nagueh et al.¹⁶⁸

Parameter	Abnormal if
LV mass index (g/m ²)	>95 (women) >115 (men)
Relative wall thickness (RWT)	>0.42
Diastolic function:	
Septal e' velocity (cm/sec)	<8
Lateral e' velocity (cm/sec)	<10
LA volume index (mL/m ²)	≥34
LV Filling pressures : E / e' (averaged) ratio	≥13

LA = left atrium; LV = left ventricle; RWT = relative wall thickness.

Il metodo più utilizzato per evidenziare l'LVH è dividere la LVM per la BSA così che gli effetti delle dimensioni corporee e dell'obesità sulla LVM sono ampiamente eliminati. Nonostante derivino per lo più da studi controllati di popolazione, con l'ovvia possibilità di bias, questi parametri sono quelli raccomandati dall'American Society of Echocardiography e dall'European Association of Echocardiography e sono quelli utilizzati nella maggior parte dei laboratori di ecocardiografia. Presto saranno disponibili dati derivanti dall'osservazione di popolazioni di etnia differente. Per caratterizzare la disfunzione sistolica subclinica, la speckle tracking echocardiography può quantificare la funzione contrattile longitudinale (longitudinal strain) e può essere d'aiuto nello smascherare disfunzioni sistoliche subcliniche di nuova insorgenza in pazienti con recente diagnosi di ipertensione senza LVH.^{173,174} Tuttavia, la valutazione della funzione sistolica nella malattia ipertensiva non aggiunge informazioni prognostiche ulteriori rispetto alla LVM, almeno in un contesto di frazione di eiezione conservata.

Nella pratica clinica, la valutazione ecocardiografica del paziente iperteso dovrebbe essere eseguita in base al contesto clinico e con differenti finalità: in pazienti ipertesi con rischio CV totale di grado moderato, essa può ridefinire il rischio attraverso il riscontro di una LVH non evidenziata all'ECG; nei pazienti ipertesi con evidenza elettrocardiografica di LVH, l'ecocardiogramma consente di quantificare l'ipertrofia, definire la geometria ventricolare e quindi ridefinire il rischio CV; nei pazienti ipertesi con sintomi cardiaci può aiutare il medico a scoprire eventuali patologie sottostanti. È ovvio che l'ecocardiografia, inclusa la valutazione dell'aorta ascendente e lo screening vascolare, può assumere un valore diagnostico significativo nella maggior parte dei pazienti con ipertensione e dovrebbe idealmente essere indicata in tutti i pazienti ipertesi che vengano valutati per la prima volta. Naturalmente, una maggiore o minore restrizione nelle indicazioni dipenderà dalla disponibilità di un laboratorio attrezzato e dai relativi costi.

3.7.1.3 Risonanza Magnetica Cardiaca

Si può ricorrere alla Risonanza Magnetica (MRI) Cardiaca per valutare le dimensioni e la massa del ventricolo sinistro quando l'ecocardiografia non è tecnicamente eseguibile o quando un'immagine di "delayed enhancement" potrebbe modificare l'iter terapeutico del paziente.^{175,176}

3.7.1.4 Ischemia miocardica

Procedure specifiche devono essere utilizzate per la diagnosi di ischemia miocardica nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra.¹⁷⁷ Infatti, la presenza di ipertensione riduce la specificità di alcuni test come il test ergometrico e la miocardioscintigrafia perfusionale.¹⁷⁸ Un test ergometrico che dimostri una capacità aerobica normale senza alterazioni elettrocardiografiche ha un valore predittivo negativo accettabile in pazienti senza una forte sintomatologia indicativa di coronaropatia a carattere ostruttivo. Quando si manifestino alterazioni elettrocardiografiche in corso di test da sforzo o lo stesso risulti dubbio o di difficile interpretazione si può ricorrere a test di imaging quali: MRI cardiaca da stress, miocardioscintigrafia perfusionale, ecostress.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰

Le alterazioni della cinesi distrettuale all'ecostress sono altamente specifiche per stenosi delle arterie coronariche epicardiche maggiori, mentre le anomalie della perfusione alla miocardioscintigrafia sono riscontrate frequentemente anche in presenza di un circolo coronarico pressoché normale in pazienti con LVH e malattia coronarica microvascolare.¹⁷⁷ E' stato recentemente suggerito che la valutazione della cinesi distrettuale combinata con lo studio ecocardiografico della riserva coronarica sull'arteria interventricolare anteriore consentirebbe di distinguere la malattia coronarica ostruttiva (ridotta riserva coronarica più anomalie inducibili della cinesi distrettuale) dall'isolato danno coronarico microcircolatorio (ridotta riserva coronarica senza alterazioni della wall motion).¹⁸⁰ Una riserva di flusso coronarico ≤ 1.91 , infine, ha mostrato valore prognostico indipendente nell'ipertensione.^{181,182}

3.7.2 Vasi Arteriosi

3.7.2.1 Arterie carotidi

Lo spessore intima-media (intima media thickness, IMT) e/o la presenza di placche all'esame ultrasonografico delle arterie carotidi hanno mostrato valore predittivo nei riguardi di stroke ed infarto miocardico, indipendentemente dai fattori di rischio CV tradizionali.^{51,183-186} Questa relazione è mantenuta sia se si considera l'IMT

misurato alla biforcazione carotidea (che riflette primariamente aterosclerosi) sia se si considera l'IMT misurato a livello della carotide comune (che riflette primariamente ipertrofia vascolare). La relazione tra IMT ed eventi CV è continua e determinare una soglia oltre la quale il rischio di eventi CV aumenti è piuttosto arbitrario. Sebbene un IMT > 0.9 mm sia stato considerato come indice di patologia vascolare nelle linee guida 2007², il valore soglia per elevato rischio CV è risultato più alto nei pazienti anziani del Cardiovascular Health Study e nei pazienti di media età dell'European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) (1.06 ed 1.16 mm, rispettivamente).^{184,186} La placca carotidea può essere identificata per la presenza di IMT \geq 1.5 mm o per la presenza di un aumento focalizzato dell'IMT maggiore di 0.5 mm o maggiore del 50% dell'IMT circostante.¹⁸⁷ Sebbene la presenza di una placca carotidea sia un importante fattore predittivo di eventi CV,^{51,183-185,188} la sua presenza rispetto al solo aumento dell'IMT non ha valore prognostico aggiuntivo, né consente la riclassificazione dei pazienti in una diversa categoria di rischio nell'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.¹⁸⁵ Una recente sistematica review sull'argomento conclude che la presenza di un reperto aterosclerotico carotideo ulteriore può avere valore predittivo aggiuntivo rispetto alla misurazione dell'IMT soltanto in soggetti asintomatici a rischio cardiovascolare intermedio.¹⁸⁹

3.7.2.2 Pulse Wave Velocity

La rigidità delle grandi arterie (stiffness) e il fenomeno della riflessione dell'onda pressoria sono stati identificati quali determinanti della Isolated Systolic Hypertension e dell'aumento della pressione pulsatoria con l'età.¹⁹⁰ La Pulse Wave Velocity carotido-femorale rappresenta il gold standard per la misurazione della stiffness aortica. Sebbene la relazione tra la stiffness aortica e gli eventi sia continua, un valore soglia di 12 m/sec è stato suggerito dalle linee guida ESH/ESC 2007 per discriminare significative alterazioni della funzione aortica in pazienti ipertesi di media età.²

Un recente Consensus di esperti ha suggerito di abbassare il valore soglia a 10 m/sec.¹⁹¹ utilizzando la distanza del percorso diretto carotido-femorale che è del 20% più breve rispetto alla vera distanza anatomica percorsa dall'onda pressoria (0.8 x 12 m/sec= 10 m/sec). La stiffness aortica negli ipertesi ha un valore predittivo indipendente per eventi CV fatali e non fatali.^{192,193} Il valore additivo della PWV

rispetto ai fattori di rischio tradizionali, compreso lo SCORE ed il Framingham risk score, è stato quantificato in un numero considerevole di studi.^{512,513,194,195} Inoltre, una percentuale importante di pazienti a rischio intermedio potrebbe essere riclassificata in una classe di rischio più alta o più bassa attraverso la misurazione della stiffness arteriosa.^{51,195,196}

3.7.2.3 *Indice Caviglia – Braccio (ABI index)*

L'Indice caviglia-braccio (ankle-brachial index) può essere misurato o con dispositivi automatici o con un Doppler continuous-wave unito ad uno sfigmomanometro a mercurio. Un basso ABI (ad esempio <0.9) è espressione di arteriopatia periferica e, più in generale, di avanzata aterosclerosi,¹⁹⁷ ed è associato con una mortalità CV a 10 anni e ad un tasso di eventi coronarici pressochè raddoppiati rispetto ai dati complessivi di tutte le categorie del Framingham.¹⁹⁸ Inoltre, anche la PAD asintomatica, come diagnosticata da un basso ABI, è risultata prospetticamente associata nei maschi ad una incidenza di morbilità CV e di eventi fatali di circa il 20% in 10 anni.^{198,199} Comunque, l'ABI è più utile per il riscontro di PAD soprattutto negli individui che abbiano grande probabilità pre test di essere affetti da arteriopatia periferica.

3.7.2.4 *Metodiche ulteriori*

La misurazione dell'IMT carotideo, della stiffness aortica o dell'ABI rappresentano indagini ragionevoli da utilizzare nella stratificazione prognostica dei pazienti ipertesi. Numerose altre metodiche sono state utilizzate a scopo di ricerca in specifici setting di pazienti, ma non possono essere impiegate in clinica. Un aumento del rapporto parete-lume nelle piccole arterie può essere misurato nel tessuto sottocutaneo di campioni bioptici dei glutei. Questi parametri possono risultare precocemente alterati nei diabetici e negli ipertesi ed avere valore predittivo di morbilità e mortalità cardiovascolare,¹⁹⁹⁻²⁰² ma la metodica è invasiva e non può essere utilizzata nella pratica clinica quotidiana. Un aumento del calcio nelle coronarie, come quantificato dalla TC ad alta risoluzione, è stato prospetticamente validato come fattore predittivo di CVD ed è di indubbia utilità nel ristrutturare adulti asintomatici in gruppi ad alto o moderato rischio cardiovascolare^{203,204} ma la

limitata disponibilità e l'alto costo della necessaria strumentazione pone seri problemi di impiego. La disfunzione endoteliale predice l'outcome in pazienti con malattia cardiovascolare,²⁰⁵ sebbene i dati sull'ipertensione siano ancora scarsi. Inoltre, le tecniche utilizzate per lo studio della funzione endoteliale sono laboriose, richiedono tempo e sono spesso invasive.

3.7.3 Rene

La diagnosi del danno renale legato a uno stato ipertensivo si basa sul reperto di elevati livelli di creatinina sierica, di una riduzione della clearance della creatinina o di un'elevata escrezione urinaria di albumina.²⁰⁷ Una volta riscontrata, la classificazione dell'insufficienza renale si fonda sul calcolo della filtrazione glomerulare mediante la formula abbreviata "modification of diet in renal disease" (MDRD),²⁰⁸ la formula di Cockcroft-Gault o, più recentemente, con la formula "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" (CKD-EPI),²⁰⁹ che richiedono la conoscenza dell'età, del sesso, dell'etnia e dei livelli di creatinina sierica. Quando eGFR sia <60 ml/min/1.73 m², possono essere caratterizzati tre differenti stadi di insufficienza renale: stadio 3 con valori tra 30 e 60 ml/min/1.73 m², stadi 4 e 5 con valori inferiori rispettivamente inferiori a 30 e 15 ml/min/1.73 m². Le formule permettono di diagnosticare gradi lievi di insufficienza renale, con livelli di creatinina sierica ancora nella norma.²¹¹ Una riduzione del filtrato glomerulare ed un incremento del rischio cardiovascolare possono essere desunti da un aumento dei livelli sierici di cistatina C.²¹² Talvolta è possibile riscontrare un lieve incremento della creatinina sierica (fino al 20%) quando si instaura o si potenzia la terapia antipertensiva specialmente con i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina. Questo reperto non deve essere considerato come indice di un progressivo deterioramento della funzione renale. La presenza di iperuricemia viene frequentemente osservata nella popolazione ipertesa non trattata (particolarmente in caso di preeclampsia) e risulta correlata alla presenza di un ridotto flusso renale e di nefrosclerosi.²¹³

Mentre un aumento della creatininemia o una riduzione della eGFR indirizza verso una riduzione della filtrazione glomerulare, un incremento dell'escrezione urinaria di albumina o di proteine suggerisce, in generale, un'alterazione della membrana di

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 2,²¹⁴ mentre la presenza di franca proteinuria indica generalmente la presenza di un danno renale parenchimale conclamato.²¹⁵ Sia nei pazienti ipertesi non diabetici che diabetici è stato dimostrato che la presenza di microalbuminuria, anche quando inferiore ai valori soglia di riferimento,²¹⁶ è in grado di predire gli eventi cardiovascolari,²¹⁷⁻²²⁵ ed il rapporto albumina/creatinina urinaria, a partire dal valore soglia ≥ 3.9 mg/g nei maschi e ≥ 7.5 mg/g nelle femmine, ha mostrato una relazione continua con eventi CV e non CV in numerosi studi.^{224,226} Sia nella popolazione generale che nei pazienti diabetici, la presenza combinata di una maggiore escrezione urinaria di proteine e ridotta filtrazione glomerulare costituisce un rischio cardiovascolare e renale maggiore rispetto a ciascuna anomalia considerata da sola, rendendo questi fattori di rischio sia indipendenti che cumulativi.^{227,228} Una soglia arbitraria decisa per definire il valore della microalbuminuria è stata stabilita pari a 30 mg/g di creatinina.

Peraltro, 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.^{218,229-233} In tutti i pazienti ipertesi è pertanto raccomandato eseguire una stima del filtrato glomerulare ed un test per la ricerca di microalbuminuria su un campione di urine.

3.7.4 Fondo Oculare

La tradizionale classificazione della retinopatia ipertensiva, attraverso la valutazione oftalmoscopica del fondo oculare, è basata sul lavoro pionieristico di Keith, Wagener e Barker del 1939 ed il suo ruolo prognostico è stato ben documentato nei pazienti ipertesi.²³⁴ Il Grado III (emorragie retiniche, microaneurismi, essudati a “fiocco di cotone”) ed il Grado IV (papilledema e/o edema maculare più i segni del Grado III) sono indicativi di severa retinopatia ipertensiva ed hanno un alto valore predittivo per mortalità cardiovascolare.^{234,235} Il Grado I (restringimenti arteriolarari focali o diffusi) ed il Grado II (incroci artero-venosi) rappresentano uno stadio precoce della retinopatia, ma il loro ruolo prognostico è controverso e, comunque, meno

stringente.^{236,237} La maggior parte di queste valutazioni è eseguita su fotografie retiniche da parte degli oftalmologi, con una sensibilità maggiore rispetto a quella dell'esame oftalmoscopico condotto dai medici generalisti.²³⁸ Sono state portate delle critiche sulla riproducibilità dei quadri di retinopatia I e II poiché persino quando riscontrati da operatori esperti mostrano alta variabilità intra- ed inter-osservatore (in contrasto con quanto avviene per le retinopatie ipertensive avanzate).^{239,240} La relazione tra calibro dei vasi retinici e rischio di stroke futuri è stata analizzata attraverso reviews e meta-analisi nelle quali è riportato che l'aumento del calibro delle venule retiniche è risultato predittivo di stroke, mentre il calibro delle arteriole retiniche non è risultato associato allo stroke.²⁴¹

Il restringimento di arteriole e venule retiniche così come accade per altri letti capillari vascolari,^{242,243} potrebbe rappresentare un'alterazione strutturale precoce nell'ipertensione ma il suo valore additivo nell'identificare pazienti a rischio per altri tipi di danno d'organo deve essere ancora definito.^{243,244} Il rapporto tra calibro artero-venoso delle arterie e venule retiniche predice l'incidenza di stroke e morbilità CV ma è influenzato dalle variazioni concomitanti del diametro delle venule e la necessità di metodologie complesse (fotogrammi digitalizzati, necessità di una lettura centralizzata) ne impediscono un uso diffuso nella pratica clinica.²⁴⁵⁻²⁴⁸ Sono in corso di studio nuove tecnologie per misurare direttamente il rapporto parete-lume delle arteriole retiniche e quindi il remodelling vascolare negli stadi precoci e tardivi della malattia ipertensiva.²⁴⁹

3.7.5 Encefalo

L'ipertensione è associata, come ben noto, con un aumento dell'incidenza di stroke, ma anche con il rischio di danno cerebrale asintomatico, documentato attraverso la MRI cerebrale, in particolare negli anziani.^{250,251} Le lesioni maggiormente evidenziate dalla MRI sono le lesioni ipertensive della sostanza bianca, che possono essere documentate in quasi tutti gli anziani ipertesi²⁵⁰, sebbene con diversa severità, e gli infarti silenti per lo più piccoli e profondi (infarti di tipo lacunare, 10-30% dei casi).²⁵² Altri tipi di lesione, riscontrate più di recente, sono le microemorragie, viste in circa il 5% degli individui. Le lesioni ipertensive della sostanza bianca e gli infarti silenti sono associate ad un aumentato rischio di stroke, deterioramento cognitivo e

demenza.^{250,252-254} Nei pazienti ipertesi senza evidente malattia cardiovascolare, la MRI ha mostrato che le lesioni cerebrovascolari silenti sono anche più frequenti (44%) rispetto alle lesioni subcliniche a carico del cuore (21%) e del rene (26%), e frequentemente si manifestano in assenza di altri segni di danno d'organo.²⁵⁵ Nonostante la rilevanza clinica di queste osservazioni, la ridotta disponibilità e gli elevati costi della MRI non ne permettono un impiego diffuso per la valutazione diagnostica degli ipertesi anziani, e tuttavia lo studio MRI per la ricerca di lesioni ipertensive della sostanza bianca ed infarti cerebrali è raccomandato in tutti gli ipertesi che presentano disturbi neurologici e in particolare perdita di memoria.²⁵⁵⁻²⁵⁷ Infine, poiché i disturbi cognitivi dell'anziano sono, almeno in parte, correlati all'ipertensione,^{258,259} i test di valutazione cognitiva dovrebbero essere sempre utilizzati nella valutazione clinica del paziente iperteso anziano.

3.7.6 Valore prognostico e limitazioni

La Tabella 12 sintetizza il valore predittivo CV, la disponibilità, la riproducibilità ed il rapporto costo-beneficio delle procedure utilizzate per la valutazione del danno d'organo, con le relative strategie di ricerca

Table 12 Predictive value, availability, reproducibility and cost-effectiveness of some markers of organ damage

Marker	Cardiovascular predictive value	Availability	Reproducibility	Cost-effectiveness
Electrocardiography	+++	+++	+++	+++
Echocardiography, plus Doppler	+++	+++	+++	+++
Estimated glomerular filtration rate	+++	+++	+++	+++
Microalbuminuria	+++	+++	++	+++
Carotid intima-media thickness and plaque	+++	+++	+++	+++
Arterial stiffness (pulse wave velocity)	+++	++	+++	+++
Ankle-brachial index	+++	+++	+++	+++
Fundoscopy	+++	+++	++	+++
<i>Additional measurements</i>				
Coronary calcium score	++	+	+++	+
Endothelial dysfunction	++	+	+	+
Cerebral lacunae/white matter lesions	++	+	+++	+
Cardiac magnetic resonance	++	+	+++	++

Scores are from + to ++++.

3.7.7 Raccomandazioni per la ricerca del danno d'organo asintomatico, del coinvolgimento cardiaco e renale

Sono sintetizzate nel successivo riquadro.

Search for asymptomatic organ damage, cardiovascular disease, and chronic kidney disease			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Heart			
An ECG is recommended in all hypertensive patients to detect LVH, left atrial dilatation, arrhythmias, or concomitant heart disease.	I	B	149, 150, 151, 154
In all patients with a history or physical examination suggestive of major arrhythmias, long-term ECG monitoring and, in case of suspected exercise-induced arrhythmias, a stress ECG test should be considered.	IIa	C	-
An echocardiogram should be considered to refine CV risk, and confirm ECG diagnosis of LVH, left atrial dilatation or suspected concomitant heart disease, when these are suspected.	IIa	B	156, 158, 160, 163, 164
Whenever history suggests myocardial ischaemia, a stress ECG test is recommended, and, if positive or ambiguous, an imaging stress test (stress echocardiography, stress cardiac magnetic resonance or nuclear scintigraphy) is recommended.	I	C	-
Arteries			
Ultrasound scanning of carotid arteries should be considered to detect vascular hypertrophy or asymptomatic atherosclerosis, particularly in the elderly.	IIa	B	51, 183–185, 188
Carotid-femoral PWV should be considered to detect large artery stiffening.	IIa	B	51, 138, 192–195
Ankle-brachial index should be considered to detect PAD.	IIa	B	198, 199
Kidney			
Measurement of serum creatinine and estimation of GFR is recommended in all hypertensive patients. ^d	I	B	228, 231, 233
Assessment of urinary protein is recommended in all hypertensive patients by dipstick.	I	B	203, 210
Assessment of microalbuminuria is recommended in spot urine and related to urinary creatinine excretion.	I	B	222, 223, 225, 228
Fundoscopy			
Examination of the retina should be considered in difficult to control or resistant hypertensive patients to detect haemorrhages, exudates, and papilloedema, which are associated with increased CV risk.	IIa	C	-
Examination of the retina is not recommended in mild-to-moderate hypertensive patients without diabetes, except in young patients.	III	C	-
Brain			
In hypertensive patients with cognitive decline, brain magnetic resonance imaging or computed tomography may be considered for detecting silent brain infarctions, lacunar infarctions, microbleeds, and white matter lesions.	IIb	C	-

CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; GFR = glomerular filtration rate; LVH = left ventricular hypertrophy; MRI = magnetic resonance imaging; PAD = peripheral artery disease; PWV = pulse wave velocity.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.
^dThe MDRD formula is currently recommended but new methods such as the CKD-EPI method aim to improve the accuracy of the measurement.

3.8 Ricerca delle forme di ipertensione secondaria

Una causa specifica e potenzialmente reversibile di ipertensione può essere identificata in un numero relativamente piccolo di pazienti ipertesi. E tuttavia, data l'alta prevalenza globale dell'ipertensione, milioni di pazienti in tutto il mondo possono essere affetti da forme secondarie. Se diagnosticati e trattati appropriatamente, i pazienti con ipertensione secondaria potrebbero essere curati, o almeno migliorare il controllo pressorio e ridurre il rischio CV. Conseguentemente, è saggia precauzione eseguire in tutti i pazienti ipertesi un semplice screening per le forme secondarie. Lo screening può prevedere la raccolta dell'anamnesi, l'esame clinico ed alcune indagini di laboratorio (Tabelle 9, 10 e 13). Inoltre, una forma di ipertensione secondaria può essere indicata da una severa elevazione pressoria, da un improvviso peggioramento dell'ipertensione, da una risposta inadeguata alla terapia, o dalla presenza di danno d'organo sproporzionato alla durata dell'ipertensione. Se la valutazione basale del paziente fa sospettare una forma secondaria, sono necessarie specifiche procedure, come sottolineato in Tabella 13.

L'iter diagnostico delle forme di ipertensione secondaria, particolarmente nel sospetto di un'ipertensione di origine endocrinologica, andrebbe condotto nei centri di riferimento.

Table 13 Clinical indications and diagnostics of secondary hypertension

Common causes	Clinical indications			Diagnostics	
	Clinical history	Physical examination	Laboratory investigations	First-line test(s)	Additional confirmatory test(s)
Renal parenchymal disease	History of urinary tract infection or obstruction, haematuria, analgesic abuse; family history of polycystic kidney disease.	Abdominal masses (in case of polycystic kidney disease).	Presence of protein, erythrocytes, or leucocytes in the urine; decreased GFR.	Renal ultrasound	Detailed work-up for kidney disease.
Renal artery stenosis	Fibromuscular dysplasia: early onset hypertension (especially in women). Atherosclerotic stenosis: hypertension of abrupt onset, worsening or increasingly difficult to treat; flash pulmonary oedema.	Abdominal bruit	Difference of >1.5 cm in length between the two kidneys (renal ultrasound); rapid deterioration in renal function (spontaneous or in response to RAA blockade).	Renal Duplex Doppler ultrasonography	Magnetic resonance angiography, spiral computed tomography, intra-arterial digital subtraction angiography.
Primary aldosteronism	Muscle weakness; family history of early onset hypertension and cerebrovascular events at age <40 years.	Arrhythmias (in case of severe hypokalaemia).	Hypokalaemia (spontaneous or diuretic-induced); incidental discovery of adrenal masses.	Aldosterone–renin ratio under standardized conditions (correction of hypokalaemia and withdrawal of drugs affecting RAA system).	Confirmatory tests (oral sodium loading, saline infusion, fludrocortisone suppression, or captopril test); adrenal CT scan; adrenal vein sampling.
Discretion causes					
Pheochromocytoma	Paroxysmal hypertension or a crisis superimposed to sustained hypertension; headaches, sweating, palpitations and pallor; positive family history of pheochromocytoma.	Shin stigmata of neurofibromatosis (calf-toe-lit spots, neurofibromas).	Incidental discovery of adrenal (or in some cases, extra-adrenal) masses.	Measurement of urinary fractionated metanephrines or plasma-free metanephrines.	CT or MRI of the abdomen and pelvis; ¹²³ I-labelled meta-iodobenzyl-guanidine scanning; genetic screening for pathogenic mutations.
Cushing's syndrome	Rapid weight gain, polyuria, polydipsia, psychological disturbances.	Typical body habitus (central obesity, moon-face, buffalo hump, red striae, hirsutism).	Hyperglycaemia	24-h urinary cortisol excretion	Dexamethasone-suppression tests

CT = computed tomography; GFR = glomerular filtration rate; MRI = magnetic resonance imaging; RAA = renin–angiotensin–aldosterone.

4 APPROCCIO AL TRATTAMENTO

4.1 Benefici del trattamento: le evidenze scientifiche

Le evidenze che mostrano l'utilità del trattamento con farmaci antiipertensivi per ridurre il rischio dei maggior outcomes CV (stroke fatale e non fatale, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare) nei soggetti ipertesi derivano da un numero di trials clinici randomizzati, la maggior parte dei quali controllati con placebo, realizzati tra il 1965 ed il 1995. La loro meta-analisi²⁶⁰ è stata riportata nell'edizione 2003 delle linee guida ESC/ESH.¹ Evidenze di supporto derivano dall'osservazione che la regressione del danno d'organo legata al controllo pressorio, come la regressione dell'LVH o della microalbuminuria, può accompagnarsi ad una riduzione di outcomes fatali e non fatali,^{261,262} sebbene questa evidenza sia ovviamente indiretta, basandosi sull'analisi post-hoc di dati randomizzati.

I trials randomizzati basati su outcomes CV “hard” hanno tuttavia delle limitazioni, come evidenziato già nelle precedenti Linee Guida ESC/ESH,² legate a: (i) per limitare il numero dei pazienti necessari, i trials comunemente arruolano pazienti ad alto rischio (età avanzata, malattie concomitanti o precedenti); (ii) per ovvie ragioni, la durata dei trials controllati deve essere necessariamente breve (nei casi migliori tra 3 e 6 anni) cosicché le raccomandazioni per interventi a lungo termine sono basate su estrapolazioni di dati ottenuti su periodi di tempo molto più brevi dell’aspettativa di vita dei pazienti. Il supporto alla teoria secondo cui i benefici osservati durante i primi anni continuano per un periodo molto più lungo derivano in realtà da studi della durata di poche decadi²⁶²

Le raccomandazioni che seguono sono basate sulle evidenze disponibili da trials randomizzati e focalizzano alcuni aspetti importanti: (i) quando la terapia dovrebbe essere iniziata (ii) qual è il target pressorio da raggiungere in setting di ipertesi a differente livello di rischio CV (iii) quali strategie terapeutiche e quali farmaci scegliere in pazienti ipertesi con differenti caratteristiche cliniche.

4.2 Quando instaurare il trattamento farmacologico

4.2.1 Le raccomandazioni delle precedenti Linee Guida

Nelle Linee Guida ESH/ESC del 2007 così come in altre^{54,55,264} il trattamento farmacologico era raccomandato per i pazienti con ipertensione arteriosa di Grado 1 anche in assenza di ulteriori fattori di rischio o di danno d’organo, verificato che il trattamento non farmacologico non forniva alcun successo terapeutico. Inoltre, le Linee Guida del 2007² raccomandavano il raggiungimento di un basso target pressorio nel corso del trattamento dei pazienti con diabete, patologie cardiovascolari ed insufficienza renale cronica suggerendo di instaurare terapia antiipertensiva, in queste categorie di pazienti, anche in quei soggetti con valori di pressione arteriosa normale-alta (130-139/85-89 mmHg). Queste raccomandazioni sono state rivisitate nel documento ESH redatto nel 2009¹⁴¹ in seguito ad un’ampia revisione delle evidenze disponibili.²⁶⁵ Nei seguenti paragrafi saranno riassunte le conclusioni attuali in merito.

4.2.2 Ipertensione di grado 2 e 3 ed ipertensione di grado 1 ad alto rischio

Numerosi trials randomizzati hanno fornito incontrovertibili evidenze circa la necessità di una terapia farmacologica²⁶⁰ non solo nei pazienti con valori di SBP ≥ 160 mmHg o DBP ≥ 100 mmHg, i quali dovrebbero ora essere classificati come grado 2 o grado 3, ma anche in alcuni pazienti con ipertensione arteriosa di grado 1 ad alto rischio. Nonostante alcune difficoltà nell'applicare la nuova classificazione a vecchi trials, le evidenze a favore dell'efficacia della terapia farmacologica in pazienti con marcata elevazione pressoria o in pazienti ipertesi ad alto rischio CV totale appaiono veramente notevoli. La pressione arteriosa rappresenta una componente importante del rischio globale in questi pazienti e pertanto merita una pronta ed adeguata correzione.

4.2.3 Ipertensione di Grado 1 a rischio basso-moderato

Le evidenze scientifiche che avvalorano l'intervento farmacologico in questa tipologia di pazienti sono piuttosto esigue poichè non vi sono trials che valutano espressamente questa condizione. Infatti, anche alcuni recenti trials condotti sulla "ipertensione lieve" hanno studiato pazienti con differente grado di ipertensione (peraltro classificati in base ai soli valori della DBP)²⁶⁶⁻²⁶⁸ o hanno incluso pazienti ad alto rischio.²⁶⁸ Anche nel recente studio Felodipine Event Reduction (FEVER) sono stati arruolati pazienti ipertesi in cui era stata eseguito lo switch dalla terapia precedente al trattamento randomizzato, e quindi i valori di base non potevano essere precisamente definiti; peraltro includendo soggetti con o senza danno d'organo.²⁶⁹ Ulteriori, più recenti, analisi del FEVER hanno confermato un beneficio significativo del trattamento antiipertensivo più aggressivo, dopo esclusione di tutti i pazienti con precedente diagnosi malattia CV o diabete, e nei pazienti con SBP sotto la mediana (153 mmHg).²⁷⁰ Dal momento che, all'atto della randomizzazione, tutti i pazienti erano trattati soltanto con Idroclorotiazide 12,5 mg al giorno, è verosimile che questi soggetti, se non trattati, avevano i valori pressori sistolici tipici o molto vicini al range che definisce l'ipertensione di grado 1. Ad ogni modo, una serie di trials ha mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di stroke in pazienti con rischio CV basso-moderato (8-16% di incremento degli eventi CV in 10 anni) con valori pressori basali vicini, anche se non esattamente entro, il range

dell'ipertensione di grado 1.^{266,267,270} Anche una recente meta-analisi redatta dalla Cochrane Collaboration (2012-CD006742), limitata strettamente ai pazienti ipertesi di grado 1, ha mostrato un trend verso la riduzione degli eventi cerebrali in quelli trattati, anche se il numero di pazienti studiati è esiguo (metà di quelli in 266,267) e ciò rende problematica la valutazione della significatività statistica.

Recenti Linee Guida hanno sottolineato la scarsità dei dati relativi al trattamento dei pazienti con ipertensione di grado 1²⁷¹ e pertanto hanno raccomandato il trattamento soltanto dopo la conferma diagnostica ottenuta attraverso l'ABPM, restringendolo solo ai pazienti con ipertensione di grado 1 e segni di danno d'organo o ad alto rischio cardiovascolare. Altri argomenti a favore dell'intervento terapeutico nei pazienti ipertesi di grado 1 a rischio CV basso-moderato sono: (i) l'attesa aumenta il rischio totale, e l'alto rischio CV spesso non è interamente reversibile con il trattamento,²⁷² (ii) un gran numero di farmaci altamente sicuri sono attualmente disponibili ed il trattamento può essere personalizzato in modo da incrementarne efficacia e tollerabilità, (iii) il brevetto per molte molecole oramai è scaduto per cui molti farmaci antiipertensivi sono oggi disponibili ad un costo più basso e con un buon rapporto costo-beneficio.

4.2.4 Ipertensione sistolica isolata nei giovani

E' stato osservato che in un certo numero di maschi adulti sani si riscontrano valori di SBP >140mmHg e valori normali di DBP (<90 mmHg) brachiale. Come detto nella sezione 3.1, questi soggetti a volte hanno una normale pressione arteriosa centrale. Non ci sono evidenze che confermino il beneficio di un'intervento terapeutico in questi soggetti; inoltre ci sono dati prospettici in letteratura i quali mostrerebbero che non necessariamente questi soggetti evolvono verso una ipertensione sistolica/diastolica.¹⁴² Sulla base delle attuali conoscenze, questi giovani soggetti dovrebbero solo ricevere raccomandazioni sullo stile di vita, ma, dal momento che le evidenze disponibili sono scarse e controverse, essi dovrebbero essere seguiti con un attento follow up.

4.2.5 Ipertensione arteriosa di grado 1 negli anziani

Sebbene le precedenti Linee Guida raccomandassero di trattare l'ipertensione di grado 1 indipendentemente dall'età,^{2,273} è stato osservato che tutti i trials in cui

sono stati documentati effetti benefici della terapia antiipertensiva negli anziani, sono stati in realtà condotti in pazienti con valori di SBP ≥ 160 mmHg (grado 2 e grado 3).^{141, 265}

4.2.6 Pressione arteriosa normale-alta

Nelle precedenti Linee Guida del 2007 era suggerito di instaurare terapia farmacologica anche nei soggetti con pressione arteriosa nel range normale-alto (130-139/85-89 mm Hg) con rischio elevato o molto elevato a causa della presenza di diabete, o concomitanti patologie cardiovascolari e renali.² Nel documento di revisione del 2009 questa indicazione è stata rivisitata dal momento che evidenze a favore di un intervento precoce in questa categoria di soggetti, erano, al più, scarse.^{141,265} Nei diabetici, l'evidenza è limitata a (i) l'Appropriate Blood Pressure in Diabetes (ABCD) trial, uno studio di piccole dimensioni in cui è stata adottata un'inusuale definizione di normotensione (<160 mmHg SBP) ed il beneficio del trattamento è stato visto soltanto per uno dei numerosi eventi CV secondari²⁷⁴ e (ii) in delle analisi di sottogruppi di due trials^{275,276} in cui i risultati nei "normotesi" (molti dei quali trattati) risultavano non essere differenti da quelli osservati negli "ipertesi" (test di omogeneità). Inoltre, in due studi in soggetti prediabetici o con sindrome metabolica con pressione arteriosa basale nel range normale-alto, la somministrazione di Ramipril o Valsartan, quando comparata al placebo, non è risultata associata ad alcun significativo miglioramento per quanto riguarda la morbilità e la comparsa di eventi CV fatali.^{277,278} Di due trials che hanno mostrato la riduzione degli eventi CV abbassando i valori pressori in pazienti con anamnesi di stroke, uno includeva il 16% di soggetti normotesi²⁷⁹ mentre, in una subanalisi dell'altro, benefici significativi risultavano ristretti solo ai pazienti con valori basali di SBP ≥ 140 mmHg (la maggior parte dei quali già in terapia antiipertensiva).²⁸⁰ Una review degli studi controllati con placebo nei quali la terapia antiipertensiva veniva istituita in pazienti con malattia coronarica, ha mostrato differenti risultati in differenti studi.²⁶⁵ Nella maggior parte di questi trials, i farmaci sono stati aggiunti in pazienti già in terapia antiipertensiva, quindi sarebbe inappropriato classificare questi pazienti come normotesi. E' pur vero che due studi hanno mostrato che pochi anni di somministrazione di farmaci antiipertensivi in soggetti con valori di pressione

normale-alta hanno ritardato l'insorgenza di franca ipertensione^{285,286} ma quanto duri a lungo nel tempo il beneficio di questo precoce intervento -e se si associ anche ad un ritardo della comparsa di eventi con un buon rapporto costo/beneficio- deve essere ancora verificato.

4.2.7 Sintesi delle raccomandazioni per l'inizio del trattamento antiipertensivo

Le raccomandazioni per l'inizio della terapia antiipertensiva sono sintetizzate nel riquadro sottostante ed in Figura 2.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Prompt initiation of drug treatment is recommended in individuals with grade 2 and 3 hypertension with any level of CV risk, a few weeks after or simultaneously with initiation of lifestyle changes.	I	A	260, 265, 284
Lowering BP with drugs is also recommended when total CV risk is high because of OD, diabetes, CVD or CKD, even when hypertension is in the grade 1 range.	I	B	260, 284
Initiation of antihypertensive drug treatment should also be considered in grade 1 hypertensive patients at low to moderate risk, when BP is within this range at several repeated visits or elevated by ambulatory BP criteria, and remains within this range despite a reasonable period of time with lifestyle measures.	IIa	B	266, 267
In elderly hypertensive patients drug treatment is recommended when SBP is ≥ 160 mmHg.	I	A	141, 265
Antihypertensive drug treatment may also be considered in the elderly (at least when younger than 80 years) when SBP is in the 140–159 mmHg range, provided that antihypertensive treatment is well tolerated.	IIb	C	-
Unless the necessary evidence is obtained it is not recommended to initiate antihypertensive drug therapy at high normal BP.	III	A	265
Lack of evidence does also not allow recommending to initiate antihypertensive drug therapy in young individuals with isolated elevation of brachial SBP, but these individuals should be followed closely with lifestyle recommendations.	III	A	142

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; OD = organ damage; SBP = systolic blood pressure.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other RF	No BP intervention	Lifestyle changes for several months Then add BP drugs targeting $< 140/90$	Lifestyle changes for several weeks Then add BP drugs targeting $< 140/90$	Lifestyle changes Immediate BP drugs targeting $< 140/90$
1–2 RF	Lifestyle changes No BP intervention	Lifestyle changes for several weeks Then add BP drugs targeting $< 140/90$	Lifestyle changes for several weeks Then add BP drugs targeting $< 140/90$	Lifestyle changes Immediate BP drugs targeting $< 140/90$
≥ 3 RF	Lifestyle changes No BP intervention	Lifestyle changes for several weeks Then add BP drugs targeting $< 140/90$	Lifestyle changes BP drugs targeting $< 140/90$	Lifestyle changes Immediate BP drugs targeting $< 140/90$
OD, CKD stage 3 or diabetes	Lifestyle changes No BP intervention	Lifestyle changes BP drugs targeting $< 140/90$	Lifestyle changes BP drugs targeting $< 140/90$	Lifestyle changes Immediate BP drugs targeting $< 140/90$
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4 or diabetes with OD/RFs	Lifestyle changes No BP intervention	Lifestyle changes BP drugs targeting $< 140/90$	Lifestyle changes BP drugs targeting $< 140/90$	Lifestyle changes Immediate BP drugs targeting $< 140/90$

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

Figure 2 Initiation of lifestyle changes and antihypertensive drug treatment. Targets of treatment are also indicated. Colours are as in Figure 1. Consult Section 6.6 for evidence that, in patients with diabetes, the optimal DBP target is between 80 and 85 mmHg. In the high normal BP range, drug treatment should be considered in the presence of a raised out-of-office BP (masked hypertension). Consult section 4.2.4 for lack of evidence in favour of drug treatment in young individuals with isolated systolic hypertension.

4.3 Obiettivi del trattamento antiipertensivo

4.3.1 Raccomandazioni presenti nelle precedenti Linee Guida

Le precedenti Linee Guida del 2007², così come altre Linee Guida, prevedevano due target pressori differenti: uno <140/90 mmHg per i pazienti ipertesi a rischio basso-moderato, l'altro <130/80 mmHg per i pazienti ipertesi ad alto rischio (con diabete, patologia cardiovascolare e renale). Recentemente nelle Linee Guida Europee sulla Prevenzione per le Malattie Cardiovascolari è stato stabilito un nuovo target pressorio nei pazienti Diabetici, pari a valori <140/80 mmHg.⁵⁰ Una attenta revisione delle evidenze disponibili,²⁶⁵ ha indotto a rivisitare alcune di queste raccomandazioni,¹⁴¹ come di seguito dettagliato.

4.3.2 Pazienti Ipertesi a rischio basso-moderato

Secondo quanto emerso in tre trials recentemente pubblicati,^{266,268,269} nei pazienti ipertesi a rischio basso-moderato, la riduzione dei valori di SBP al di sotto dei 140 mmHg rispetto a pazienti ipertesi nella stessa classe di rischio con valori della SBP superiore ai 140 mmHg, avrebbe comportato una riduzione significativa degli outcomes cardiovascolari. Sebbene vada considerato che in 2 dei summenzionati trials^{268,269} il rischio CV nel gruppo dei pazienti trattati in modo meno intensivo era maggiore (> 20% di morbilità e mortalità cardiovascolare a 10 anni), una sottoanalisi dello studio FEVER ha evidenziato una riduzione dell'outcome cardiovascolare a 10 anni in pazienti senza concomitante patologia diabetica e cardiovascolare, con un rischio CV tra l'11 ed 17%, riducendo la pressione arteriosa sistolica a 137 mm Hg piuttosto che al valore soglia dei 142 mmHg.²⁷⁰

4.3.3 L'Ipertensione nel paziente anziano

Un ampio numero di trials clinici randomizzati, condotti in pazienti anziani (incluso uno studio condotto in pazienti con età ≥ 80 anni²⁸⁷) in trattamento con farmaci antiipertensivi, ha evidenziato una riduzione degli eventi cardiovascolari con l'abbassamento dei valori della BP, senza peraltro che la SBP media ottenuta

raggiungesse un valore soglia <140 mmHg.²⁶⁵ D'altro canto, in 2 recenti trials giapponesi, in cui sono stati confrontati un approccio terapeutico più intensivo verso uno meno intensivo, non è stato osservato un reale beneficio nel ridurre la SBP a valori medi prossimi ai 136 e 137 mmHg rispetto ai 145 e 142 mmHg^{288,289}. D'altronde, un sottogruppo di pazienti anziani dello studio FEVER ha mostrato una riduzione degli eventi CV riducendo i valori della SBP giusto al di sotto dei 140 mmHg (comparati con pazienti in cui venivano raggiunti valori di 145 mmHg).²⁷⁰

4.3.4 Pazienti ad Alto Rischio

La rivisitazione del 2009 delle Linee Guida ESH/ESC¹⁴¹ ha preso in considerazione i risultati di numerosi dati ottenuti da trials clinici randomizzati²⁶⁵ ed è stato evidenziato che, rispetto alle precedenti Linee Guida,² non vi erano evidenze sufficienti a supporto del raggiungimento di un target pressorio <130/80 mmHg nei pazienti affetti anche da diabete, o con storia clinica di patologie cardiovascolari o renali.

4.3.4.1 Diabete mellito

Ridurre la pressione arteriosa è risultato associato con importanti riduzioni degli eventi cardiovascolari in (i) pazienti con diagnosi di diabete inclusi in un certo numero di trials,^{270,275,290-292} (ii) in due studi indirizzati esclusivamente a pazienti diabetici^{276,293} e (iii) in una recente meta-analisi²⁹⁴. In due trials clinici^{290,293} è stato evidenziato che l'effetto benefico risultava correlato ad una riduzione dei valori di DBP a circa 80-85 mmHg, ma in nessun trial la SBP è stata mai ridotta al di sotto della soglia dei 130 mmHg. A tal proposito, l'unico trial condotto in pazienti diabetici in cui nel braccio trattato in modo intensivo si è raggiunto un valore target di SBP inferiore a 130 mmHg è stato l'ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes), uno studio molto piccolo condotto in pazienti con pressione normale-alta, in cui gli eventi cardiovascolari (utilizzati come end-point secondario) non sono risultati fortemente ridotti.²⁷⁴ Lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), non ha evidenziato una significativa riduzione nell'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori tra pazienti diabetici la cui SBP fosse ridotta ad un

valore medio di 119 mmHg rispetto a quelli i cui valori medi di SBP rimanevano intorno a 133 mmHg.²⁹⁵

4.3.4.2 *Precedenti eventi cardiovascolari*

In due studi clinici condotti su pazienti che avevano superato eventi cerebrovascolari precedenti,^{279,296} una riduzione più aggressiva dei valori di pressione arteriosa, ma che non ha raggiunto valori target di SBP inferiori ai 130 mmHg, è risultata associata ad una riduzione significativa di eventi cardiovascolari e cerebrali; in un terzo, più ampio, studio clinico, non sono state riscontrate differenze di outcomes tra i pazienti che raggiungevano valori target di SBP di 136 mmHg rispetto a quelli con valori target pari a 140 mmHg.²⁹⁷ Nell'ambito dei vari trials condotti su pazienti con pregressi eventi coronarici, valori medi di SBP inferiori a 130 mmHg sono stati raggiunti attraverso un intervento terapeutico più aggressivo in 5 trials, peraltro con risultati divergenti (una significativa riduzione di eventi CV in uno studio²⁹⁸, una significativa riduzione indotta da un farmaco antiipertensivo, ma non da un altro, nel secondo trial²⁹⁹, nessuna riduzione significativa degli outcomes CV "hard" in tre altri studi).³⁰⁰⁻³⁰²

4.3.4.3 *Patologia renale*

Nei pazienti con insufficienza renale cronica -affetti o meno anche da diabete- gli obiettivi terapeutici sono due: (i) prevenire gli eventi cardiovascolari (la complicanza più frequente nei pazienti con CKD) (ii) prevenire o ritardare il deterioramento ulteriore della funzione renale o la comparsa di insufficienza renale. Sfortunatamente le evidenze scientifiche sul target pressorio da raggiungere in questi pazienti sono piuttosto scarse e rese di difficile interpretazione dal ruolo che da un lato è esercitato dalla riduzione dei valori pressori e dall'altro dagli specifici effetti dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina.³⁰³ In 3 trials clinici condotti su pazienti con insufficienza renale cronica, quasi esclusivamente non diabetici,³⁰⁴⁻³⁰⁶ i pazienti randomizzati ad un target pressorio più basso (SBP compresa tra 125 e 130 mmHg) non hanno mostrato differenze in termini di comparsa di nefropatia terminale (end stage renal disease, ESRD) o in termini di mortalità rispetto ai pazienti randomizzati ad un target maggiore (<140 mmHg). Soltanto in corso di un follow-up osservazionale a lungo termine in due di questi

trials si è potuto osservare un trend verso la riduzione degli eventi, risultato più evidente nei pazienti con proteinuria.^{307,308} I due ampi trials in pazienti con nefropatia diabetica non sono conclusivi circa il supposto beneficio di un raggiungimento di un target di SBP inferiore a 130 mmHg^{309,310} dal momento che i valori pressori sistolici medi raggiunti nei gruppi trattati in maniera più intensiva sono stati 140 e 143 mmHg. Soltanto un recente studio policentrico ha riportato una riduzione di eventi renali (riduzione del GFR e dell'ESRD) in ragazzi randomizzati ad un target pressorio minore, piuttosto che maggiore, del 50° percentile,³¹¹ ma questi valori ottenuti nei ragazzi possono essere difficilmente confrontati con i valori degli adulti. Bisogna inoltre considerare che, nell'ACCORD, sebbene l'eGFR basale fosse nel range normale, una più intensiva riduzione dei valori pressori (119/67 vs 134/73 mmHg) è risultata associata con quasi il raddoppio dei casi con riduzione dell'eGFR a valori <30ml/min/1.73m².²⁹⁵ Infine, recenti meta-analisi di trials finalizzati a caratterizzare differenti valori target di BP in pazienti con CKD non hanno dimostrato definiti benefici nel raggiungere un target pressorio più basso in termini di eventi CV o renali.^{312,313}

4.3.5 L'ipotesi "the lower the better" vs la curva a J

Il concetto che maggiore sia la riduzione di valori di SBP e DBP migliore l'outcome si basa sulla diretta relazione tra BP ed incidenza di outcomes, ridotta per valori più bassi di 115 mmHg di SBP e 75mmHg di DBP, dimostrata in un'ampia meta-analisi di circa 1 milione di individui esenti da patologia CV all'ingresso e seguiti per circa 14 anni³ - non la situazione tipica dei trials sugli ipertesi. Il concetto assume che la relazione tra BP ed outcome al di sotto dei più bassi valori di pressione arteriosa possa essere vista anche quando la riduzione dei valori pressori è ottenuta con la terapia farmacologica e che la relazione osservata per individui esenti da patologia CV possa essere applicata anche a soggetti affetti da complicanze cardiovascolari associate all'ipertensione arteriosa. In assenza di trials specificamente indirizzati sull'importanza prognostica dei più bassi range di SBP, i soli dati disponibili in favore dell'ipotesi "the lower the better" sono quelli di una meta-analisi di trials randomizzati, che ha mostrato che la riduzione della SBP ad un valore medio di 126 mmHG, in confronto ad un valore medio di 131 mmHg, ha proporzionalmente lo

stesso beneficio di una riduzione ad un valore medio di 140 mmHg nei riguardi di un valore medio di 145mmHg.²⁸¹ Naturalmente, questa è stata un'analisi *post-hoc*, perchè all'atto della randomizzazione non era stata considerata una suddivisione dei pazienti in diverse categorie a seconda dei livelli di pressione arteriosa. La dimostrazione dell'ipotesi "the lower the better" è resa difficile anche dal fatto che la curva che correla i valori di BP e gli eventi avversi cardiovascolari può appiattirsi per valori bassi di BP, e pertanto la dimostrazione di eventuali benefici richiede studi con campioni di popolazione più ampi e di più lunga durata rispetto a quelli attualmente disponibili. Questa considerazione è in accordo con la natura semilogaritmica della relazione mostrata in studi osservazionali³, ma pone anche la domanda se valga la pena compiere un grande sforzo per ottenere un piccolo beneficio. Un'alternativa all'ipotesi "the lower the better" è il concetto di una relazione a J, in accordo alla quale i benefici di ridurre SBP o DBP a valori marcatamente bassi sono più piccoli che operando una riduzione dei valori pressori verso target più moderati. Questa ipotesi è diffusamente accettata per molte ragioni: (i) il buonsenso ci indica che una soglia pressoria al di sotto della quale la sopravvivenza è ridotta deve esistere (ii) la fisiologia ci ha mostrato che esiste una soglia di valori pressori al di sotto della quale l'autoregolazione del flusso degli organi è compromessa e che questa soglia può essere più elevata in presenza di patologia vascolare (iii) la vecchia teoria che considera l'alta BP un meccanismo compensatorio per preservare la funzione degli organi (natura "essenziale" dell'ipertensione) ha ancora una perdurante credibilità.³¹⁴ Una corretta valutazione della curva a J richiede la randomizzazione in tre classi a diversi target di BP, come è stato fatto soltanto nell'Hypertension Optimal Treatment (HOT) study, ma solamente negli ipertesi a basso rischio ed utilizzando target pressori esclusivamente diastolici.²⁹⁰ Data l'assenza di evidenze dirette, si è ricorso ad approcci osservazionali indiretti sugli outcomes correlati ai target pressori raggiunti. Un certo numero di trials sono stati studiati in questo modo ed i loro risultati rivisti.³¹⁴ Le analisi di alcuni di essi hanno concluso che non esiste alcuna curva a J,^{280,290,315} mentre altre hanno concluso in favore dell'esistenza di una curva a J,³¹⁶⁻³¹⁹ sebbene in alcuni altri studi essa sia stata vista anche in pazienti trattati con placebo.^{320,321} Inoltre, due recenti trials che valutavano le differenze tra terapie ipocolesterolemizzanti con statine più o meno aggressive pure hanno evidenziato una

curva a J che correla BP ed eventi CV avversi, sebbene i protocolli di studio non includessero interventi terapeutici volti a ridurre i valori pressori.^{322,323} L'approccio utilizzato per studiare la curva a J dà origine ad ipotesi molto interessanti, ma ha alcune limitazioni: (i) trasforma uno studio randomizzato in uno studio osservazionale (ii) il numero di pazienti e di eventi nei gruppi con più bassi valori pressori è in genere molto basso (iii) i pazienti con valori di BP più bassa sono spesso a rischio basale aumentato, e, nonostante gli aggiustamenti statistici, una causalità paradossale non può essere esclusa (iv) i nadir dei valori di SBP e DBP (i valori ai quali il rischio comincia ad aumentare) sono estremamente diversi da trial a trial, anche quando il rischio CV di base è simile.³¹⁴ Alcuni trials hanno anche stressato il punto che una curva a J possa esistere per gli eventi coronarici ma non per gli stroke, ma questa conclusione non trova conferma in altri studi.^{317,318,324-326} Dovrebbe essere riconsiderato se un alto rischio sottostante sia o non sia più importante di una riduzione marcata dei valori pressori. Le limitazioni dell'approccio corrente per la dimostrazione di una curva a J valgono ovviamente anche per le relative meta-analisi.³²⁷ Comunque l'ipotesi di una curva a J rappresenta un argomento importante: ha un rationale fisiopatologico e merita di essere investigata in un trial correttamente disegnato.

4.3.6 Valori pressori target in presenza di danno d'organo

Sarebbe di grande interesse ricevere indicazioni circa i valori pressori target in presenza di danno d'organo, ma le indicazioni disponibili vanno giudicate con grande cautela. Infatti, i trials che utilizzano come end point la valutazione del danno d'organo spesso non hanno potere statistico sufficiente per misurare con sicurezza gli effetti su outcomes CV ed i dati che forniscono sugli eventi CV fatali e non fatali sono soggetti all'effetto del caso. Ad esempio, uno studio su 1100 pazienti ipertesi non-diabetici, seguiti per 2 anni, ha mostrato che l'incidenza di LVH documentata con criteri ECGrafici è ridotta da un controllo pressorio più stretto (circa 132/77 mmHg) rispetto ad un controllo pressorio meno marcato (circa 136/79 mmHg) ed ha riportato una parallela riduzione degli eventi CV (sebbene siano stati registrati soltanto 40 eventi hard durante il follow up).³²⁸

D'altronde il recente Randomized Olmesartan and Diabetes MicroAlbuminuria Prevention (ROADMAP) study³²⁹ in pazienti diabetici ha mostrato una significativa riduzione della comparsa di microalbuminuria nei pazienti trattati in maniera più aggressiva (olmesartan vs placebo), ma il gruppo trattato più intensamente ha anche mostrato una più alta incidenza di outcomes CV.³²⁹ Dato il basso numero di eventi nei due trials, è possibile che sia la riduzione degli eventi osservata nel primo studio che il loro aumento osservato nel secondo siano effetti del caso. Inoltre, quando in ampi trials condotti nei pazienti ipertesi vengono eseguite analisi del danno d'organo e della comparsa di eventi, spesso i due tipi di effetti appaiono dissociati: nel Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives (LIFE) study, la regressione della LVH è risultata linearmente correlata alle variazioni della pressione arteriosa indotte dal trattamento (the lower the better),³³⁰ mentre, nello stesso trial, gli eventi fatali e non fatali CV sono risultati legati a target pressori raggiunti secondo una curva a J.³¹⁹ Nell' ONgoing Telmisartan alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint (ONTARGET), i più bassi valori pressori indotti dalla terapia combinata ramipril-telmisartan sono risultati associati ad una riduzione della proteinuria, ma con un aumentato rischio di insufficienza renale acuta ed un comportamento simile del rischio CV.³³¹ Il significato clinico delle modifiche del danno d'organo indotte dalla terapia sono ulteriormente discusse nella Sezione 8.4.

4.3.7 Valori target della office BP e della out of office BP

Non sono ancora disponibili dati da studi randomizzati circa differenti target pressori da raggiungere quando vengono utilizzate misurazioni out of office,³³² sebbene sia disponibile qualche evidenza che mostra che le differenze tra le misurazioni domiciliari e la office BP non possono essere realmente pronunciate quando la office BP sia effettivamente ridotta.³³³ Le misurazioni out of office dovrebbero comunque essere considerate insieme alle misurazioni in office. E da notare, inoltre, che l'aggiustamento della terapia antiipertensiva sulla base di un target simile per l'ABPM o il HBPM porta ad un trattamento farmacologico meno aggressivo, senza differenze significative per quanto riguarda il danno d'organo.³³⁴⁻³³⁶ Il costo più basso del trattamento farmacologico quando mirato all'out of office BP, è tuttavia

annullato dagli altri costi che bisogna aggiungere nei gruppi di ipertesi seguiti con misurazioni pressorie domiciliari.

4.3.8 Sintesi delle raccomandazioni sui target pressori da raggiungere nei pazienti ipertesi

Le raccomandazioni sui target pressori da raggiungere sono mostrate in *Figura 2* e nella tabella sottostante

Blood pressure goals in hypertensive patients

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
A SBP goal <140 mmHg:			
a) is recommended in patients at low-moderate CV risk;	I	B	266, 269, 270
b) is recommended in patients with diabetes;	I	A	270, 275, 276
c) should be considered in patients with previous stroke or TIA;	IIa	B	296, 297
d) should be considered in patients with CHD;	IIa	B	141, 265
e) should be considered in patients with diabetic or non-diabetic CKD.	IIa	B	312, 313
In elderly hypertensives less than 80 years old with SBP ≥160 mmHg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 150 and 140 mmHg.	I	A	265
In fit elderly patients less than 80 years old SBP values <140 mmHg may be considered, whereas in the fragile elderly population SBP goals should be adapted to individual tolerability.	IIb	C	-
In individuals older than 80 years and with initial SBP ≥160 mmHg, it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg provided they are in good physical and mental conditions.	I	B	287
A DBP target of <90 mmHg is always recommended, except in patients with diabetes, in whom values <85 mmHg are recommended. It should nevertheless be considered that DBP values between 80 and 85 mmHg are safe and well tolerated.	I	A	269, 290, 293

CHD = coronary heart disease; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; TIA = transient ischaemic attack.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

5 STRATEGIE TERAPEUTICHE

5.1 Modifiche dello stile di vita

Le modifiche dello stile di vita restano la pietra miliare per prevenire l'insorgenza dell'ipertensione arteriosa. Tali modifiche sono fondamentali anche ai fini del trattamento farmacologico dell'ipertensione, sebbene esse in ogni caso non dovrebbero ritardare l'inizio del trattamento antiipertensivo in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. L'importanza delle modifiche dello stile di vita sono supportate da studi in cui è stato dimostrato che cambi ben finalizzati del "lifestyle"

hanno comportato una riduzione dei valori della pressione arteriosa equivalenti a quelli della terapia con un singolo farmaco antiipertensivo,³³⁷ sebbene l'ostacolo più grande in tal senso è la scarsa aderenza a lungo termine, che richiede una grande attenzione per essere mantenuta. I cambiamenti appropriati dello stile di vita possono prevenire o ritardare in modo certo ed efficace l'insorgenza di ipertensione nei soggetti non ipertesi, possono ritardare o prevenire l'inizio del trattamento farmacologico nei pazienti ipertesi di grado 1 e contribuire all'abbassamento dei valori di BP nei pazienti già in terapia con farmaci antipertensivi, consentendo così anche una riduzione del numero e della dose dei farmaci somministrati.³³⁸ Oltre all'effetto di riduzione dei valori pressori, i cambi dello stile di vita contribuiscono al controllo di altri fattori di rischio CV e delle condizioni cliniche associate.⁵⁰ Le misure terapeutiche non farmacologiche efficaci nel ridurre i valori pressori comprendono: (i) riduzione dell'introito di sale; (ii) consumo moderato di alcol; (iii) elevato consumo di vegetali e frutta nonché dieta con ridotto apporto di grassi; (iv) riduzione del peso corporeo e relativa stabilizzazione; (v) esercizio fisico costante.³³⁹ Inoltre, è necessario insistere sulla necessità di smettere di fumare per ottenere un miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare e perché il fumo di tabacco ha un effetto pressorio acuto che può innalzare soprattutto i valori diurni del monitoraggio ambulatoriale ABPM.³⁴⁰⁻³⁴²

5.1.1 Riduzione dell'apporto di sale

C'è una relazione nota di causa-effetto tra introito di sale e valori di pressione arteriosa e inoltre l'eccessiva assunzione di sale può contribuire all'insorgenza di ipertensione resistente. I meccanismi che correlano l'apporto di sale all'incremento dei valori della pressione arteriosa includono un'espansione del volume extracellulare, ma anche l'aumento delle resistenze vascolari periferiche dovuto in parte all'attivazione del sistema simpatico.³⁴³ In generale, l'assunzione di sale si aggira tra i 9 e i 12 g/die in molti paesi ed è stato osservato che una riduzione a circa 5 g/die comporta una modesta riduzione dei valori pressori sistolici (1-2 mmHg) in soggetti normotesi ma un effetto in qualche modo maggiore (4-5 mmHg) in soggetti ipertesi.^{339,344,345} Pertanto viene raccomandato un introito di 5-6 g/die nella popolazione generale. L'effetto della restrizione dell'apporto di sale è più evidente

nei soggetti di razza nera, negli anziani, nei diabetici, nei pazienti affetti da sindrome metabolica, o con insufficienza renale cronica, e la restrizione salina può ridurre il numero ed il dosaggio dei farmaci antiipertensivi.^{345,346} L'effetto della riduzione dell'apporto salino sugli eventi CV resta ancora poco chiaro,³⁴⁷⁻³⁵⁰ sebbene studi con lungo periodo di follow-up, come lo studio TOHP (Trials of Hypertension Prevention), ha mostrato che la riduzione dell'apporto di sale sarebbe associata ad un rischio di eventi cardiovascolari più basso.³⁵¹ In ogni caso non ci sono evidenze che la riduzione dell'introito di sale da elevata a moderata possa provocare danno.³⁵² In ambito individuale, una effettiva riduzione dell'apporto di sodio con la dieta è una condizione difficile da raggiungere. Bisognerebbe avvisare i pazienti di evitare di aggiungere sale ed evitare cibi con elevato contenuto di sale. La riduzione dell'apporto di sale con la dieta resta una priorità per salute pubblica mondiale, ma richiede una collaborazione fattiva tra le industrie del settore alimentare, i governi delle varie nazioni e la popolazione in generale dal momento che l'80% dell'introito salino riguarda la "parte nascosta" che viene introdotta. Peraltro è stato calcolato che se si riducesse l'apporto di sale nel corso dei processi di preparazione del pane, della carne, del formaggio, della margarina e dei cereali vi sarebbe un aumento della durata e della qualità della vita.³⁵³

5.1.2 Moderato consumo di alcol

Esiste una relazione di tipo lineare tra l'introito di alcol ed i valori di pressione arteriosa. Un'assunzione costante di alcol fa aumentare i valori pressori nei soggetti ipertesi in trattamento.³⁵⁴ Sebbene un consumo moderato di alcol non sembra provocare effetti dannosi, il passaggio da un'assunzione moderata ad un'assunzione eccesiva comporta sia un incremento dei valori pressori che un incremento del rischio di stroke. Il The Prevention And Treatment of Hypertension Study (PATHS) ha studiato gli effetti della riduzione dell'assunzione di alcol sulla BP. Il gruppo studiato ha mostrato una riduzione di 1.2/0.7 maggiore che il gruppo controllo alla fine dei 6 mesi di osservazione.³⁵⁵ Non sono disponibili studi disegnati per caratterizzare l'impatto della riduzione del consumo di alcol sugli eventi CV. Bisognerebbe raccomandare ai maschi ipertesi di limitare il consumo giornaliero di alcol a non più di 20-30 g, mentre le donne ipertese dovrebbero assumere alcol in

quantità non superiori ai 10-20 g/die, per un consumo settimanale non superiore ai 140 g nei maschi ed agli 80 g nelle donne.

5.1.3 Altre modifiche del regime dietetico

Nei pazienti ipertesi è consigliata una dieta ricca in vegetali, cibi a basso contenuto di grassi, fibre solubili, cereali integrali e proteine di origine vegetale, a basso contenuto di grassi saturi e di colesterolo. E' raccomandabile anche l'uso di frutta fresca, sebbene con precauzione nei pazienti in sovrappeso, poiché l'elevato contenuto in carboidrati potrebbe favorire un incremento del peso corporeo.^{339,356}

Negli ultimi anni la dieta mediterranea ha suscitato notevole interesse. Una serie di studi e meta-analisi ha concluso per un effetto protettivo cardiovascolare della dieta mediterranea.^{357,358} I pazienti ipertesi dovrebbero quindi considerare nella propria dieta la presenza di pesce almeno 2 volte la settimana e un consumo di frutta e vegetali pari a circa 300-400 g giornalieri. Inoltre, il latte di soia sembrerebbe ridurre i valori della pressione arteriosa se comparato al latte vaccino scremato.³⁵⁹ I cambiamenti apportati al regime dietetico dovrebbero essere associati anche ad altre modifiche dello stile di vita. Nello studio Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), condotto in pazienti con valori pressori elevati, l'associazione della dieta DASH con esercizio fisico e perdita di peso determinava una maggiore riduzione dei valori della pressione arteriosa e della massa ventricolare rispetto a quanto osservato adottando soltanto il regime dietetico DASH.³⁶⁰ Riguardo al consumo di caffè, una recente review ha concluso che la maggior parte dei diversi studi disponibili (10 trials controllati e 5 studi di coorte), non sono stati in grado di evidenziare prove sufficienti per consentire una ferma raccomandazione a favore o contro l'assunzione di caffè e la eventuale relazione con ipertensione.³⁶¹

5.1.4 Riduzione del Peso Corporeo

L'ipertensione è fortemente correlata con l'eccesso ponderale³⁶² e la riduzione del peso corporeo si è dimostrata efficace nel ridurre i valori di pressione arteriosa. Infatti, in una meta-analisi, è stato dimostrato che una riduzione media di circa 5,1 kg di peso corporeo si associa a una concomitante riduzione dei valori medi di

pressione arteriosa sistolica di circa 4,4 mmHg e di pressione arteriosa diastolica di circa 3,6 mm Hg.³⁶³ Un calo ponderale adeguato è raccomandato nei pazienti ipertesi in sovrappeso o francamente obesi per il controllo dei fattori di rischio, ma la stabilizzazione del peso deve rappresentare anche indipendentemente un target ragionevole per molti di essi. Nei pazienti con manifestazioni cliniche di patologia cardiovascolare dati osservazionali indicano una prognosi peggiore dopo riduzione del peso corporeo. Ciò sembrerebbe vero anche nei pazienti anziani. Ad ogni modo, il mantenimento di un peso corporeo salutare (BMI di circa 25 kg/m²) e di una circonferenza addominale inferiore a 102 cm per gli uomini e 88 cm per la donna, deve essere raccomandato nei soggetti sani per prevenire l'ipertensione e nei pazienti ipertesi per ridurre i valori pressori. Bisogna segnalare che non si è riusciti a stabilire quali debbano essere i valori ottimali di BMI sulla base di due meta-analisi che hanno preso in considerazione studi di popolazione prospettici ed osservazionali atti a valutare gli outcomes. Il Prospective Studies Collaboration ha concluso che la mortalità sarebbe più bassa per un BMI compreso tra 22 e 25 kg/m²,³⁶⁴ laddove una più recente meta-analisi ha concluso che la mortalità sarebbe più bassa nei soggetti in sovrappeso.³⁶⁵ La riduzione del peso corporeo può anche migliorare l'efficacia della terapia antipertensiva ed il profilo di rischio cardiovascolare. La perdita di peso dovrebbe essere ottenuta attraverso un approccio multidisciplinare che preveda modifiche dietetiche ed esercizio fisico. Spesso i programmi previsti per il dimagrimento non hanno successo, e le influenze relative sui valori pressori possono essere sovrastimate. Inoltre, i risultati ottenuti nel breve periodo, non sono mantenuti nel lungo termine. In una review sistematica di pazienti diabetici³⁶⁶ la perdita media di peso dopo un periodo variabile tra 1 e 5 anni si attestava intorno 1,7 kg. In pazienti con ridotta tolleranza glicidica ("prediabetics") l'intervento combinato della dieta e dell'esercizio fisico costante ha comportato una riduzione ulteriore di 2,8 kg ad 1 anno e di altri 2,6 kg dopo 2 anni; risultati che seppur non entusiasmanti, si sono tuttavia mostrati sufficienti nel ridurre l'incidenza di franco diabete.³⁶⁷ In pazienti invece con diagnosi stabilita di diabete tipo 2 (DM), secondo quanto emerso dallo studio Action for HEalth in Diabetes (AHEAD), la perdita di peso intenzionale non ridurrebbe gli eventi cardiovascolari poiché il controllo generale dei fattori di rischio è probabilmente più importante rispetto alla riduzione di peso "di per se". Il calo ponderale può essere ottenuto anche con farmaci specifici come

l'orlistat o, in grado maggiore, attraverso la chirurgia bariatrica che sembra ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti con obesità di grado severo.³⁶⁸ Maggiori dettagli in tal senso sono forniti in un recente documento pubblicato dall'ESH e dall'European Association for the Study of Obesity.³⁶⁸

5.1.5 Attività Fisica

Studi epidemiologici suggeriscono che un'attività fisica aerobica costante può avere un effetto benefico sia sulla prevenzione che sul trattamento della ipertensione ed abbassare il rischio e la mortalità cardiovascolare. Una meta-analisi di trials controllati randomizzati ha evidenziato che un training di resistenza aerobica riduce i valori a riposo della SBP e della DBP rispettivamente di 3.0 mmHg e 2.4 mmHg nei partecipanti in generale e di 6.9 mmHg e 4.9 mmHg nei pazienti ipertesi.³⁶⁹ Peraltro anche un'attività fisica regolare di intensità e durata minore ha provocato un decremento della mortalità di circa il 20 % in alcuni studi di coorte,^{370,371} e questo accade anche per un'attività di fitness.³⁷² Pertanto, ai pazienti ipertesi andrebbe consigliato di eseguire attività fisica aerobica di moderata intensità (camminata, jogging, ciclismo, nuoto) per almeno 30 minuti dai 5 ai 7 giorni a settimana.^{373,374} L'impatto dell'esercizio fisico di tipo isometrico (sviluppo di forza muscolare senza movimento) e quello degli esercizi di resistenza dinamica (sviluppo di forza associato al movimento) sulla pressione arteriosa è stato recentemente rivisitato.^{375,376} L'esercizio di resistenza dinamica ha comportato sia una riduzione dei valori pressori che il miglioramento di altri parametri metabolici, pertanto andrebbe consigliata tale attività per almeno 2-3 volte la settimana. L'esercizio di tipo isometrico invece non va raccomandato dal momento che sono disponibili dati provenienti soltanto da pochi studi.

5.1.6 Fumo

Il fumo è un fattore di rischio maggiore per le patologie cardiovascolari aterosclerotiche. Sebbene l'abitudine al fumo di sigaretta si stia riducendo nella maggior parte dei paesi europei, essa è ancora piuttosto comune in molte aree ed in specifici gruppi di età; in parte legata alle diseguaglianze correlate alla diversa

educazione allo smettere di fumare.³⁷⁷ Inoltre, ci sono evidenze che il fumo passivo abbia effetti negativi sullo stato di salute.³⁷⁸ Il fumo aumenta la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca e questi effetti perdurano per oltre 15 min successivi all'aver fumato una sigaretta,³⁴⁰ quali conseguenza della stimolazione del sistema nervoso simpatico sia a livello centrale che periferico.³⁷⁹ Sono state descritte una modificazione parallela delle catecolamine plasmatiche e della pressione arteriosa correlate al fumo, associate alla perdita temporanea del riflesso barocettoriale.³⁷⁹⁻⁸¹ Studi con il monitoraggio pressorio (ABPM) hanno dimostrato che sia nei fumatori normotesi che in quelli ipertesi non trattati i valori pressori diurni sono più elevati rispetto a quanto osservato nei non fumatori.^{341,342,382} Nessun effetto cronico del fumo è stato osservato relativamente alla misurazione "in office" della pressione arteriosa³⁸³ la quale non sembrerebbe ridursi in seguito alla cessazione del fumo. A parte l'impatto sui valori della pressione arteriosa il fumo è un potente fattore di rischio CV e pertanto la cessazione del fumo è probabilmente la più importante modifica nello stile di vita che può da sola prevenire le malattie cardiovascolari inclusi stroke, infarto del miocardio e vasculopatia periferica.^{384,386} Per tali motivi è importante valutare il rapporto con il fumo ad ogni visita medica ed i pazienti ipertesi fumatori andrebbero fortemente indirizzati alla cessazione del fumo. Anche nei pazienti motivati i programmi adottati per la cessazione del fumo sono efficaci in non più del 20-30% dei casi in un anno.³⁸⁷ Qualora si rendesse necessario, andrebbe considerato l'utilizzo di presidi terapeutici di ausilio nella cessazione del fumo quali la terapia sostitutiva con nicotina, il bupropione o la vareniciclina. Una meta-analisi di circa 36 studi, ha valutato la percentuale dei pazienti trattati con bupropione che avevano smesso di fumare a lungo termine rispetto ai controlli; è stato osservato un dato interessante con un tasso di riduzione pari a 1.69 (1.53-1.85)³⁸⁸ laddove invece gli effetti dell'aggiunta di bupropione alla terapia sostitutiva con nicotina si sono dimostrati inconsistenti.³⁸⁹

La vareniciclina, un agonista parziale dei recettori nicotinici, ha mostrato un beneficio leggermente superiore al replacement con nicotina e al bupropione, ma la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha di recente emanato un warning sul profilo di sicurezza della molecola (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>). Sebbene queste sostanze abbiano dimostrato un certo risultato nei trials clinici, il loro uso nella pratica quotidiana è scarso in virtù degli effetti collaterali, delle

controindicazioni, della scarsa accettazione, dei costi elevati e del mancato rimborso da parte del sistema sanitario in molti paesi. La prevenzione delle ricadute è certamente una pietra miliare per combattere la dipendenza da nicotina, ma questo campo è studiato in maniera insufficiente e le evidenze attualmente disponibili sono discordanti.³⁸⁹ Sono altresì disponibili scarse evidenze per supportare l'uso di specifici interventi comportamentali, qualche risultato positivo potrebbe derivare da interventi che focalizzano e risolvono situazioni di tentazione, così come da strategie che indirizzano il paziente verso cambiamenti nel comportamento, o da interventi motivazionali. La diffusione del trattamento con la vareniciclina potrebbe prevenire la ricaduta, ma non sono disponibili studi in cui siano stati valutati trattamenti a lungo termine con terapia sostitutiva con nicotina.³⁹⁰

5.1.7 Sintesi delle raccomandazioni sull'adozione di modifiche dello stile di vita

Recommendations	Class ^a	Level ^{b,d}	Level ^{b,e}	Ref. ^c
Salt restriction to 5–6 g per day is recommended.	I	A	B	339, 344–346, 351
Moderation of alcohol consumption to no more than 20–30 g of ethanol per day in men and to no more than 10–20 g of ethanol per day in women is recommended.	I	A	B	339, 354, 355
Increased consumption of vegetables, fruits, and low-fat dairy products is recommended.	I	A	B	339, 356–358
Reduction of weight to BMI of 25 kg/m ² and of waist circumference to <102 cm in men and <88 cm in women is recommended, unless contraindicated.	I	A	B	339, 363–365
Regular exercise, i.e. at least 30 min of moderate dynamic exercise on 5 to 7 days per week is recommended.	I	A	B	339, 369, 373, 376
It is recommended to give all smokers advice to quit smoking and to offer assistance.	I	A	B	384–386

BMI = body mass index.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.
^dBased on the effect on BP and/or CV risk profile.
^eBased on outcome studies.

5.2 Terapia Farmacologica

5.2.1 Scelta del farmaco antipertensivo.

Nelle versioni del 2003 e del 2007^{1,2} le Linee Guida ESH/ESC, sulla base della revisione di un ampio numero di studi randomizzati, affermavano che i principali effetti benefici della terapia antipertensiva sono dovuti alla riduzione dei valori pressori di per sé e sono ampiamente indipendenti dalla classe di farmaci utilizzati. Sebbene alcune meta-analisi abbiano occasionalmente riportato la superiorità di una classe di farmaci antiipertensivi rispetto ad altre nel raggiungimento di alcuni outcome,³⁹¹⁻³⁹³ ciò sembra dipendere in gran parte dal bias nella selezione degli studi esaminati, ed infatti le meta-analisi più ampie non hanno dimostrato differenze clinicamente rilevanti tra le diverse classi di farmaci.^{284,394-395} Pertanto, le attuali Linee Guida riconfermano che i diuretici (inclusi tiazidici, clortalidone e indapamide), i betabloccanti, i calcioantagonisti, gli ACE-inibitori e i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II sono tutti farmaci dotati di efficacia antiipertensiva utilizzabili sia nella fase iniziale che in quella di mantenimento, sia in monoterapia che in associazione. Tuttavia, alcuni aspetti relativi alla terapia antiipertensiva recentemente emersi verranno discussi di seguito.

5.2.1.1 Beta bloccanti

I motivi per cui i beta bloccanti, a differenza di altre Linee Guida,²⁷¹ continuano ad essere una opzione possibile per la terapia antiipertensiva sono riassunti nelle Linee Guida ESH/ESC del 2007 e ulteriormente discussi in quelle del 2009^{2,141} Pur con un basso livello di evidenza, una meta-analisi Cochrane (che sostanzialmente riproduce una meta-analisi effettuata dallo stesso gruppo nel 2006),³⁹⁶⁻³⁹⁷ ha riportato che i betabloccanti possono essere inferiori ad alcune classi di farmaci antiipertensivi, sebbene non a tutte, per quanto riguarda il raggiungimento di alcuni outcome. Nello specifico, i beta bloccanti sembrano essere meno efficaci rispetto ai calcioantagonisti (ma non ai diuretici ed ai bloccanti del sistema renina-angiotensina, RAS) nel ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari, meno efficaci dei calcio antagonisti e dei bloccanti del RAS nel ridurre gli eventi cerebrovascolari e paragonabili ai calcioantagonisti, ai bloccanti del RAS ed ai diuretici nella cardiopatia

ischemica. D'altra parte, un'ampia meta-analisi di Law et al. ha dimostrato che la terapia iniziale con beta bloccanti è altrettanto valida delle terapie con le altre principali classi di farmaci antipertensivi nella prevenzione degli eventi coronarici ed è altamente efficace nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con recente infarto del miocardio e in quelli con insufficienza cardiaca.²⁸⁴

Un'incidenza simile di eventi cardiovascolari tra pazienti trattati con beta bloccanti e/o diuretici e pazienti trattati con altre classi di farmaci è stata riportata da una meta-analisi della Blood Pressure Lowering Treatment trialists' Collaboration.³⁹⁴

La minore efficacia dei betabloccanti nel ridurre gli eventi cerebrovascolari²⁸⁴ è stata attribuita ad una minore capacità nel ridurre i valori di pressione arteriosa sistolica centrale e di pressione pulsatoria.^{398,399} Tuttavia, una minore efficacia nella prevenzione dello stroke è propria anche degli ACE inibitori,²⁸⁴ anche se questi ultimi, rispetto ai beta bloccanti, hanno determinato una maggiore riduzione della pressione arteriosa centrale.³⁹⁸ Sembra inoltre che i beta bloccanti abbiano più effetti collaterali (con differenze con le altre classi di farmaci meno pronunciate negli studi condotti in doppio cieco)⁴⁰⁰ e che sono in qualche modo meno efficaci rispetto ai bloccanti del RAS ed ai calcioantagonisti nel far regredire o ritardare il danno d'organo, come l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aumento dello spessore intima-media carotideo, la stiffness aortica ed il rimodellamento arteriolare.¹⁴¹ Inoltre, i beta bloccanti tendono a far incrementare il peso corporeo,⁴⁰¹ ed in particolare quando utilizzati in associazione con i diuretici, a facilitare l'insorgenza di diabete in soggetti predisposti.⁴⁰² Questo fenomeno può essere stato sopravvalutato, considerando che tutte le analisi dei trial erano ristrette a pazienti non diabetici o con glicemie inferiori a 126 mg/dl, senza tener presente che una parte non trascurabile dei pazienti etichettati come diabetici all'arruolamento non vedevano riconfermata questa diagnosi alla fine dello studio, il che ovviamente da un lato riduce il numero dei casi di diabete indotto dal trattamento e dall'altro aumenta i dubbi circa la precisione della definizione diagnostica del diabete adottata.⁴⁰³

Alcune limitazioni dei beta bloccanti tradizionali non sembrano proprie dei farmaci di questa classe che sono provvisti anche di effetti vasodilatatori come celiprololo, carvedilolo e nebivololo, ampiamente utilizzati, che riducono in maggior misura la pressione pulsatoria centrale e la rigidità aortica rispetto ad atenololo e

metoprololo⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶ ed alterano l'insulino-sensibilità meno del metoprololo.⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁸ È stato recentemente dimostrato che il nebivololo non peggiora la tolleranza glucidica rispetto al placebo anche quando somministrato in associazione all'idroclorotiazide. Sia il carvedilolo che il nebivololo sono stati testati con esito favorevole in trials clinici randomizzati controllati nell'insufficienza cardiaca più che nell'ipertensione arteriosa.⁴¹⁰ Infine, è stato recentemente riportato che i beta bloccanti non solo non incrementano ma persino riducono il rischio di riacutizzazioni e la mortalità in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD).⁴¹¹

5.2.1.2 Diuretici

I diuretici rappresentano una pietra miliare nel trattamento dell'ipertensione arteriosa almeno dai primi report del Joint National Committee (JNC) del 1977⁴¹² e della WHO nel 1978,⁴¹³ e, ancora nel 2003, sono stati considerati come l'unica classe di farmaci di prima scelta con cui iniziare la terapia sia nelle linee-guida del JNC che della WHO/International Society of Hypertension.^{55,264} Il diffuso utilizzo dei diuretici tiazidici dovrebbe tenere in considerazione i risultati dello studio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension),⁴¹⁴ che ha mostrato che la loro associazione con un ACE-inibitore era meno efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari rispetto all'associazione degli stessi ACE-inibitori con un calcioantagonista. I risultati interessanti dello studio ACCOMPLISH saranno discussi nella Sezione 5.2.2 ma necessitano di ulteriori analisi e rivalutazioni, in quanto nessun altro studio randomizzato ha mostrato una superiorità significativa di un calcioantagonista rispetto ad un diuretico. Comunque, l'evidenza dimostrata dal trial ACCOMPLISH non sembra essere sufficiente a giustificare l'esclusione dei diuretici dalla terapia di prima scelta.

E' stato anche discusso se diuretici come clortalidone e indapamide debbano essere preferiti alla terapia diuretica convenzionale con i tiazidici classici come l'idroclorotiazide.²⁷¹ L'affermazione "ci sono limitate evidenze che confermano gli effetti benefici di una terapia iniziale con basse dosi di idroclorotiazide sugli outcome clinici"²⁷¹ non è supportata da una più ampia revisione delle evidenze disponibili.^{332,415} Le meta-analisi che affermano che l'idroclorotiazide abbia una minore capacità di ridurre la pressione arteriosa ambulatoriale rispetto ad altri

agenti o che migliora gli outcome meno del clortalidone,⁴¹⁶⁻⁴¹⁷ sono confinate ad un numero limitato di trial e non includono confronti testa a testa di differenti diuretici (non sono disponibili ampi studi randomizzati). Nello studio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) clortalidone ed idroclorotiazide⁴¹⁸ non sono stati confrontati secondo un'assegnazione randomizzata e, soprattutto, il clortalidone è stato utilizzato ad una dose più alta dell'idroclorotiazide per cui non può essere estrapolata nessuna raccomandazione ad utilizzare in particolare un determinato diuretico.

È stato dimostrato che lo Spironolattone esercita effetti benefici nell'insufficienza cardiaca⁴¹⁹ e, sebbene non sia mai stato studiato in trial randomizzati e controllati sull'ipertensione arteriosa, può essere utilizzato come farmaco di terza o quarta scelta (si veda la Sezione 6.14) ed è indicato nel trattare efficacemente casi misconosciuti di iperaldosteronismo primario. Anche l'Eplerenone ha dimostrato un effetto protettivo nei confronti dell'insufficienza cardiaca e può essere utilizzato in alternativa allo Spironolattone.⁴²⁰

5.2.1.3 Calcioantagonisti

I calcioantagonisti sono stati assolti dal dubbio di provocare un relativo incremento di eventi coronarici dagli stessi Autori che avevano sollevato il sospetto. Alcune meta-analisi suggeriscono che questi agenti possano essere leggermente più efficaci nel prevenire gli eventi cerebrovascolari^{284,394,421} anche se non è chiaro se tale dato sia da ascrivere ad un effetto protettivo specifico per il circolo cerebrale o ad un controllo pressorio leggermente migliore o più uniforme con questa classe di farmaci.¹⁴¹ Resta ancora aperta la questione se i calcioantagonisti siano meno efficaci di diuretici, beta bloccanti e ACE inibitori nel prevenire la comparsa di insufficienza cardiaca di nuova insorgenza. Nella più ampia meta-analisi disponibile,²⁸⁴ i calcioantagonisti hanno ridotto l'insorgenza dell'insufficienza cardiaca di circa il 20% rispetto al placebo ma, quando confrontati con diuretici, beta bloccanti e ACE inibitori erano inferiori di circa il 20% (cioè hanno provocato una riduzione del 19% di nuovi casi di insufficienza cardiaca in confronto al 24%). La minore efficacia dei calcioantagonisti nel ridurre l'insorgenza di insufficienza cardiaca può anche essere conseguenza del disegno dei trials che giungono a questa conclusione, che richiedeva di non aggiungere o di sospendere farmaci essenziali

nella terapia dello scompenso quali diuretici, beta bloccanti e ACE inibitori.⁴²² Ed infatti in tutti i trials in cui il disegno dello studio permetteva o contemplava il contemporaneo utilizzo di diuretici, beta bloccanti e ACE inibitori^{269,299,301,423} i calcioantagonisti si sono dimostrati non inferiori rispetto alle altre classi di farmaci nel prevenire l'insorgenza di insufficienza cardiaca. Infine, i calcioantagonisti hanno mostrato una maggiore efficacia rispetto ai beta bloccanti nel ridurre la progressione dell'aterosclerosi e nel ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra in molti studi controllati (Sezioni 6.11.4 e 6.12.1).

5.2.1.4 ACE inibitori e bloccanti recettoriali dell'angiotensina II

Entrambe le categorie sono tra i farmaci più ampiamente utilizzati nella terapia dell'ipertensione arteriosa. Alcune meta-analisi hanno suggerito che gli Ace inibitori avrebbero un'efficacia minore rispetto alle altre classi nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari^{284,394,421} e che i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II sarebbero inferiori agli ACE inibitori nel prevenire l'infarto del miocardio⁴²⁴ o la mortalità per tutte le cause.³⁹³ Le ipotesi sollevate da queste metanalisi sono state ridefinite dai risultati dell'ampio studio ONTARGET che ha confrontato direttamente gli outcome tra i pazienti trattati con l'ACE inibitore ramipril e quelli trattati con il bloccante recettoriale dell'angiotensina II telmisartan (Sezione 5.2.2.2). Lo studio ONTARGET ha dimostrato che il telmisartan non è inferiore al ramipril per quanto riguarda l'incidenza sia degli eventi cardiovascolari maggiori, sia dello stroke e per la mortalità per tutte le cause. Inoltre lo studio ONTARGET ha anche disatteso l'ipotesi che l'azione del telmisartan sui recettori PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) possa rendere tale farmaco più efficace nel prevenire o nel ritardare l'insorgenza del diabete: non c'erano differenze significative tra i pazienti trattati con telmisartan e quelli in terapia con ramipril per quanto riguarda i casi di diabete di nuova insorgenza. Più recentemente è stata anche avanzata l'ipotesi dell'esistenza di un'associazione tra la terapia con i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II ed insorgenza di neoplasie.⁴²⁵ Una più ampia meta-analisi, che include tutti i più grandi trial randomizzati che hanno valutato i principali farmaci di questa classe ha successivamente dimostrato l'assenza di evidenze a favore di una maggiore incidenza di cancro di cui non ci sarebbe peraltro alcun presupposto patogenetico.⁴²⁷ Tra le ben note proprietà ancillari degli ACE inibitori e dei bloccanti

recettoriali dell'angiotensina II si ricorda la loro peculiare efficacia nel ridurre la proteinuria (sezione 6.9) e nel migliorare gli outcome nella insufficienza cardiaca cronica (sezione 6.11.2).

5.2.1.5 Inibitori della Renina

L'Aliskiren, un inibitore diretto della renina in corrispondenza del suo sito di attivazione, è disponibile per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa, sia in monoterapia che in associazione con altri agenti antiipertensivi. Ad oggi, le evidenze dimostrano che, quando usato da solo, l'aliskiren riduce la pressione sistolica e la pressione diastolica in ipertesi giovani ed anziani,⁴²⁸ che esercita un effetto antiipertensivo maggiore in combinazione con diuretici tiazidici, con bloccanti del RAS in corrispondenza di un altro sito d'azione o con calcioantagonisti^{429,430} e che la somministrazione prolungata in terapia di associazione può avere un effetto favorevole sul danno d'organo subclinico come la proteinuria⁴³¹ o sui biomarkers con valore prognostico nell'insufficienza cardiaca, come il peptide natriuretico di tipo B (BNP).⁴³² Non vi sono ancora trials disponibili sugli effetti dell'aliskiren sulla patologia cardiovascolare e renale e sugli eventi fatali nei pazienti ipertesi. Un ampio studio su pazienti diabetici, lo studio ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints), in cui l'aliskiren è stato somministrato in aggiunta ad inibitori del sistema renina-angiotensina, è stato recentemente interrotto perché in questi pazienti ad alto rischio per malattie cardiovascolari e renali, si era registrata una più alta incidenza di effetti collaterali, complicanze renali, (insufficienza renale terminale e morte per cause renali), iperkaliemia ed ipotensione.⁴³³ Pertanto la strategia terapeutica di associazione aliskiren-inibitore del RAS è controindicata in specifiche condizioni, simili a quelle evidenziate nello studio ONTARGET che controindicano l'associazione ACE-inibitori e bloccanti recettoriali dell'angiotensina II (sezione 5.2.2).³³¹ Un altro studio su ampia scala, lo studio APOLLO (A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People) in cui aliskiren veniva utilizzato da solo o in associazione con un diuretico tiazidico o con un calcioantagonista è stato anch'esso interrotto, nonostante non ci fosse evidenza di effetti nocivi nel gruppo trattato con aliskiren. Non sono previsti a breve studi sull'uso dell'aliskiren nei pazienti ipertesi che valutino gli end point maggiori. Non sono stati

dimostrati recentemente effetti benefici su mortalità e ospedalizzazione aggiungendo Aliskiren alla terapia standard dell'insufficienza cardiaca.⁴³⁴

5.2.1.6 Altri farmaci antipertensivi

I farmaci attivi a livello centrale e gli alfa-bloccanti sono agenti antipertensivi di documentata efficacia. Ad oggi sono più spesso usati nell'ambito della politerapia dell'ipertensione. L'alfa-bloccante doxazosina è stato efficacemente utilizzato come farmaco di terza scelta nello studio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), come sarà ulteriormente discusso nella sezione inerente l'ipertensione resistente (Sezione 6.14).

5.2.1.7 Farmaci antipertensivi e variabilità pressoria tra diverse visite ambulatoriali

Recentemente è stata studiata l'associazione tra la variabilità intraindividuale dei valori di pressione arteriosa misurati durante differenti visite ambulatoriali in corso di terapia e l'incidenza di eventi cardiovascolari (in particolare eventi cerebrovascolari) in pazienti ad alto rischio.⁴³⁵ In pazienti ipertesi coronaropatici la il riscontro di valori pressori stabili nel corso delle visite ambulatoriali si accompagna ad una minore frequenza di comorbidità e mortalità cardiovascolari, indipendentemente dal valore medio di pressione arteriosa.⁴³⁶ Tuttavia, nei pazienti con ipertensione lieve a basso rischio cardiovascolare dello studio ELSA sono i valori pressori medi in corso di terapia e non la variabilità pressoria tra diverse visite ambulatoriali che predice la progressione dell'aterosclerosi carotidea e l'incidenza di eventi cardiovascolari.⁴³⁷ Per questo motivo non è stata ancora definitivamente provata una maggior importanza clinica della variabilità pressoria tra differenti visite ambulatoriali in pazienti trattati rispetto al controllo a lungo termine dei valori pressori medi.

Un'analisi dello studio ASCOT ha suggerito che la variabilità pressoria tra diverse visite ambulatoriali può essere più bassa associando un calcioantagonista ad un ACE inibitore piuttosto che con l'associazione del diuretico con il beta bloccante.⁴³⁸ Inoltre, una meta-analisi di numerosi studi clinici, ha concluso che la variabilità pressoria tra diverse visite ambulatoriali è più pronunciata in pazienti in terapia con beta bloccanti piuttosto che con altre classi farmaci.^{439,440} Ed ancora non è noto quale sia la causa che spiega la variabilità pressoria tra diverse visite ambulatoriali,

ovvero se essa possa essere ascritta ad una azione dei farmaci o piuttosto rappresenti una spia della aderenza alla terapia farmacologica. Inoltre, anche le meta-analisi suddette hanno basato le loro conclusioni sulla variabilità interindividuale (cioè l'entità degli effetti antiipertensivi della terapia sull'intero gruppo di pazienti) e non intraindividuale dei valori pressori tra diverse visite ambulatoriali. L'uso della variabilità pressoria inter-individuale come marker surrogato di quella intra-individuale per classificare le diverse classi di farmaci antiipertensivi sulla base della maggiore o minore associazione con le variazioni ambulatoriali della pressione arteriosa o con la stabilità del controllo pressorio^{439,440} non è giustificato a causa delle discrepanze riportate tra i due tipi di parametri⁴⁴¹. Inoltre, al di là di una possibile correlazione, i due parametri difficilmente misurano lo stesso fenomeno.⁴⁴² In termini pratici, fino a che la variabilità pressoria intra-individuale tra diverse visite ambulatoriali non sarà analizzata attraverso nuovi studi su larga scala la variabilità inter-individuale non dovrebbe essere utilizzata come criterio per la scelta dei farmaci antiipertensivi. Essa tuttavia resta un interessante oggetto per ulteriori ricerche.

5.2.1.8 I farmaci antiipertensivi dovrebbero essere classificati in ordine di scelta?

Dal momento che c'è comune accordo sul fatto che (i) i principali benefici della terapia ipertensiva sono legati alla riduzione dei valori pressori di per se, (ii) gli effetti sugli outcome causa-specifici sono simili o differiscono solo in minor misura, (iii) non è possibile predire il tipo di outcome in un singolo paziente e che (iv) tutte le classi di farmaci hanno i loro vantaggi ma anche le loro controindicazioni (Tabella 14) è ovvio che un ranking dei farmaci per la terapia antiipertensiva non può essere basato sulle evidenze scientifiche.^{141,443} Per tutti questi motivi, la Task Force, piuttosto che tentare di costruire una graduatoria, ha confermato (con qualche piccolo cambiamento), la tabella già pubblicata nella precedente versione del 2007,² con l'indicazione a considerare in alcune specifiche condizioni cliniche, una particolare classe di farmaci che siano stati oggetto di studio in grandi trials o abbiano mostrato efficacia in particolari tipi di danno d'organo (vedi Mancina et al² per il dettaglio delle evidenze) (Tabella 15). Non ci sono tuttavia evidenze disponibili su come andrebbe operata la scelta della terapia antiipertensiva nei giovani e negli anziani (ad eccezione dell'attenzione richiesta nel prescrivere i bloccanti del RAS

nelle donne in età fertile per i possibili effetti teratogeni).^{444,445} In ogni caso, i medici dovrebbero prestare attenzione ai possibili effetti collaterali, anche quelli puramente soggettivi, così da ridurre i potenziali deterrenti ad una assidua aderenza alla terapia. Se necessario, infine, è consentito modificare dosi o farmaci al fine di combinare efficacia e tollerabilità.

Table 14 Compelling and possible contra-indications to the use of antihypertensive drugs

Drug	Compelling	Possible
Diuretics (thiazides)	Gout	Metabolic syndrome Glucose intolerance Pregnancy Hypercalcaemia Hypokalaemia
Beta-blockers	Asthma A-V block (grade 2 or 3)	Metabolic syndrome Glucose intolerance Athletes and physically active patients Chronic obstructive pulmonary disease (except for vasodilator beta-blockers)
Calcium antagonists (dihydropyridines)		Tachyarrhythmia Heart failure
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem)	A-V block (grade 2 or 3, trifascicular block) Severe LV dysfunction Heart failure	
ACE inhibitors	Pregnancy Angioneurotic oedema Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Women with child bearing potential
Angiotensin receptor blockers	Pregnancy Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Women with child bearing potential
Mineralocorticoid receptor antagonists	Acute or severe renal failure (eGFR <30 mL/min) Hyperkalaemia	

A-V = atrio-ventricular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LV = left ventricular.

Table 15 Drugs to be preferred in specific conditions

Condition	Drug
Asymptomatic organ damage	
LVH	ACE inhibitor, calcium antagonist, ARB
Asymptomatic atherosclerosis	Calcium antagonist, ACE inhibitor
Microalbuminuria	ACE inhibitor, ARB
Renal dysfunction	ACE inhibitor, ARB
Clinical CV event	
Previous stroke	Any agent effectively lowering BP
Previous myocardial infarction	BB, ACE inhibitor, ARB
Angina pectoris	BB, calcium antagonist
Heart failure	Diuretic, BB, ACE inhibitor, ARB, mineralocorticoid receptor antagonists
Aortic aneurysm	BB
Atrial fibrillation, prevention	Consider ARB, ACE inhibitor, BB or mineralocorticoid receptor antagonist
Atrial fibrillation, ventricular rate control	BB, non-dihydropyridine calcium antagonist
ESRD/proteinuria	ACE inhibitor, ARB
Peripheral artery disease	ACE inhibitor, calcium antagonist
Other	
ISH (elderly)	Diuretic, calcium antagonist
Metabolic syndrome	ACE inhibitor, ARB, calcium antagonist
Diabetes mellitus	ACE inhibitor, ARB
Pregnancy	Methyldopa, BB, calcium antagonist
Blacks	Diuretic, calcium antagonist

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; BB = beta-blocker; BP = blood pressure; CV = cardiovascular; ESRD = end-stage renal disease; ISH = isolated systolic hypertension; LVH = left ventricular hypertrophy.

5.2.2 Monoterapia e Terapia di Associazione

5.2.2.1 Vantaggi e Svantaggi dei due approcci

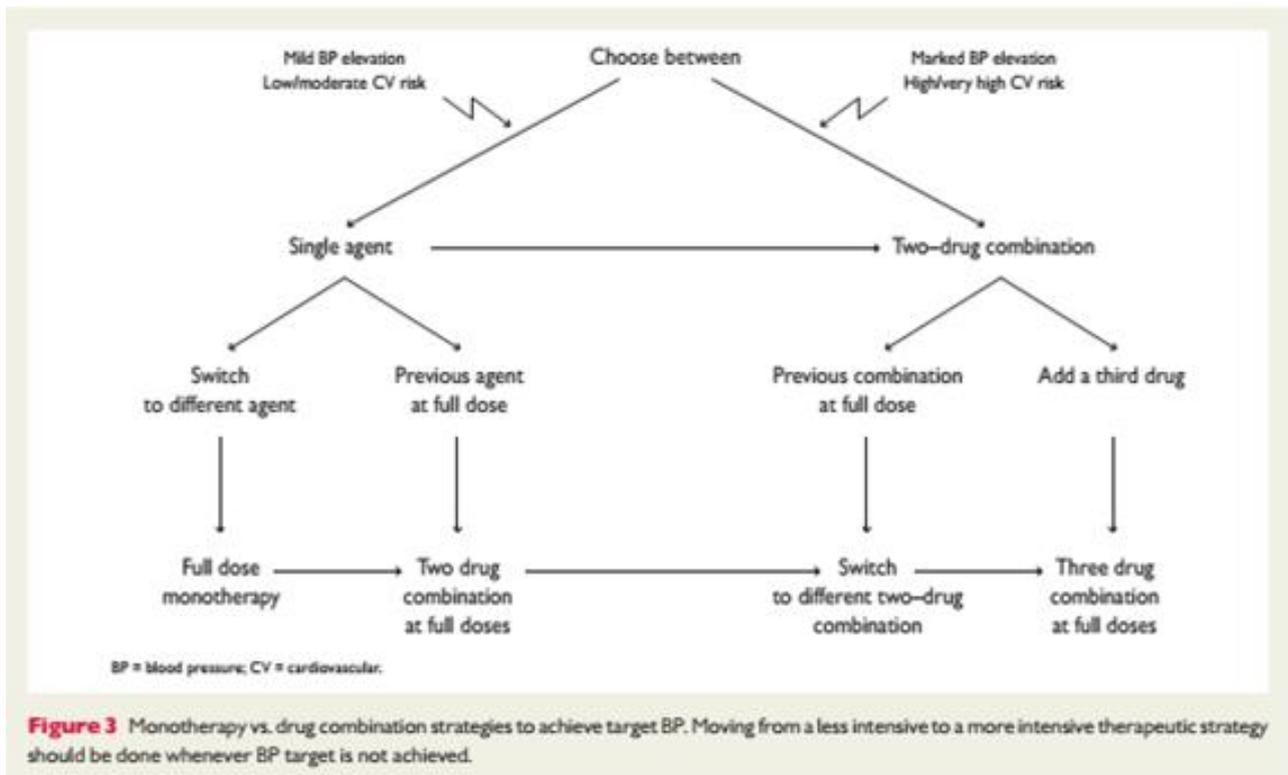
Le Linee Guida ESH/ESC del 2007 hanno sottolineato che, indipendentemente da quale farmaco sia utilizzato, la monoterapia può determinare una efficace riduzione della pressione arteriosa solo in un numero limitato di casi e che molti pazienti ipertesi richiedono almeno l'associazione di due farmaci per ottenere un controllo pressorio ottimale.² Tuttavia, il problema non è se la terapia di associazione sia utile, ma se essa debba essere sempre preceduta da un tentativo di usare la monoterapia o se e quando debba rappresentare l'approccio iniziale.

L'ovvio vantaggio di iniziare il trattamento in monoterapia è che usando un

farmaco solo è possibile comprenderne l'efficacia e gli effetti collaterali. Gli svantaggi sono rappresentati dal fatto che quando la monoterapia non è efficace o lo è solo in parte, la ricerca di un altro farmaco efficace e ben tollerato può risultare faticosa e scoraggiare l'aderenza alla terapia. In aggiunta, una meta-analisi eseguita attraverso la valutazione di più di 40 trials ha mostrato che l'associazione di due farmaci antiipertensivi di due diverse classi accresce l'entità della riduzione della pressione arteriosa molto più che l'aumento della dose di un singolo farmaco.⁴⁴⁶ I vantaggi di una terapia di associazione, inoltre, consistono nella pronta risposta terapeutica in un gran numero di pazienti (effetto potenzialmente benefico nei pazienti ad alto rischio), una maggiore probabilità di raggiungere il target terapeutico nei pazienti con elevati valori pressori ed una minore probabilità di scarsa aderenza alla terapia dovuta alle numerose modifiche terapeutiche. A tal proposito, uno studio recentemente pubblicato ha mostrato un minor tasso di "drop-out" nei pazienti trattati con terapia di associazione, rispetto a quelli in monoterapia.⁴⁴⁷ Un vantaggio ulteriore è che utilizzando la terapia di associazione si realizzano effetti fisiologici e farmacologici sinergici che non solo giustificano la maggiore riduzione dei valori pressori ma causano anche un minor numero di effetti collaterali e producono più ampi effetti benefici rispetto all'utilizzo di un singolo farmaco. Lo svantaggio di iniziare con un'associazione consiste nel fatto che uno dei farmaci utilizzati può non essere efficace.

In definitiva il suggerimento già dato nelle linee-guida ESH/ESC del 2007 di scegliere come terapia iniziale un'associazione di farmaci nei pazienti ad alto rischio ed in quelli con elevati valori pressori può essere riconfermato.

Indipendentemente che si scelga di iniziare la terapia con un solo farmaco o con l'associazione di due, se necessario le dosi possono essere gradualmente incrementate per raggiungere il target pressorio; se il target previsto non dovesse essere raggiunto con due farmaci a dosaggio massimale, si può decidere o di cambiare il tipo di associazione o di aggiungere un terzo farmaco. Tuttavia, nei pazienti con ipertensione resistente, l'aggiunta di nuovi farmaci dovrebbe essere eseguita facendo attenzione ai risultati ottenuti ed ogni farmaco che si dimostri chiaramente inefficace o poco efficace dovrebbe essere sostituito e non mantenuto in uno approccio polifarmacologico a gradini automatico (Figura3).



5.2.2.2 Associazioni di farmaci preferite

Sono disponibili soltanto dati indiretti da studi randomizzati sull'efficacia della terapia di associazione nella riduzione degli outcomes cardiovascolari. Tra i tanti studi clinici randomizzati e controllati solo tre hanno sistematicamente utilizzato una associazione fissa di due farmaci in almeno un braccio dello studio: lo studio ADVANCE che ha paragonato al placebo gli effetti dell'associazione di un ACE inibitore con un diuretico (ma in aggiunta alla terapia antipertensiva di base),²⁷⁶ lo studio FEVER che ha confrontato l'associazione di un calcioantagonista con un diuretico alla terapia con il diuretico da solo (più placebo)²⁶⁹ e lo studio ACCOMPLISH che ha messo a confronto lo stesso ACE inibitore in associazione in un braccio al diuretico e nell'altro al calcioantagonista.⁴¹⁴ In tutti gli altri trials, il trattamento è stato iniziato con un singolo farmaco in ogni braccio con l'aggiunta di un secondo farmaco (e qualche volta più di uno) in alcuni pazienti. In alcuni trials, il secondo farmaco è stato scelto dagli investigatori tra quelli non utilizzati negli altri bracci in terapia, come nello studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-lowering treatment to Prevent Heart Attack).⁴⁴⁸

Table 16 Major drug combinations used in trials of antihypertensive treatment in a step-up approach or as a randomized combination

Trial	Comparator	Type of patients	SBP diff (mmHg)	Outcomes
<i>ACE-I and diuretic combination</i>				
PROGRESS ²⁷⁶	Placebo	Previous stroke or TIA	-9	-28% strokes (<i>P</i> < 0.001)
ADVANCE ²⁷⁸	Placebo	Diabetes	-5.6	-9% micro/macro vascular events (<i>P</i> = 0.04)
HYVET ²⁸⁷	Placebo	Hypertensives aged ≥80 years	-15	-34% CV events (<i>P</i> < 0.001)
CAPP ²⁸⁴	BB + D	Hypertensives	+3	+5% CV events (<i>P</i> = NS)
<i>Angiotensin receptor blocker and diuretic combination</i>				
SCOPE ⁴²	D + placebo	Hypertensives aged ≥70 years	-3.2	-28% non fatal strokes (<i>P</i> = 0.04)
LIFE ⁴⁷	BB + D	Hypertensives with LVH	-1	-26% stroke (<i>P</i> < 0.001)
<i>Calcium antagonist and diuretic combination</i>				
FEVER ²⁸⁹	D + placebo	Hypertensives	-4	-27% CV events (<i>P</i> < 0.001)
ELSA ²⁹⁰	BB + D	Hypertensives	0	NS difference in CV events
CONVINCE ⁴⁸	BB + D	Hypertensives with risk factors	0	NS difference in CV events
VALUE ⁴⁴	ARB + D	High-risk hypertensives	-2.2	-3% CV events (<i>P</i> = NS)
<i>ACE-I and calcium antagonist combination</i>				
SystEur ⁴³	Placebo	Elderly with ISH	-10	-31% CV events (<i>P</i> < 0.001)
SystChina ⁴²	Placebo	Elderly with ISH	-9	-37% CV events (<i>P</i> < 0.004)
NORDIL ⁴⁴	BB + D	Hypertensives	+3	NS difference in CV events
INVEST ⁴⁹	BB + D	Hypertensives with CHD	0	NS difference in CV events
ASCOT ⁵³	BB + D	Hypertensives with risk factors	-3	-16% CV events (<i>P</i> < 0.001)
ACCOMPLISH ⁵⁴	ACE-I + D	Hypertensives with risk factors	-1	-21% CV events (<i>P</i> < 0.001)
<i>BB and diuretic combination</i>				
Coope & Warrender ²⁹⁷	Placebo	Elderly hypertensives	-18	-42% strokes (<i>P</i> < 0.03)
SHEP ⁴⁶	Placebo	Elderly with ISH	-13	-36% strokes (<i>P</i> < 0.001)
STOP ⁴⁴	Placebo	Elderly hypertensives	-23	-40% CV events (<i>P</i> = 0.003)
STOP 2 ⁴⁰	ACE-I or CA	Hypertensives	0	NS difference in CV events
CAPP ²⁸⁴	ACE-I + D	Hypertensives	-3	-5% CV events (<i>P</i> = NS)
LIFE ⁴⁷	ARB + D	Hypertensives with LVH	+1	+26% stroke (<i>P</i> < 0.001)
ALLHAT ⁴⁸	ACE-I + BB	Hypertensives with risk factors	-2	NS difference in CV events
ALLHAT ⁴⁸	CA + BB	Hypertensives with risk factors	-1	NS difference in CV events
CONVINCE ⁴⁸	CA + D	Hypertensives with risk factors	0	NS difference in CV events
NORDIL ⁴⁴	ACE-I + CA	Hypertensives	-3	NS difference in CV events
INVEST ⁴⁹	ACE-I + CA	Hypertensives with CHD	0	NS difference in CV events
ASCOT ⁵³	ACE-I + CA	Hypertensives with risk factors	+3	+16% CV events (<i>P</i> < 0.001)
<i>Combination of two renin-angiotensin-system blockers (ACE-I + ARB or RAS blocker + renin inhibitor)</i>				
ONTARGET ⁴⁵	ACE-I or ARB	High-risk patients	-3	More renal events
ALTITUDE ⁴⁹	ACE-I or ARB	High-risk diabetics	-1.3	More renal events

ACE-I = angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BB = beta-blocker; CA = calcium antagonist; CHD = coronary heart disease; CV = cardiovascular; D = diuretic; ISH = isolated systolic hypertension; LVH = left ventricular hypertrophy; NS = not significant; RAS = renin-angiotensin system; TIA = transient ischaemic attack.

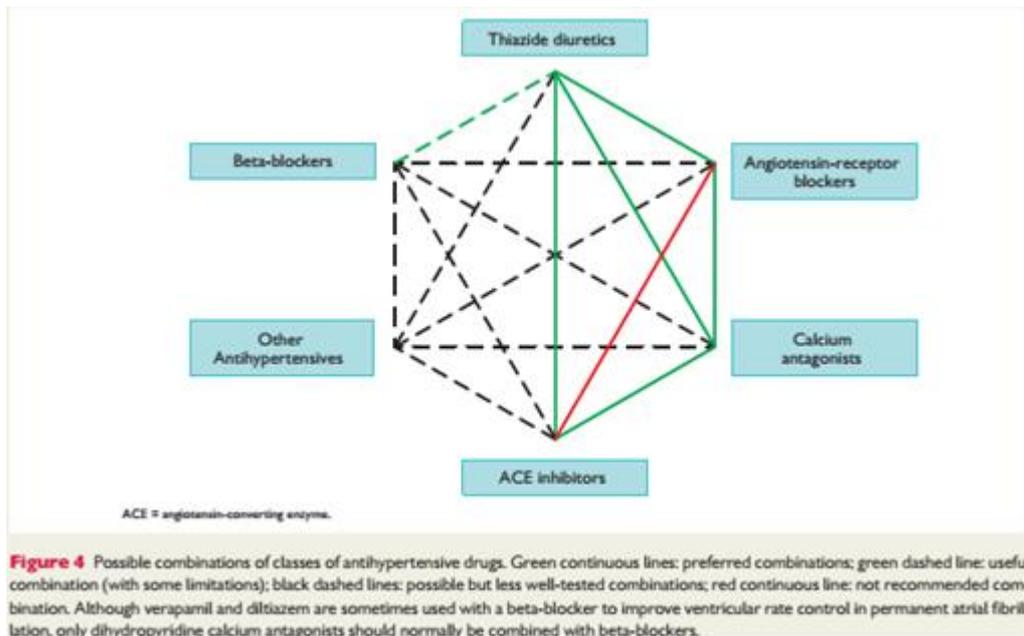
Con tutti i limiti del caso, la Tabella 16 mostra che, ad eccezione di un bloccante del recettore dell'angiotensina e di un calcioantagonista (mai sistematicamente utilizzati in un trial di intervento), tutte le associazioni sono state utilizzate nel braccio attivo di studi controllati con placebo in cui sia stato raggiunto un beneficio significativo. 269,276,287,296,449-454 In tutti gli studi clinici che hanno messo a confronto differenti regimi terapeutici, tutte le associazioni sono state usate in gruppi più grandi o più

piccoli di pazienti senza importanti differenze per quanto riguarda gli effetti benefici.^{186,445,448,455,456,458-461} Le uniche eccezioni sono rappresentate da due trial in cui un'ampia proporzione di pazienti ha ricevuto o un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina con un diuretico o un'associazione calcioantagonista-ACE inibitore^{423,457} entrambe risultate superiori all'associazione betabloccante più diuretico nel ridurre gli eventi cardiovascolari. In realtà, l'associazione beta bloccante-diuretico è risultata avere efficacia pari ad altre associazioni in numerosi studi,^{448,455,460,461} ed essere più efficace del placebo in tre studi clinici.^{449,453,454} Tuttavia, rispetto ad altre combinazioni di farmaci, l'associazione beta bloccante-diuretico sembra determinare un aumento dell'incidenza di casi di diabete di nuova insorgenza in individui predisposti.⁴⁶²

L'unico trial che ha messo direttamente a confronto due diverse associazioni in tutti i pazienti (ACCOMPLISH)⁴¹⁴ ha mostrato una significativa superiorità dell'associazione ACE-inibitore più calcioantagonista rispetto all'associazione ACE-inibitore più diuretico nonostante non ci fossero differenze relative ai valori pressori target raggiunti nei due bracci dello studio. Questi risultati inaspettati meritano di essere confermati perché gli studi clinici che hanno confrontato una terapia basata sul calcioantagonista con una basata sui diuretici non hanno mai mostrato una superiorità dei calcioantagonisti. Ciononostante, la possibilità che i risultati dello studio ACCOMPLISH⁴¹⁴ possano essere dovuti al fatto che l'associazione calcioantagonista e bloccante del RAS determini una più efficace riduzione della pressione arteriosa centrale merita di essere ulteriormente approfondita.^{398,399,464}

La sola associazione che certamente non può essere raccomandata in base a quanto dimostrato dagli studi clinici è quella tra due diversi bloccanti del RAS. I risultati dello studio ONTARGET,^{331,363} cioè che l'associazione tra un ACE inibitore ed un bloccante recettoriale dell'angiotensina II comporti un significativo incremento dei casi di insufficienza renale terminale, sono stati recentemente confermati dallo studio ALTITUDE condotto in pazienti diabetici.⁴³³ Quest'ultimo studio è stato prematuramente interrotto per l'eccesso di casi di insufficienza renale terminale e di stroke nel braccio in cui è stato aggiunto l'inibitore della renina aliskiren alla preesistente terapia con ACE inibitore o bloccante recettoriale dell'angiotensina II. Bisogna tuttavia notare che nello studio ALTITUDE i valori pressori sono stati meno

accuratamente controllati per evitare l'ipotensione. Le associazioni di due farmaci più ampiamente usate sono mostrate nello schema in Figura 4.



5.2.2.3 Associazioni a dosaggi precostituiti o con compresse separate?

Come nelle precedenti versioni, le Linee Guida ESH/ESC del 2013 raccomandano l'uso dell'associazione precostituita di due farmaci a dosaggi fissi in singola compressa in modo che la riduzione del numero di compresse assunte durante la giornata possa migliorare l'aderenza alla terapia, sfortunatamente bassa nei pazienti ipertesi, e migliorare il controllo pressorio.^{465,466} Questo approccio è oggi facilitato dalla disponibilità di associazioni precostituite di due farmaci a diversi dosaggi, che riduce il più importante svantaggio delle associazioni, cioè l'impossibilità di modificare il dosaggio di un singolo componente indipendentemente dall'altro. Ciò vale anche per le associazioni precostituite di tre farmaci (in genere un bloccante del RAS, un calcioantagonista ed un diuretico), il cui uso sta diventando sempre più diffuso. La disponibilità si estende anche alla cosiddetta "polipillola" (un'associazione precostituita di diversi farmaci antiipertensivi a dosaggio fisso con la statina e

l'aspirina a basso dosaggio), basata sul rationale che il paziente iperteso spesso è anche dislipidemico ed è ad alto rischio cardiovascolare.^{12,13} Uno studio ha mostrato che, quando associati nella polipillola, i diversi farmaci mantengono tutti gli effetti attesi.⁴⁶⁷ La semplificazione dello schema terapeutico con l'impiego della polipillola deve essere considerata solo, tuttavia, se la necessità di ogni singolo costituente è stata già precedentemente stabilita.¹⁴¹

5.2.3 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche e sulla scelta dei farmaci.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Diuretics (thiazides, chlorthalidone and indapamide), beta-blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors, and angiotensin receptor blockers are all suitable and recommended for the initiation and maintenance of antihypertensive treatment, either as monotherapy or in some combinations with each other.	I	A	284, 332
Some agents should be considered as the preferential choice in specific conditions because used in trials in those conditions or because of greater effectiveness in specific types of OD.	IIa	C	-
Initiation of antihypertensive therapy with a two-drug combination may be considered in patients with markedly high baseline BP or at high CV risk.	IIb	C	-

The combination of two antagonists of the RAS is not recommended and should be discouraged.	III	A	331, 433, 463
Other drug combinations should be considered and probably are beneficial in proportion to the extent of BP reduction. However, combinations that have been successfully used in trials may be preferable.	IIa	C	-
Combinations of two antihypertensive drugs at fixed doses in a single tablet may be recommended and favoured, because reducing the number of daily pills improves adherence, which is low in patients with hypertension.	IIb	B	465

ACE = angiotensin-converting enzyme; BP = blood pressure; CV = cardiovascular; OD = organ damage; RAS = renin-angiotensin system.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

6 STRATEGIE TERAPEUTICHE IN SPECIFICHE CONDIZIONI.

6.1 Ipertensione da camice bianco

Se le evidenze a favore della terapia farmacologica nell'ipertensione arteriosa di grado 1 a rischio basso-moderato sono scarse, ancor più deboli sono quelle relative al trattamento dei soggetti con ipertensione da camice bianco. In questa categoria

di soggetti nessun trial randomizzato ha mai valutato se la somministrazione di farmaci antiipertensivi comporti una riduzione della morbilità cardiovascolare e di eventi fatali. Ad oggi, le sole informazioni disponibili sono limitate all'analisi di un sottogruppo dello studio SYSTEUR (SYSTolic Hypertension in EUROpe), che conclude, sulla base di un piccolo numero di eventi, che la terapia farmacologica riduce la pressione arteriosa ambulatoriale e morbilità e mortalità cardiovascolare meno nei pazienti affetti da ipertensione da camice bianco che nei pazienti con ipertensione arteriosa sostenuta.⁴⁶⁸ Le successive considerazioni possono aiutare nell'orientare la scelta terapeutica in specifici casi. I soggetti con ipertensione da camice bianco possono spesso presentare anche fattori di rischio metabolici e alcune forme di danno d'organo subclinico (sezione 3.1.3), la cui presenza fa aumentare il rischio cardiovascolare. In quei soggetti con ipertensione da camice bianco a rischio più alto la terapia farmacologica può essere presa in considerazione in aggiunta ad appropriate modifiche dello stile di vita. Modifiche dello stile di vita e terapia farmacologica possono essere considerate anche quando il riscontro di valori normali di pressione ambulatoriale si associa ad alterazioni della pressione arteriosa "domiciliare" (o viceversa) in quanto questa condizione è caratterizzata da un aumento del rischio cardiovascolare.¹⁰⁵ In assenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, la strategia di intervento può essere limitata alle sole modifiche dello stile di vita, ma questa decisione dovrebbe essere accompagnata da uno stretto follow-up dei pazienti (incluso un periodico monitoraggio della pressione arteriosa "domiciliare") perché nei soggetti con ipertensione da camice bianco la pressione arteriosa domiciliare è spesso più alta che nei soggetti realmente normotesi ed i soggetti con ipertensione da camice bianco hanno un maggior rischio di sviluppare danno d'organo, diabete ed ipertensione arteriosa vera e propria (Sezione 3.1.3). Dovrebbe anche essere valutato che, data l'alta prevalenza, (soprattutto nell'ipertensione lieve-moderata), l'ipertensione da camice bianco era presumibilmente ben rappresentata negli studi sui farmaci antiipertensivi che avevano target di riduzione della pressione arteriosa ambulatoriale ben definiti. Le raccomandazioni sulle strategie terapeutiche nell'ipertensione da camice bianco sono elencate di seguito.

6.2 Ipertensione mascherata

L'ipertensione mascherata o ipertensione ambulatoriale isolata è raramente diagnosticata giacché la presenza di una pressione arteriosa ambulatoriale normale solo eccezionalmente induce ad un accurato monitoraggio domiciliare. Quando questa condizione è diagnosticata, tuttavia, dovrebbero essere prese in considerazione sia le modifiche nello stile di vita che le terapie farmacologiche in quanto che è stato ampiamente dimostrato che l'ipertensione mascherata si associa ad un rischio cardiovascolare molto vicino a quello delle forme di ipertensione ambulatoriale e domiciliare.^{109,112,117,469} Nel momento in cui si decide di instaurare il trattamento come nel corso del follow-up bisogna porre attenzione alla presenza di fattori di rischio metabolici e al danno d'organo in quanto questi sono più comuni nelle forme di ipertensione mascherata che nei soggetti normotesi. L'efficacia di una terapia antiipertensiva dovrebbe essere valutata attraverso misurazioni ambulatoriali e/o domiciliari della pressione arteriosa.

6.2.1 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche sull'ipertensione da camice bianco e sull'ipertensione mascherata.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In white-coat hypertensives without additional risk factors, therapeutic intervention should be considered to be limited to lifestyle changes only, but this decision should be accompanied by a close follow-up.	IIa	C
In white-coat hypertensives with a higher CV risk because of metabolic derangements or asymptomatic OD, drug treatment may be considered in addition to lifestyle changes.	IIb	C
In masked hypertension, both lifestyle measures and antihypertensive drug treatment should be considered, because this type of hypertension has been consistently found to have a CV risk very close to that of in- and out-of-office hypertension.	IIa	C

CV = cardiovascular; OD = organ damage.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.

6.3 Ipertensione arteriosa negli anziani

Nelle precedenti sezioni (Sezioni 4.2.5 e 4.3) è stato ricordato che vi è una chiara evidenza degli effetti benefici della riduzione della pressione arteriosa con la terapia antiipertensiva solo nei soggetti anziani con valore iniziale di pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg, in cui la pressione arteriosa sistolica veniva ridotta a valori < 150 mmHg, ma non a valori < 140 mmHg. Pertanto, è fortemente raccomandata la riduzione della pressione arteriosa sistolica a < 150 mmHg nei pazienti anziani con pressione arteriosa ≥ 160 mmHg. Tuttavia, almeno in soggetti anziani di età inferiore a 80 anni, la terapia antiipertensiva può essere considerata in presenza di valori di pressione arteriosa > 140 mmHg con l'obiettivo di raggiungere una pressione arteriosa < 140 mmHg, nel caso in cui i pazienti siano in buono stato di salute e il trattamento sia ben tollerato.

Evidenze dirette circa l'effetto della terapia antiipertensiva in ipertesi anziani di età > 80 anni non erano ancora disponibili all'epoca della stesura delle Linee Guida del 2007. Lo studio HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial)²⁸⁷ pubblicato successivamente, che ha messo a confronto la terapia farmacologica (indapamide con aggiunta se necessario dell'ACE-inibitore perindopril) con il placebo in ottantenni con pressione arteriosa sistolica all'ingresso nello studio ≥ 160 mmHg, ha riportato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità per tutte le cause al raggiungimento di valori target di pressione arteriosa sistolica < 150 mmHg (valore medio raggiunto 144 mmHg). Lo studio HYVET ha volutamente reclutato pazienti in buono stato fisico e mentale ed ha escluso soggetti malati e fragili, che sono molto frequenti tra gli ottantenni, ed ha inoltre escluso i pazienti con ipotensione ortostatica clinicamente rilevante. La durata del follow-up è stata anche piuttosto breve (media: 1,5 anni) poiché lo studio è stato interrotto prematuramente dal comitato di monitoraggio della sicurezza.

Negli studi clinici randomizzati controllati che hanno mostrato effetti benefici della terapia antiipertensiva negli anziani sono stati utilizzati differenti classi di farmaci con evidenze a favore dei diuretici,^{287,449,454,470,471} beta bloccanti,^{453,454} calcioantagonisti,^{451,452,460} ACE inibitori⁴⁶⁰ e bloccanti del recettore dell'angiotensina.⁴⁵⁰ Nei tre studi sull'ipertensione arteriosa sistolica isolata

nell'anziano sono stati usati un diuretico⁴⁴⁹ o un calcioantagonista.⁸⁵¹⁻⁸⁵² Una metanalisi prospettica ha messo a confronto i benefici di terapie antiipertensive differenti in pazienti con età maggiore o minore di 65 anni e ha confermato che non ci sono evidenze circa una diversa efficacia delle varie classi di farmaci antiipertensivi in pazienti più giovani rispetto a pazienti più anziani.

6.3.1 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche nell' ipertensione negli anziani

Antihypertensive treatment strategies in the elderly

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
In elderly hypertensives with SBP ≥160 mmHg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 150 and 140 mmHg.	I	A	141, 265
In fit elderly patients <80 years old antihypertensive treatment may be considered at SBP values ≥140 mmHg with a target SBP <140 mmHg if treatment is well tolerated.	IIb	C	-
In individuals older than 80 years with an initial SBP ≥160 mmHg it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg, provided they are in good physical and mental conditions.	I	B	287
In frail elderly patients, it is recommended to leave decisions on antihypertensive therapy to the treating physician, and based on monitoring of the clinical effects of treatment.	I	C	-
Continuation of well-tolerated antihypertensive treatment should be considered when a treated individual becomes octogenarian.	IIa	C	-
All hypertensive agents are recommended and can be used in the elderly, although diuretics and calcium antagonists may be preferred in isolated systolic hypertension.	I	A	444, 449, 451, 452

SBP = systolic blood pressure.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

6.4 L'ipertensione nei giovani adulti

E' quasi impossibile fornire delle raccomandazioni per giovani adulti con valori pressori moderatamente elevati che siano basate direttamente sulle evidenze derivate da studi di intervento, poiché gli outcome sarebbero raggiunti in un periodo lungo molti anni.

Sono stati recentemente riportati i risultati di un importante studio osservazionale

condotto in Svezia su 1.2 milioni di uomini, arruolati all'età media di 18.4 anni durante le visite di idoneità militare e seguiti per una mediana di 24 anni.⁴⁷² La relazione tra la pressione arteriosa sistolica e la mortalità totale assumeva un andamento a "U" con un valore nadir di pressione arteriosa sistolica approssimativamente di 130 mmHg, ma la relazione con la mortalità cardiovascolare aumentava in maniera direttamente proporzionale (più elevata è la pressione più elevato è il rischio). In questi giovani adulti (senza arterie rigide e malate) la relazione tra pressione arteriosa diastolica e mortalità cardiovascolare è risultata ancora più stretta di quella con la pressione arteriosa sistolica, con un limite apparentemente intorno a 90 mmHg. Circa il 20% della mortalità totale di questi pazienti potrebbe essere spiegato con i loro valori di pressione arteriosa diastolica. Nonostante l'assenza di evidenze basate su studi clinici randomizzati e controllati sui benefici della terapia antiipertensiva in questi giovani adulti, il trattamento farmacologico può essere considerato prudente e, specie quando siano presenti altri fattori di rischio, la pressione arteriosa dovrebbe essere mantenuta al di sotto di 140/90 mmHg. Potrebbe essere diverso il caso per i giovani adulti in cui la pressione arteriosa sistolica è elevata e quella diastolica normale (<90 mmHg). Come discusso nelle Sezioni 3.1.6 e 4.2.4 a volte questi soggetti hanno una pressione arteriosa sistolica centrale normale e possono essere seguiti soltanto attraverso idonee modifiche dello stile di vita.

6.5 L'Ipertensione nelle Donne

La presenza delle donne nei trials clinici randomizzati e controllati è del 44%,⁴⁷³ ma solo il 24% di tutti i trial che hanno studiato le patologie cardiovascolari riportano risultati sesso-specifici.⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁵ Una analisi per sottogruppi di 31 studi clinici randomizzati e controllati ha trovato una riduzione simile dei valori pressori in uomini e donne senza alcuna evidenza che si possa identificare una differenza di genere circa il livello di protezione ottenuto con la riduzione della pressione arteriosa, né che gli schemi terapeutici basati su ACE inibitori, calcioantagonisti, bloccanti recettoriali dell'angiotensina o diuretici/beta bloccanti siano più efficaci in un sesso piuttosto che in un altro.⁴⁴⁵ In donne in età fertile, ACE inibitori e bloccanti

recettoriali dell'angiotensina dovrebbero essere evitati per i possibili effetti teratogeni. Questo vale anche per l'aliskiren, inibitore diretto della renina, sebbene non vi sia nessun report circa il suo utilizzo in gravidanza.

6.5.1 Contraccettivi orali

L'uso dei contraccettivi orali è associato ad un piccolo ma significativo incremento dei valori pressori e con lo sviluppo di ipertensione arteriosa nel 5% delle donne in terapia^{476,477} Bisogna però precisare che questi studi hanno valutato i contraccettivi di vecchia generazione, contenenti una più alta dose di estrogeni rispetto a quelli usati attualmente (che contengono <50 mcg di estrogeni, tra 20 e 35 mcg di etinil-estradiolo ed una bassa dose di progestinico di seconda o terza generazione). La possibilità di sviluppare ipertensione si riduce rapidamente con la sospensione dell'assunzione dei contraccettivi orali e le donne che ne hanno fatto uso in passato sembrano avere solo un lieve incremento del rischio.² Risultati simili sono stati successivamente riportati dallo studio PREVEND (Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease) in cui sono stati studiati separatamente contraccettivi orali di seconda e terza generazione.⁴⁷⁸ In questo studio dopo un iniziale aumento, l'escrezione urinaria di albumina si riduceva alla sospensione della terapia con contraccettivi orali. Il Drospirenone (3mg), un nuovo progestinico con effetto diuretico antimineralcorticoide, associato all'etinil-estradiolo a varie dosi, ha comportato una riduzione della pressione arteriosa sistolica da 1 a 4mmHg rispetto al gruppo non trattato.⁴⁷⁹ Sfortunatamente, ci sono evidenze crescenti circa l'associazione tra il drospirenone ed una maggiore incidenza di tromboembolismo rispetto al Levonorgestrel (un progestinico sintetico di seconda generazione).⁴⁸⁰

La relazione tra l'uso di combinazioni di contraccettivi orali e rischio di infarto del miocardio è stata ampiamente studiata anche se le conclusioni sono discordanti. I primi studi prospettici hanno chiaramente dimostrato un aumentato rischio di infarto acuto del miocardio tra le donne che facevano uso di contraccettivi orali, in particolare fumatrici, ma anche ex-fumatrici.⁴⁸¹ Due studi caso controllo che hanno valutato gli effetti dei contraccettivi orali di seconda e terza generazione hanno

fornito risultati contrastanti.⁴⁸²⁻⁴⁸³ Un ampio studio prospettico di popolazione condotto in Svezia in donne in terapia con contraccettivi orali di cui molte utilizzavano basse dosi di estrogeni e progestinici di seconda o terza generazione non ha mostrato un'associazione tra l'uso di tali farmaci e l'incremento del rischio di infarto del miocardio.⁴⁸⁴ Dati derivanti da studi osservazionali in cui sono stati utilizzati contraccettivi solo progestinici hanno invece confermato un aumento del rischio.⁴⁸⁵

Tre diverse metanalisi che hanno riassunto più di trenta anni di studi hanno messo in luce che l'uso di contraccettivi orali è associato ad un rischio due volte maggiore di eventi cerebrali.⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁸ Invece, in uno studio di coorte di popolazione condotto in Israele i contraccettivi orali contenenti drospirenone non sono risultati associati ad un maggior rischio di eventi ischemici cerebrali transitori (TIA) e ictus.⁴⁸⁹

Non ci sono dati sugli outcomes cardiovascolari in rapporto all'utilizzo delle più nuove formulazioni non-orali dei contraccettivi ormonali (topici, iniettabili, transvaginali). Tuttavia, i cerotti transdermici e gli anelli vaginali sono associati ad un aumentato rischio di trombosi venosa rispetto a controlli comparabili per età.⁴⁹⁰

Sebbene l'incidenza di infarto del miocardio e di ictus ischemico sia bassa per fascia d'età nelle donne che usano contraccettivi orali, il rischio correlato al loro utilizzo, che è basso in termini assoluti, ha un impatto importante sulla salute delle donne, visto che il 30-45% delle donne in età fertile utilizza i contraccettivi orali.

Le attuali raccomandazioni prevedono che i contraccettivi orali dovrebbero essere scelti e iniziati considerando il rapporto rischio/beneficio per ogni singolo paziente.⁴⁹¹ La pressione arteriosa pertanto dovrebbe essere valutata attraverso misurazioni accurate, considerando che un singolo valore elevato di pressione arteriosa in questi casi non consente la diagnosi di ipertensione.⁴⁹² Il profilo di rischio cardiovascolare, compresa la presenza di ipertensione, dovrebbe essere attentamente valutato nelle donne a partire dai 35 anni. Non è raccomandato l'uso dei contraccettivi orali nelle donne con ipertensione non controllata, e la sospensione delle combinazioni di contraccettivi orali può migliorare il controllo pressorio nelle donne ipertese.⁴⁹³ Nelle donne fumatrici di età superiore ai 35 anni i contraccettivi orali devono essere prescritti con cautela.⁴⁹⁴

6.5.2 Terapia ormonale sostitutiva

La terapia ormonale sostitutiva e i modulatori selettivi per il recettore degli estrogeni non dovrebbero essere utilizzati per la prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria.⁴⁹⁵ Qualora dovessero essere usati precocemente, in periodo perimenopausale per attenuare sintomi importanti della menopausa, bisogna tener conto del rapporto rischio-beneficio.^{490,496} La probabilità che la terapia sostitutiva incrementi i valori della pressione arteriosa nelle donne ipertese in fase perimenopausale è piuttosto bassa.⁴⁹⁷

6.5.3 Gravidanza

L'ipertensione in gravidanza, nelle sue diverse forme, è stata recentemente rivisitata dalle Linee Guida ESC dedicate alla gestione delle patologie cardiovascolari in corso di gravidanza⁴⁹⁸ e da altre organizzazioni scientifiche.⁴⁹⁹ A causa della mancanza di studi randomizzati controllati, le raccomandazioni in questo caso possono essere basate solo sull'opinione degli esperti. Mentre c'è consenso sugli effetti benefici della terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa severa in gravidanza (pressione arteriosa sistolica >160mmHg o diastolica >110 mmHg), non si può dire lo stesso per l'ipertensione lieve o moderata (\leq 160/110 mmHg) sia nelle forme preesistenti che in quelle indotte dalla gravidanza stessa, ad eccezione di un più basso rischio di sviluppare ipertensione severa. Le Linee Guida nazionali ed internazionali sono inoltre in disaccordo su quale sia il cut-off per intraprendere la terapia antiipertensiva e quale il goal pressorio da raggiungere. La raccomandazione presente nelle Linee Guida ESH/ESC del 2007 di considerare la terapia farmacologica in gravidanza a partire dal riscontro di valori pressori persistentemente superiori a 150/95 mmHg è supportata da recenti dati americani, che mostrano tra il 1994 ed il 2007⁵⁰¹ un trend crescente del tasso di ospedalizzazioni con stroke correlate alla gravidanza, specialmente nel postpartum, e da una analisi degli ictus fatali nelle donne con severa preeclampsia ed eclampsia.⁵⁰²

Nonostante la mancanza di evidenze, la Task Force 2013 conferma che i medici dovrebbero iniziare la terapia antiipertensiva in presenza di valori pressori \geq 140/90 mmHg in donne con (i) ipertensione gestazionale con o senza proteinuria, (ii)

ipertensione arteriosa preesistente con sovrapposta ipertensione gestazionale o (iii) ipertensione con danno d'organo subclinico o sintomatico in ogni epoca della gravidanza.

Non vi sono informazioni aggiuntive rispetto alle precedenti Linee Guida² in merito alla classe di farmaci antipertensivi da utilizzare in gravidanza: pertanto va ribadito l'uso della metildopa, del labetalolo e della nifedipina come unico calcioantagonista testato in gravidanza. I Beta bloccanti (che possono provocare ritardo di crescita intrauterina se somministrati precocemente in gravidanza) e i diuretici (in caso di preesistente ipovolemia) dovrebbero essere utilizzati con cautela. Come detto in precedenza, tutti i farmaci che agiscono sul RAS (ACE inibitori e bloccanti recettoriali dell'angiotensina) devono assolutamente essere evitati. Nelle emergenze (pre-eclampsia) il labetalolo per via endovenosa è il farmaco di prima scelta, in alternativa si può utilizzare il nitroprussiato sodico o la nitroglicerina per via endovenosa.

Ci sono considerevoli controversie sull'efficacia dell'aspirina a basse dosi nella prevenzione della preeclampsia. Nonostante un'ampia metanalisi abbia riportato un piccolo beneficio nell'uso di aspirina in tal senso,⁵⁰³ due analisi più recenti hanno concluso il contrario. Rossi e Mullin hanno usato i dati raccolti da circa 5000 donne ad alto rischio di preeclampsia e circa 5000 a basso rischio ed hanno concluso che l'aspirina a basse dosi non ha effetti nella prevenzione della preeclampsia.⁵⁰⁴ Bujold et al, invece, analizzando i dati derivanti da 11000 donne arruolate nei vari studi clinici randomizzati e controllati atti a valutare gli effetti della aspirina a basse dosi nelle donne gravide ha concluso che le donne che avevano iniziato la terapia prima della sedicesima settimana di gestazione mostravano una significativa e marcata riduzione del rischio relativo di sviluppare preeclampsia (rischio relativo: 0.47) e severa preeclampsia (rischio relativo: 0.09) rispetto ai controlli.⁵⁰⁵ Considerati questi dati discordanti si può fornire soltanto una raccomandazione prudentiale: le donne ad alto rischio di preeclampsia (ipertensione in una gravidanza precedente, malattia renale cronica, malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico o la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, diabete mellito di tipo 1 o 2 o ipertensione inveterata) o con più di un fattore di rischio moderato per preeclampsia (prima gravidanza, età \geq 40 anni, intervallo con l'ultima gravidanza >10 anni, BMI \geq 35 kg/m² alla prima visita, anamnesi familiare di preeclampsia e gravidanze multiple), purchè

a basso rischio di emorragia gastrointestinale, dovrebbero assumere 75 mg/die di aspirina dalla 12^a settimana di gestazione fino alla nascita del bambino.

6.5.4 Effetti cardiovascolari a lungo termine nell'ipertensione gestazionale

A causa dello stress metabolico e cardiovascolare, la gravidanza fornisce una opportunità unica di stimare il rischio prospettico della donna; la preeclampsia può essere un indicatore precoce di rischio cardiovascolare. Un'ampia e recente meta-analisi ha evidenziato che donne con storia di preeclampsia hanno approssimativamente un rischio raddoppiato di sviluppare cardiopatia ischemica, ictus e tromboembolismo venoso nei 5-15 anni successivi alla gravidanza.⁵⁰⁶ Il rischio di sviluppare ipertensione è aumentato di quasi 4 volte.⁵⁰⁷ Le donne con esordio precoce di preeclampsia (prima della 32^a settimana di gestazione), con storia di parti prematuri o di ritardo di crescita intrauterino sono considerate a più alto rischio. I fattori di rischio pre-gestazionali predittivi dello sviluppo di ipertensione sono: età materna avanzata, elevati valori pressori, dislipidemia, obesità, familiarità per patologie cardiovascolari, sindrome da anticorpi anti fosfolipidi ed intolleranza glucidica. Le alterazioni legate all'ipertensione arteriosa sono state riconosciute come un importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari nelle donne.⁴⁹⁵ Pertanto modifiche dello stile di vita e valutazioni periodiche dei valori pressori e dei fattori di rischio metabolici sono raccomandati dopo il parto per ridurre il rischio futuro di patologie cardiovascolari.

6.5.5 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento nelle donne ipertese

Treatment strategies in hypertensive women

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Hormone therapy and selective oestrogen receptor modulators are not recommended and should not be used for primary or secondary prevention of CVD. If treatment of younger perimenopausal women is considered for severe menopausal symptoms, the benefits should be weighed against potential risks.	III	A	495, 496
Drug treatment of severe hypertension in pregnancy (SBP > 160 mmHg or DBP > 110 mmHg) is recommended.	I	C	-
Drug treatment may also be considered in pregnant women with persistent elevation of BP ≥ 150/95 mmHg, and in those with BP ≥ 140/90 mmHg in the presence of gestational hypertension, subclinical OD or symptoms.	IIb	C	-
In women at high risk of pre-eclampsia, provided they are at low risk of gastrointestinal haemorrhage, treatment with low dose aspirin from 12 weeks until delivery may be considered.	IIb	B	503, 504, 505
In women with child-bearing potential RAS blockers are not recommended and should be avoided.	III	C	-
Methyldopa, labetalol and nifedipine should be considered preferential antihypertensive drugs in pregnancy. Intravenous labetalol or infusion of nitroprusside should be considered in case of emergency (pre-eclampsia).	IIa	B	498

BP = blood pressure; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; OD = organ damage; RAS = renin-angiotensin system; SBP = systolic blood pressure.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

6.6 Diabete Mellito

Elevati valori di pressione arteriosa sono un reperto comune nei pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 ed anche l'ipertensione mascherata non è infrequente,¹²¹ così che il monitoraggio pressorio delle 24 ore in soggetti diabetici apparentemente normotesi può essere considerato una utile procedura diagnostica. Nelle precedenti sezioni (4.2.6 e 4.3.4) è stato evidenziato che non ci sono chiare evidenze che mostrino in generale benefici nell'intraprendere terapia per valori di pressione arteriosa sistolica <140 mmHg (pressione normale-alta) né evidenze che supportino il raggiungimento di un target pressorio < 130 mmHg. Questo è dovuto alla mancanza di studi correttamente disegnati per rispondere a questi specifici quesiti. Allo stesso modo non è ancora chiaro se la presenza di patologia microvascolare (renale, oculare o neurologica) nel diabetico richieda l'instaurarsi della terapia ed il

raggiungimento di più bassi valori pressori. Il trattamento antiipertensivo ritarda la comparsa di microalbuminuria e ne riduce la presenza, ma gli studi clinici in pazienti diabetici normotesi o ipertesi non sono riusciti a dimostrare che la riduzione della proteinuria si accompagna ad una riduzione degli outcomes cardiovascolari “hard” (vedi anche la Sezione 6.9).^{274,276,329} La terapia antiipertensiva non ha mostrato benefici sulla retinopatia diabetica nei pazienti ipertesi e normotesi dello studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation)⁵⁰⁸ e nei pazienti normotesi con diabete di tipo 1 dello studio DIRECT (DIabetic REtinopathy Candesartan Trials).⁵⁰⁹ Infine i farmaci antiipertensivi non sembrano avere effetti sulla neuropatia diabetica.⁵¹⁰ Tuttavia le raccomandazioni “evidence based” attuali sono di instaurare terapia farmacologica in tutti i pazienti diabetici che mostrino valori pressori sistolici medi superiori o uguali a 160 mmHg. La terapia farmacologica è, inoltre, fortemente raccomandata nei diabetici con pressione arteriosa sistolica maggiore o uguale di 140 mmHg al fine di raggiungere valori pressori inferiori ai 140 mmHg. Come già detto nella Sezione 4.3.4.1, i risultati degli studi HOT e UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) suggeriscono il riaggiungimento di valori pressori diastolici medi di 80-85 mmHg.^{290,293} Quanto bisogna ridurre al di sotto di 140 mmHg il target di pressione arteriosa sistolica non è chiaro, poiché soltanto in due ampi studi clinici la riduzione dei valori pressori sotto 140 mmHg, con una media di 139 mmHg, è risultata associata ad una riduzione degli outcomes cardiovascolari nel diabete.^{270,275} Confrontando le riduzioni degli eventi cardiovascolari riportate nei vari studi clinici si osserva che, per differenze simili di pressione arteriosa sistolica, il beneficio di un controllo pressorio intensivo si riduce gradualmente quando si entra nella parte inferiore del range 139-130 mmHg.³¹⁴ Ulteriori evidenze contrarie ad una riduzione della pressione arteriosa sistolica al di sotto di 130 mmHg sono fornite dallo studio ACCORD,²⁹⁵ un’analisi post-hoc di studi randomizzati controllati, ed uno studio osservazionale basato su un registro nazionale in Svezia, che suggeriscono che gli effetti benefici non aumentano quando si riduce la pressione arteriosa a meno di 130 mmHg.^{326,511,512}

Il caso poi del paziente diabetico con aumento dell’escrezione urinaria di proteine è discusso nella Sezione 6.9.

La scelta del farmaco antiipertensivo deve essere fatta in base all'efficacia e alla tollerabilità. In accordo ad una meta-analisi,³⁹⁴ tutte le classi di farmaci antiipertensivi sono efficaci, ma la scelta della terapia in ogni singolo individuo dovrebbe tener conto delle comorbidità al fine di stabilire un trattamento mirato. Poiché è più difficile ottenere il controllo pressorio nel paziente diabetico³²⁴ e in tutti gli studi clinici molti pazienti hanno ricevuto una terapia di associazione, nella maggior parte dei casi bisogna considerare l'impiego di più farmaci quando si prescrive la terapia antiipertensiva nel paziente diabetico. Poiché i bloccanti del RAS hanno un effetto maggiore sull'escrezione urinaria di proteine (vedi Sezione 6.9),⁵¹³ sembra opportuno inserire un ACE inibitore o un bloccante recettoriale dell'angiotensina nella terapia di associazione prevista. Tuttavia l'associazione di due bloccanti del RAS (incluso l'inibitore della renina aliskiren) deve essere evitata nei pazienti ad alto rischio in accordo con i risultati degli studi ALTITUDE e ONTARGET.^{433,463} I diuretici tiazidici e simil-tiazidici, così come i calcioantagonisti, sono efficaci e sono spesso usati in associazione con i farmaci bloccanti il sistema renina angiotensina. I beta bloccanti, dal momento che possono far peggiorare l'insulinosensibilità, sono utili nelle terapie di associazione, specialmente nei pazienti diabetici con concomitante cardiopatia ischemica ed insufficienza cardiaca.

6.6.1 Sintesi delle raccomandazioni sulla terapia antiipertensiva nei pazienti diabetici

Treatment strategies in patients with diabetes

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
While initiation of antihypertensive drug treatment in diabetic patients whose SBP is ≥ 160 mmHg is mandatory, it is strongly recommended to start drug treatment also when SBP is ≥ 140 mmHg.	I	A	275, 276 290-293
A SBP goal < 140 mmHg is recommended in patients with diabetes.	I	A	270, 275, 276, 295
The DBP target in patients with diabetes is recommended to be < 85 mmHg.	I	A	290, 293
All classes of antihypertensive agents are recommended and can be used in patients with diabetes; RAS blockers may be preferred, especially in the presence of proteinuria or microalbuminuria.	I	A	394, 513
It is recommended that individual drug choice takes comorbidities into account.	I	C	-
Simultaneous administration of two blockers of the RAS is not recommended and should be avoided in patients with diabetes.	III	B	433

DBP = diastolic blood pressure; RAS = renin-angiotensin system; SBP = systolic blood pressure.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

6.7 L'ipertensione nella Sindrome Metabolica

La sindrome metabolica è stata definita in vari modi, soprattutto a causa delle diverse definizioni di obesità centrale, anche se la definizione cosiddetta armonica è quella presentata nel 2009.⁵¹⁴ E' oggetto di dibattito se la sindrome metabolica sia un concetto utile dal punto di vista clinico, in particolare perché è difficile dimostrare che l'associazione dei fattori di rischio che la costituiscono abbia un valore predittivo maggiore rispetto alla somma dei singoli fattori.^{515,516} Valori pressori normali-alti e la stessa ipertensione sono componenti piuttosto frequenti della sindrome metabolica,⁵¹⁷ anche se la diagnosi può prescindere dalla presenza dell'ipertensione. Tutto ciò è in linea con i dati che mostrano che ipertensione, pressione normale-alta ed ipertensione da camice bianco sono associate con l'aumento della circonferenza addominale e l'insulino-resistenza. La coesistenza di ipertensione e disturbi metabolici aumenta il rischio globale e la raccomandazione di prescrivere farmaci antipertensivi (dopo un congruo periodo di modifiche dello stile di vita) nei soggetti con valori pressori $\geq 140/90$ mmHg dovrebbe essere recepita con particolare attenzione nei pazienti ipertesi con disordini metabolici. Non ci sono evidenze disponibili circa gli effetti benefici sugli outcomes cardiovascolari dei

farmaci antiipertensivi nei pazienti con sindrome metabolica e pressione normale-alta.^{277,278} Poichè la sindrome metabolica spesso è spesso considerata una condizione di “pre-diabete”, dovrebbe essere preferito l’uso di inibitori del sistema renina angiotensina e dei calcio antagonisti poiché queste classi di farmaci posso migliorare o per lo meno non peggiorano l’insulino-sensibilità, mentre beta bloccanti (ad eccezione di quelli con azione anche vasodilatatoria)⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹ e diuretici dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta ed utilizzati preferibilmente a basse dosi. Quando si usano i diuretici bisognerebbe considerare l’associazione con i risparmiatori di potassio⁴⁰⁹ in quanto l’ipokaliemia può peggiorare la tolleranza glucidica.⁵¹⁸ Le modifiche nello stile di vita, in particolare la perdita di peso e l’aumento dell’attività fisica, sono raccomandati in tutti gli individui con sindrome metabolica. Ciò comporta non solo un miglioramento dei valori pressori ma anche delle alterazioni metaboliche della sindrome e ritarda la comparsa del diabete.^{369,519,520}

6.7.1 Sintesi delle raccomandazioni per il trattamento dei pazienti ipertesi con Sindrome Metabolica

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Lifestyle changes, particularly weight loss and physical exercise, are to be recommended to all individuals with the metabolic syndrome. These interventions improve not only BP, but the metabolic components of the syndrome and delay diabetes onset.	I	B	369, 519, 520
As the metabolic syndrome can be considered a 'pre-diabetic' state, antihypertensive agents potentially improving or at least not worsening insulin sensitivity, such as RAS blockers and calcium antagonists, should be considered as the preferred drugs. Beta-blockers (with the exception of vasodilating beta-blockers) and diuretics should be considered only as additional drugs, preferably in association with a potassium-sparing agent.	IIa	C	-
It is recommended to prescribe antihypertensive drugs with particular care in hypertensive patients with metabolic disturbances when BP is $\geq 140/90$ mmHg after a suitable period of lifestyle changes, and to maintain BP $< 140/90$ mmHg.	I	B	141
BP lowering drugs are not recommended in individuals with metabolic syndrome and high normal BP.	III	A	277, 278

BP = blood pressure; RAS = renin-angiotensin system.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

6.8 Sindrome delle Apnee Ostruttive Notturne

Questo argomento è stato di recente oggetto di un documento di consenso condiviso dell'ESH e della European Respiratory Society.⁵²¹ L'associazione tra apnee ostruttive notturne e ipertensione è ben documentata, specialmente per quanto concerne l'ipertensione notturna. La sindrome da apnee ostruttive sembra essere responsabile di una larga parte dei casi di aumento o di mancata riduzione della pressione nel corso della notte. Sebbene vi siano pochi studi prospettici che hanno messo in relazione la sindrome delle apnee ostruttive notturne di grado severo con gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali e con tutte le cause di mortalità, la associazione è più marcata con lo stroke che con la cardiopatia ischemica, mentre appare in assoluto debole se si considerano le apnee ostruttive di grado lieve o moderato.⁵²¹

È ancora ampiamente dibattuto se sia necessario un monitoraggio sistematico dei parametri cardiovascolari e respiratori durante il sonno notturno nei soggetti con ipertensione resistente, né sono state condotte analisi costo/efficacia in merito. Ad oggi, queste metodiche complesse dovrebbero essere precedute dal monitoraggio pressorio delle 24 ore con particolare attenzione ai valori notturni di pressione arteriosa ed alla saturimetria notturna. Data la stretta relazione tra obesità e sindrome delle apnee ostruttive notturne, la perdita di peso e l'esercizio fisico sono abitualmente raccomandati, anche se sfortunatamente non sono disponibili risultati di ampi trials al riguardo.⁵²¹ La terapia con ventilazione a pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP, Continuous Positive Airway Pressure) è una procedura di successo per la riduzione delle apnee notturne; tuttavia, in base alle quattro meta-analisi disponibili, gli effetti della CPAP sulla riduzione dei valori di pressione ambulatoriale sono piuttosto modesti (1-2 mmHg).⁵²²⁻⁵²⁵ Ciò può essere dovuto ad una scarsa aderenza alla metodica oppure al limitato periodo di follow-up, anche se uno studio recente con un follow-up maggiore di tre anni non ha trovato differenze nei valori pressori e nell'uso di farmaci antiipertensivi tra coloro che facevano un uso continuo della CPAP e quelli che la avevano sospesa.⁵²⁶ Tuttavia due studi prospettici recenti hanno evidenziato che: (i) soggetti normotesi con sindrome delle apnee

ostruttive notturne avevano un aumento significativo del rischio di sviluppare ipertensione durante un follow-up della durata di 12 anni⁵²⁷ e (ii) che tale rischio era più basso nei soggetti trattati con CPAP,⁵²⁸ sebbene il beneficio indotto dalla CPAP sembrava ristretto agli individui con sonnolenza diurna.⁵²⁷

In conclusione, a dispetto del potenziale impatto delle apnee ostruttive notturne sulla salute dei soggetti affetti, sono troppo pochi gli studi di intervento ben disegnati disponibili. I due punti cruciali da studiare al più presto sono se la sindrome delle apnee ostruttive aumenta realmente il rischio cardiovascolare dell'ipertensione e se una correzione terapeutica a lungo termine delle apnee ostruttive riduca sia i valori pressori che gli eventi cardiovascolari.⁵²⁹

6.9 Nefropatia diabetica e non diabetica

Negli studi osservazionali, la relazione tra pressione arteriosa e progressione dell'insufficienza renale cronica è di tipo lineare e progressivo, così come tra pressione arteriosa ed incidenza di insufficienza renale terminale⁵³⁰. Inoltre, nella popolazione maschile giapponese in generale, valori di pressione arteriosa normale-alta si associano ad un'aumentata prevalenza di malattia renale cronica⁵³¹. Allo stesso modo, in una meta-analisi di studi clinici di intervento in pazienti con nefropatia non diabetica, lo sviluppo della malattia renale cronica correla con i valori pressori raggiunti, con una progressione più lenta nei pazienti che raggiungono in terapia una pressione arteriosa sistolica target di 110-119 mmHg⁵³². Sfortunatamente (vedi Sezione 4.3.4.3), questi dati osservazionali non sono stati confermati dai risultati di tre studi clinici in cui i pazienti con malattia renale cronica sono stati randomizzati ad un target pressorio più basso (<125-130 mmHg) o più alto (<140 mmHg):³⁰⁴⁻³⁰⁶ non sono state osservate differenze di mortalità o di incidenza di insufficienza renale tra i due bracci in studio. E tuttavia nel periodo osservazionale di follow-up di due di questi studi clinici il gruppo inizialmente randomizzato a raggiungere un target pressorio più basso ha mostrato un minor numero di casi di insufficienza renale terminale e morte in presenza di proteinuria^{307,308,313}. In pazienti con nefropatia diabetica o non diabetica, la pressione arteriosa sistolica dovrebbe

essere ridotta a <140 mmHg o a <130 mmHg se presente proteinuria, a patto che sia monitorato il GFR.

In pazienti con insufficienza renale terminale in dialisi, una recente meta-analisi ha mostrato che la riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica comportava una riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause.⁵³³ Tuttavia, non vi sono informazioni su quale sia il target pressorio da raggiungere e la riduzione della mortalità è stata osservata solo nei pazienti affetti anche da insufficienza cardiaca. Per questo motivo non può essere fornita una precisa raccomandazione su quale sia il valore pressorio da raggiungere.

La riduzione della proteinuria (sia microalbuminuria che franca proteinuria) è comunemente considerata un target terapeutico da raggiungere, in quanto analisi di dati ricavati da studi clinici randomizzati e controllati hanno mostrato che le modifiche nell'escrezione urinaria delle proteine costituiscono un fattore predittivo di eventi avversi cardiovascolari e renali.⁵³⁴⁻⁵³⁶ Ancora una volta, mancano robuste evidenze da studi clinici che confrontino l'incidenza di eventi cardiovascolari e renali in gruppi di pazienti randomizzati ad un controllo più o meno aggressivo della proteinuria.

Numerosi studi clinici randomizzati e controllati hanno chiaramente indicato che il blocco del RAS è più efficace rispetto al placebo e agli altri farmaci antiipertensivi nel ridurre l'albuminuria^{513,537} nella nefropatia diabetica e non diabetica e nei pazienti con patologie cardiovascolari ed è inoltre efficace nel prevenire la comparsa di microalbuminuria.^{329,538} Nessuno tra questi trials ha però una potenza statistica sufficiente a valutare gli effetti sugli outcomes cardiovascolari.

Il raggiungimento del target pressorio richiede spesso una terapia di associazione in cui gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS) dovrebbero essere associati con altre classi di farmaci antiipertensivi. Una sottoanalisi dello studio ACCOMPLISH ha mostrato che l'associazione di un ACE inibitore con un calcioantagonista, piuttosto che con un diuretico, è più efficace nel prevenire un aumento della creatinina, pari al doppio del valore basale, e la comparsa di insufficienza renale terminale, anche se meno efficace nel prevenire la comparsa di proteinuria.⁵³⁹ Come già detto nella Sezione 6.6 non è in genere raccomandata l'associazione di due inibitori del RAS per quanto potenzialmente più efficace nel ridurre la proteinuria.^{433,463} Gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi non possono

essere raccomandati nella malattia renale cronica, specialmente in associazione ad uno degli inibitori del RAS, per il maggior rischio di iperkaliemia e di marcata riduzione della funzionalità renale.⁵⁴⁰ I diuretici dell'ansa dovrebbero essere usati al posto dei tiazidi se la creatinina sierica raggiunge un valore di 1,5 mg/dl o il filtrato glomerulare è < di 30 ml/min/1.73m².

6.9.1 Sintesi delle raccomandazioni per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con nefropatia

Therapeutic strategies in hypertensive patients with nephropathy

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Lowering SBP to <140 mmHg should be considered.	IIa	B	303, 313
When overt proteinuria is present, SBP values <130 mmHg may be considered, provided that changes in eGFR are monitored.	IIb	B	307, 308, 313
RAS blockers are more effective in reducing albuminuria than other antihypertensive agents, and are indicated in hypertensive patients in the presence of microalbuminuria or overt proteinuria.	I	A	513, 537
Reaching BP goals usually requires combination therapy, and it is recommended to combine RAS blockers with other antihypertensive agents.	I	A	446
Combination of two RAS blockers, though potentially more effective in reducing proteinuria, is not recommended.	III	A	331, 433, 463
Aldosterone antagonists cannot be recommended in CKD, especially in combination with a RAS blocker, because of the risk of excessive reduction in renal function and of hyperkalaemia.	III	C	-

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; RAS = renin-angiotensin system; SBP = systolic blood pressure.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

6.9.2 Insufficienza Renale Cronica al V Stadio

L'ipertensione è un reperto costante nei pazienti in emodialisi ed ha un forte impatto sulla sopravvivenza. Raccomandazioni dettagliate sulla gestione

dell'ipertensione nei pazienti in trattamento emodialitico sono state pubblicate dalle società scientifiche di nefrologia e pertanto in questo documento verranno aggiunte soltanto poche considerazioni. Innanzitutto, una accurata misurazione della pressione arteriosa è fondamentale nei pazienti sottoposti ad emodialisi. Tuttavia, la misurazione della pressione arteriosa eseguita prima dell'inizio della dialisi può non riflettere la pressione media dei pazienti. Pertanto le domande su come e quando le misurazioni della pressione arteriosa devono essere eseguite sono di cruciale importanza con chiara evidenza della superiorità della automisurazione domiciliare rispetto alle misurazioni della pressione effettuate prima della dialisi. In secondo luogo, quale sia il target pressorio da raggiungere nei pazienti in dialisi non è stato ancora chiaramente stabilito. Una particolare difficoltà è rappresentata dal fatto che le alterazioni del bilancio idro-elettrolitico rendono particolarmente variabile la pressione arteriosa e che l'entità della riduzione dei valori pressori può dipendere dalla presenza di complicanze come la cardiomiopatia piuttosto che dai farmaci antiipertensivi impiegati. Infine, tutti i farmaci antiipertensivi, ad eccezione dei diuretici, possono essere utilizzati nei pazienti in trattamento dialitico e le dosi devono essere stabilite in base all'instabilità emodinamica ed alla capacità del farmaco di essere esso stesso dializzato. I farmaci che interferiscono con la correzione omeostatica della deplezione di volume (già severamente alterata nell'insufficienza renale) dovrebbero essere evitati per ridurre al minimo fenomeni di ipotensione durante la rapida e intensa riduzione della volemia associata con la dialisi.

Studi clinici randomizzati controllati condotti su pazienti in terapia dialitica sono rari e andrebbero incoraggiati. Peraltro, sedute dialitiche più frequenti o più lunghe potrebbero risolvere i problemi di tipo emodinamico associati alla restrizione dell'introito di sale o alla dialisi breve.⁵⁴¹

6.10 Malattie Cerebrovascolari

6.10.1 Stroke acuto

La gestione della pressione arteriosa durante la fase acuta di uno stroke è un problema di continuo dibattito. I risultati di un piccolo studio chiamato CHHIPS

(Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke) hanno suggerito un effetto benefico della somministrazione di lisinopril o atenololo in pazienti in fase acuta con valori di pressione arteriosa sistolica >160 mmHg.⁵⁴² Risultati simili sono stati ottenuti anche nello studio ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival)⁵⁴³, che ha evidenziato benefici con la somministrazione di Candesartan per sette giorni dopo l'evento cerebrale acuto. Questa ipotesi è stata testata anche nello studio SCAST (Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute STroke) in cui sono stati valutati più di 2000 pazienti con stroke acuto.⁵⁴⁴ Lo studio SCAST ha fornito dati neutrali in merito agli outcome funzionali e agli eventi cardiovascolari, incluso lo stroke ricorrente, e non identifica alcun sottogruppo con beneficio clinico significativo. Una review recentemente pubblicata ha fornito un utile aggiornamento in merito a quest'area di studio piuttosto complessa.⁵⁴⁵

6.10.2 Stroke progressivo o TIA

Le Sezioni 4.2.6 e 4.3.4.2 hanno già riportato i risultati, peraltro in parte discordanti, dei tre maggiori trial clinici randomizzati e controllati sulla terapia antiipertensiva nei pazienti con recente stroke (non acuto) o TIA.^{279,296,297} Non sono ancora disponibili evidenze sulla prevenzione delle recidive di stroke iniziando la terapia antiipertensiva a valori di pressione normale-alta, né sull'opportunità di ridurre la pressione arteriosa sistolica a <130 mmHg. Considerando che la prevenzione degli eventi cerebrovascolari è il principale vantaggio della terapia antiipertensiva e che essa è stata osservata in quasi tutti gli ampi studi clinici randomizzati controllati con i differenti farmaci antiipertensivi, tutte le classi di farmaci sono accettabili per la prevenzione dello stroke a patto che riducano la pressione arteriosa in maniera efficace.⁵⁴⁶ Meta-analisi e analisi di metaregressione suggeriscono che i calcioantagonisti possono avere un lieve maggiore efficacia nella prevenzione dello stroke,^{284,395,421} ma i due studi clinici successivi di prevenzione secondaria dello stroke hanno utilizzato un diuretico da solo o in associazione con un ACE inibitore.^{279,296} Una maggiore protezione cerebrovascolare è stata riportata anche per i bloccanti recettoriali dell'angiotensina rispetto agli altri farmaci in singoli trials e meta-analisi.^{547,548}

6.10.3 Alterazioni delle funzione cognitiva e lesioni della sostanza bianca

L'importanza dell'ipertensione come fattore predittivo dello sviluppo di demenza vascolare è stata recentemente confermata da un recente studio osservazionale condotto con grande cura in Giappone,⁵⁴⁹ ma i dati sugli eventuali effetti benefici della riduzione dei valori pressori sono ancora scarsi e poco chiari. Poche altre informazioni sono state fornite dal sottostudio sulla funzione cognitiva del trial HYVET in ipertesi ottantenni a causa dell'inadeguata durata del follow-up, ed una ulteriore meta-analisi ha evidenziato benefici piuttosto limitati.⁵⁵⁰ Sono assolutamente necessari studi clinici sulla prevenzione del deterioramento cognitivo e sul ritardo nello sviluppo di demenza una volta che la disfunzione cognitiva sia stata diagnosticata. Sebbene le lesioni della sostanza bianca encefalica (lesioni ipertensive della sostanza bianca alla RMN) sono associate ad un aumentato rischio di stroke, deterioramento cognitivo e demenza (vedi Sezione 3.7.5), quasi non sono disponibili dati sull'efficacia della terapia antiipertensiva nel ritardarne l'evoluzione. Un piccolo sottostudio dello studio PROGRESS ed un recente studio prospettico osservazionale suggeriscono che la riduzione dei valori pressori può prevenire l'insorgenza di lesioni ipertensive della sostanza bianca encefalica,^{551,552} anche se questo dato necessita la verifica di ampi trials randomizzati e controllati.

6.10.4 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche nei pazienti ipertesi con malattie cerebrovascolari

Therapeutic strategies in hypertensive patients with cerebrovascular disease

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
It is not recommended to intervene with BP-lowering therapy during the first week after acute stroke irrespective of BP level, although clinical judgement should be used in the face of very high SBP values.	III	B	544, 545
Antihypertensive treatment is recommended in hypertensive patients with a history of stroke or TIA, even when initial SBP is in the 140–159 mmHg range.	I	B	280, 296
In hypertensive patients with a history of stroke or TIA, a SBP goal of <140 mmHg should be considered.	IIa	B	280, 296, 297
In elderly hypertensives with previous stroke or TIA, SBP values for intervention and goal may be considered to be somewhat higher.	IIb	B	141, 265
All drug regimens are recommended for stroke prevention, provided that BP is effectively reduced.	I	A	284

BP = blood pressure; SBP = systolic blood pressure; TIA = transient ischaemic attack.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

6.11 Cardiopatie

6.11.1 Cardiopatia ischemica

Molteplici fattori di rischio contribuiscono alla comparsa di cardiopatia ischemica, ma i livelli pressori su un'ampia e continua scala di possibili fattori sono certamente uno dei più importanti, con un'associazione più stretta per valori di pressione arteriosa sistolica superiori o intorno ai 140 mmHg. Lo studio INTERHEART (Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction in 52 Countries) ha mostrato che il rischio di infarto del miocardio può essere ascritto in circa il 50% dei casi alla dislipidemia ed in circa il 25% dei casi all'ipertensione.⁵⁵³ Diversi fattori di rischio per la cardiopatia ischemica, ed in particolar modo la pressione arteriosa sistolica e quella diastolica, sono strettamente correlati al BMI,⁵⁵⁴ un dato che enfatizza l'urgenza di interrompere l'attuale inesorabile aumento della prevalenza di obesità nella popolazione generale.

Le Sezioni 4.2.6 e 4.3.2 hanno mostrato che gli studi clinici randomizzati controllati sull'efficacia della terapia antiipertensiva non hanno fornito risultati circa i benefici

di una riduzione della pressione arteriosa inferiore a 130 mmHg in pazienti ipertesi con cardiopatia ischemica cronica conclamata, nè a favore dell'istituire terapia per valori pressori normali-alti. Al contrario, da una serie di analisi di correlazione nasce il sospetto dell'esistenza di una relazione a "J" tra la pressione arteriosa e gli outcomes cardiovascolari in un gran numero di pazienti con cardiopatia ischemica^{317,318,322,323} e non è irragionevole pensare che, se sussiste una relazione a "J", essa si verifica proprio nei pazienti con coronaropatia ostruttiva. La raccomandazione di ridurre la pressione arteriosa sistolica al di sotto di 140 mmHg è indirettamente rafforzata da un'analisi *post-hoc* dello studio INVEST (International VErampil SR/T Trandolapril), condotto in pazienti tutti con cardiopatia ischemica, che ha mostrato che l'incidenza degli outcomes è inversamente correlata ad uno stabile controllo della pressione arteriosa (<140 mmHg) nel corso delle visite di follow-up.⁴³⁶

Riguardo quale farmaco sia migliore nei pazienti ipertesi, ci sono evidenze di maggiori benefici con l'uso di beta bloccanti dopo un recente infarto del miocardio,²⁸⁴ a condizione che anche gli ACE inibitori sono stati testati con successo.^{555,556} In seguito, possono essere usati tutti i farmaci antiipertensivi.²⁸⁴ I beta bloccanti e i calcioantagonisti sono da preferire, almeno per motivi sintomatici, nei casi di angina.

6.11.2 Insufficienza Cardiaca

L'ipertensione è il principale fattore di rischio che porta allo sviluppo di insufficienza cardiaca, che è ad oggi una complicanza correlata all'ipertensione comune quasi quanto lo stroke.⁵⁵⁷ La prevenzione dell'insufficienza cardiaca rappresenta il più grande effetto benefico associato ai farmaci che riducono la pressione arteriosa,³⁹⁵ anche nel paziente molto anziano.²⁸⁷ Ciò è stato osservato utilizzando i diuretici, i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina, essendo apparentemente meno efficace l'effetto benefico dei calcio antagonisti in studi di confronto, almeno in quegli studi un cui essi sostituivano i diuretici.³⁹⁵ Nello studio ALLHAT⁴⁴⁸ si è dimostrato che un ACE inibitore è meno efficace rispetto a un diuretico, ma il disegno dello studio prevedeva l'iniziale abbandono della terapia diuretica e la piccola eccedenza di episodi di insufficienza cardiaca di nuova

insorgenza può essere derivata da ciò. Negli studi PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes) TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease),^{297,558} un bloccante del recettore dell'angiotensina non ha ridotto le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nel braccio trattato rispetto al braccio controllo (in cui il trattamento era rappresentato non da bloccanti del recettore dell'angiotensina) e nello studio ONTARGET⁴⁶³ un bloccante del recettore dell'angiotensina è sembrato meno efficace, in maniera non significativa, rispetto a un ACE inibitore.

Mentre una storia di ipertensione arteriosa è comune in pazienti con insufficienza cardiaca, valori alti di pressione arteriosa possono marcatamente ridursi quando si sviluppa insufficienza cardiaca con ridotta funzione sistolica. Non sono stati condotti studi randomizzati controllati in questi pazienti con l'obiettivo specifico di valutare gli effetti della riduzione della pressione arteriosa (nella maggior parte degli studi sulla terapia antiipertensiva i pazienti con insufficienza cardiaca solitamente venivano esclusi). In questi pazienti evidenze a favore della somministrazione di beta bloccanti, ACE inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina, e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi derivano da studi clinici in cui questi farmaci sono stati utilizzati allo scopo di correggere la iperstimolazione del sistema simpatico e del sistema renina angiotensina, piuttosto che allo scopo di ridurre la pressione arteriosa (e infatti in alcuni di questi studi non sono state riportate modifiche nella pressione arteriosa).⁴¹¹ In una meta-analisi di 10 studi osservazionali prospettici, un valore più alto di pressione arteriosa sistolica si è dimostrato associato a migliori outcomes.⁵⁵⁹

L'ipertensione è più comune tra i pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione del ventricolo sinistro conservata. Tuttavia, in studi clinici specificamente disegnati, pochi pazienti erano affetti da ipertensione arteriosa non controllata, probabilmente perché ricevevano un'ampia terapia di fondo con farmaci che riducono la pressione arteriosa. In uno di questi studi, lo studio I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function)⁵⁶⁰, il bloccante del recettore dell'angiotensina ha fallito nell'obiettivo di ridurre gli eventi cardiovascolari rispetto al placebo. Tuttavia, era stata aggiunta una terapia randomizzata (incluso ACE inibitori nel 25% dei casi) per ottimizzare la terapia antiipertensiva preesistente, ed i valori iniziali di pressione arteriosa erano solo

136/76 mmHg, stressando così ancor di più la controversia se l'abbassamento della pressione sistolica al di sotto di 140 mmHg possa o meno rappresentare un ulteriore beneficio.

6.11.3 Fibrillazione Atriale

L'ipertensione arteriosa è la patologia concomitante a maggiore prevalenza nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, sia in Europa che negli USA.⁵⁶¹ Anche la pressione arteriosa normale-alta si associa allo sviluppo di fibrillazione atriale,⁵⁶² e l'ipertensione sembrerebbe un fattore eziologico reversibile.¹⁵⁴ La relazione tra ipertensione e terapia antiipertensiva con la fibrillazione atriale è stata recentemente discussa da un gruppo di lavoro dell'ESH.⁵⁶³

I pazienti ipertesi con fibrillazione atriale dovrebbero essere valutati per il rischio tromboembolico tramite il punteggio citato nelle recenti Linee Guida dell'ESC⁵⁶¹ e, a meno che esistano controindicazioni, la maggior parte di essi dovrebbe essere trattata con anticoagulanti orali allo scopo di prevenire eventi ischemici cerebrali o altri eventi embolici.^{564,565} L'attuale terapia è basata su antagonisti della vitamina K ma farmaci più nuovi, sia inibitori diretti della trombina (dabigatran) o inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban) hanno dimostrato di non essere inferiori e in alcuni casi di essere superiori al warfarin.^{561,563} Essi rappresentano novità promettenti in questo campo terapeutico, sebbene il loro valore al di fuori degli studi clinici resta ancora da dimostrare. Nei pazienti in terapia anticoagulante, un buon controllo della pressione arteriosa ha conferito il vantaggio di ridurre gli eventi emorragici.⁵⁶⁶

La maggior parte dei pazienti presenta un'alta frequenza ventricolare in corso di fibrillazione atriale.⁵⁶⁵ I beta bloccanti e i calcioantagonisti non diidropiridinici sono quindi raccomandati come agenti antiipertensivi nei pazienti con fibrillazione atriale e alta frequenza ventricolare.

Le conseguenze della fibrillazione atriale includono un incremento della mortalità totale, degli eventi ischemici cerebrali, dell'insufficienza cardiaca e delle ospedalizzazioni; dunque è auspicabile prevenire o quantomeno ritardare l'insorgenza di fibrillazione atriale.¹⁵⁴ Analisi secondarie di studi clinici in pazienti con ipertrofia ventricolare e ipertensione hanno dimostrato che i bloccanti del recettore dell'angiotensina (losartan, valsartan) sono più efficaci nel prevenire il primo

episodio di fibrillazione atriale rispetto ai beta bloccanti (atenololo) od ai calcioantagonisti (amlodipina), in accordo con analisi simili fatte in pazienti con insufficienza cardiaca.⁵⁶⁷⁻⁵⁷¹ Questo risultato non è stato confermato in pazienti ad alto rischio con malattia aterosclerotica, come negli studi PROfESS e TRASCEND;²⁹⁷⁻⁵⁵⁸ e l'irbesartan non ha determinato un miglioramento della sopravvivenza nello studio ACTIVE I (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) nei pazienti con fibrillazione atriale.⁵⁷² I bloccanti del recettore dell'angiotensina non hanno prevenuto le recidive di fibrillazione atriale parossistica o persistente [studi Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation (CAPRAF),⁵⁷³ Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF),⁵⁷⁴ e ANgioTensin II Antagonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF)⁵⁷⁵]. Data l'eterogeneità dei dati disponibili, è stato suggerito che gli effetti benefici dei bloccanti del RAS possano essere limitati alla prevenzione dell'incidenza della fibrillazione atriale in pazienti ipertesi con concomitante patologia cardiaca, come LVH o disfunzione ventricolare sinistra o in pazienti ad alto rischio in generale, ma con anamnesi negativa per fibrillazione atriale.⁵⁶⁸⁻⁵⁷⁶ In pazienti con insufficienza cardiaca, i beta bloccanti e i mineralcorticoidi possono anche prevenire la comparsa di fibrillazione atriale.⁵⁷⁷⁻⁵⁷⁸ La raccomandazione è indirettamente supportata dai risultati di una banca dati di medici generalisti nell'UK, composta da circa 5 milioni di pazienti registrati, che riporta che gli ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina sono associati a un più basso rischio di fibrillazione atriale, rispetto ai calcio antagonisti.⁵⁷⁹ Ciò è stato dimostrato anche per i beta bloccanti nell'insufficienza cardiaca. Perciò, questi agenti possono essere considerati la scelta terapeutica antiipertensiva da preferire per prevenire l'incidenza di fibrillazione atriale nei pazienti con danno d'organo cardiaco.

6.11.4 Ipertrofia Ventricolare Sinistra (Left Ventricular Hypertrophy, LVH)

Il documento ESH del 2009 riassume le evidenze sui motivi per i quali la LVH, in particolar modo il tipo concentrico, è associata a un rischio di malattie cardiovascolari superiore al 20% a dieci anni (alto rischio cardiovascolare).¹⁴¹ Un piccolo numero di studi, in particolare lo studio LIFE,³³⁰ ha evidenziato che la

riduzione della LVH è strettamente correlata alla riduzione della pressione arteriosa. A parità di riduzione di pressione arteriosa, i bloccanti del recettore dell'angiotensina, gli ACE inibitori e i calcioantagonisti si sono dimostrati più efficaci dei beta-bloccanti.⁵⁸⁰ Nello studio LIFE, che selezionava solo pazienti ipertesi con LVH, la riduzione della massa ventricolare sinistra indotta dalla terapia medica era significativamente associata a una riduzione degli eventi cardiovascolari.²⁶¹ Questo argomento è ulteriormente discusso nella Sezione 8.4.

6.11.5 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche in pazienti ipertesi con malattia cardiaca

Therapeutic strategies in hypertensive patients with heart disease

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
In hypertensive patients with CHD, a SBP goal <140 mmHg should be considered.	IIa	B	141, 265
In hypertensive patients with a recent myocardial infarction beta-blockers are recommended. In case of other CHD all antihypertensive agents can be used, but beta-blockers and calcium antagonists are to be preferred, for symptomatic reasons (angina).	I	A	284
Diuretics, beta-blockers, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, and/or mineralocorticoid receptor antagonists are recommended in patients with heart failure or severe LV dysfunction to reduce mortality and hospitalization.	I	A	411
In patients with heart failure and preserved EF, there is no evidence that antihypertensive therapy per se or any particular drug, is beneficial. However, in these patients, as well as in patients with hypertension and systolic dysfunction, lowering SBP to around 140 mmHg should be considered. Treatment guided by relief of symptoms (congestion with diuretics, high heart rate with beta-blockers, etc.) should also be considered.	IIa	C	-
ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (and beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists if heart failure coexists) should be considered as antihypertensive agents in patients at risk of new or recurrent atrial fibrillation.	IIa	C	-
It is recommended that all patients with LVH receive antihypertensive agents.	I	B	458
In patients with LVH, initiation of treatment with one of the agents that have shown a greater ability to regress LVH should be considered, i.e. ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium antagonists.	IIa	B	580

ACE = angiotensin-converting enzyme; CHD = coronary heart disease; EF = ejection fraction; LV = left ventricle; LVH = left ventricular hypertrophy; SBP = systolic blood pressure.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

6.12 Aterosclerosi, arteriosclerosi, e arteriopatia periferica

6.12.1 Aterosclerosi carotidea

Le Linee Guida ESH/ESC del 2007 concludevano che la progressione dell'aterosclerosi carotidea può essere ritardata riducendo la pressione arteriosa,² e che i calcioantagonisti hanno maggiore efficacia rispetto a diuretici e ai beta bloccanti,¹⁸⁶ e gli ACE inibitori rispetto ai diuretici.⁵⁸¹ Davvero pochi dati sono disponibili sul confronto di efficacia tra calcioantagonisti e bloccanti del recettore dell'angiotensina sullo spessore intima-media carotideo.

6.12.2 Aumentata rigidità arteriosa

Tutti i farmaci antiipertensivi riducono la rigidità arteriosa, dal momento che la riduzione della pressione arteriosa detende le componenti rigide della parete vascolare, determinando una riduzione passiva della velocità dell'onda pulsatoria (pulse wave velocity, PWV). Una recente meta-analisi e un'analisi di metaregressione su studi clinici randomizzati controllati ha dimostrato che gli ACE-inibitori e i bloccanti il recettore dell'angiotensina riducono la PVW.⁵⁸³ Tuttavia, data la mancanza di studi randomizzati controllati di alta qualità e di adeguata potenza, non è chiaro se essi sono superiori agli altri agenti antiipertensivi nei loro effetti sulla rigidità arteriosa. La capacità dei bloccanti il RAS di ridurre la rigidità arteriosa valutata tramite la PWV sembra essere indipendente dalla loro capacità di ridurre la pressione arteriosa.⁵⁸²⁻⁵⁸⁴ Tuttavia, sebbene l'associazione amlodipina-valsartan sia più efficace nel ridurre la pressione arteriosa sistolica centrale dell'associazione amlodipina-atenololo, nello studio EXPLOR (Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine-Atenolol Combination) entrambe le associazioni hanno ridotto la PWV di 0,95 m/sec senza differenze significative nelle 24 settimane del trial.³⁹⁹ Il nebivololo, betabloccante con azione vasodilatante, in uno studio randomizzato sull'ipertensione lieve-moderata, ha ridotto dopo un anno di terapia la pressione pulsatoria centrale in misura maggiore del metoprololo, betabloccante non vasodilatatore, sebbene non si siano osservate modifiche significative nell'Augmentation Index e nella PWV carotido-femorale con entrambii farmaci.⁴⁰⁶ Il miglioramento della rigidità arteriosa con la terapia è stato documentato nel lungo

periodo⁵⁸⁵. Una relazione tra riduzione della rigidità arteriosa e riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari è stata riportata in un singolo studio, condotto su un numero limitato di pazienti con malattia renale avanzata.⁵⁸⁶

6.12.3 Arteriopatia periferica

Un'analisi prospettica osservazionale dello studio UKPDS mostra che l'incidenza delle amputazioni correlate alla arteriopatia periferica e le morti nei pazienti diabetici è fortemente e inversamente proporzionale con i valori di pressione arteriosa sistolica raggiunti con la terapia.^{315,587} La scelta del farmaco antiipertensivo è meno importante del controllo della pressione arteriosa nei pazienti con arteriopatia periferica.¹⁹⁹ Gli ACE inibitori hanno mostrato un beneficio in un'analisi di un sottogruppo di più di 4000 pazienti con arteriopatia periferica arruolati nello studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation),⁵⁸⁸ ma il braccio che riceveva gli ACE inibitori aveva raggiunto valori di pressione arteriosa più bassi del braccio di confronto.

Si discute se l'uso dei betabloccanti nei pazienti con arteriopatia periferica possa peggiorare la claudicatio. Due meta-analisi di studi pubblicati in pazienti con arteriopatia periferica con ischemia non ha confermato che l'assunzione di betabloccanti sia associata alla comparsa di sintomi di arteriopatia periferica.^{589,590} L'incidenza di stenosi dell'arteria renale è aumentata nei pazienti con arteriopatia periferica. Per questo, bisognerebbe tener conto di questa possibilità diagnostica quando questi pazienti presentano ipertensione arteriosa resistente.⁵⁸⁷

6.12.4 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche in pazienti ipertesi con aterosclerosi, arteriolosclerosi e arteriopatia periferica.

Therapeutic strategies in hypertensive patients with atherosclerosis, arteriosclerosis, and peripheral artery disease

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
In the presence of carotid atherosclerosis, prescription of calcium antagonists and ACE inhibitors should be considered as these agents have shown a greater efficacy in delaying atherosclerosis progression than diuretics and beta-blockers.	IIa	B	186, 581
In hypertensive patients with a PWV above 10 m/s all antihypertensive drugs should be considered provided that a BP reduction to <140/90 mmHg is consistently achieved.	IIa	B	138, 582, 586
Antihypertensive therapy is recommended in hypertensive patients with PAD to achieve a goal of <140/90 mmHg, because of their high risk of myocardial infarction, stroke, heart failure, and CV death.	I	A	284
Though a careful follow up is necessary, beta-blockers may be considered for the treatment of arterial hypertension in patients with PAD, since their use does not appear to be associated with exacerbation of PAD symptoms.	IIIb	A	589, 590

ACE = angiotensin-converting enzyme; BP = blood pressure; CV = cardiovascular; PAD = peripheral artery disease; PWV = pulse wave velocity.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

6.13 Disfunzione sessuale

La disfunzione sessuale è più frequente nei pazienti ipertesi rispetto ai normotesi, ma le informazioni disponibili riguardano principalmente gli uomini. La disfunzione erettile è considerata un fattore di rischio cardiovascolare indipendente ed un indicatore precoce di danno d'organo subclinico o sintomatico.⁵⁹¹ Per questo motivo, un'anamnesi completa dovrebbe indagare circa la presenza di disfunzione sessuale.⁵⁹² Le modifiche dello stile di vita possono migliorare la disfunzione erettile. In confronto ai farmaci più vecchi, i nuovi antiipertensivi (ACE inibitori, bloccanti del

recettore dell'angiotensina, calcioantagonisti e betabloccanti vasodilatatori) hanno effetti neutri o benefici sulla disfunzione erettile.⁵⁹³ Gli inibitori della fosfodiesterasi 5 possono essere somministrati agli ipertesi in sicurezza, anche in presenza di politerapia antiipertensiva (con la possibile eccezione degli alfabloccanti e in assenza di assunzione dei nitrati)⁵⁹⁴ e possono migliorare l'aderenza alla terapia antiipertensiva.⁵⁹⁵ Gli studi sugli effetti dell'ipertensione e dei farmaci antiipertensivi sulla disfunzione sessuale femminile sono agli inizi e devono essere incoraggiati.⁵⁹⁶

6.14 Ipertensione Resistente

L'ipertensione viene definita resistente al trattamento quando una strategia terapeutica che includa appropriate misure di stile di vita ed una terapia farmacologica con un diuretico e due altri farmaci di classe differente a dosi adeguate (non necessariamente comprendenti un antagonista dei recettori mineralcorticoidi) fallisce nell'obiettivo terapeutico di portare i valori di pressione arteriosa sistolica al di sotto di 140 mmHg, e quelli di pressione diastolica sotto i 90 mmHg. In base alla popolazione esaminata ed ai livelli di screening operati dai medici, la prevalenza dell'ipertensione resistente varia tra il 5 ed il 30% di tutta la popolazione di ipertesi, probabilmente con una prevalenza reale inferiore al 10%. L'ipertensione resistente è associata ad un alto rischio di eventi cardiovascolari e renali.⁵⁹⁷⁻⁶⁰⁰

L'ipertensione resistente può essere reale, solo apparente o spuria. Una causa frequente di ipertensione resistente spuria è la scarsa aderenza alla terapia prescritta, fenomeno piuttosto comune ritenuto responsabile della bassa percentuale di controllo dei valori pressori tra i pazienti ipertesi in tutto il mondo. La mancanza del controllo della BP può, tuttavia, dipendere anche da (i) reazioni di allarme persistenti nel corso della misurazione in ambulatorio (ma non al domicilio) (ii) uso di un manicotto di dimensioni inferiori rispetto al braccio del paziente con conseguente inadeguata compressione del vaso (iii) pseudoipertensione, cioè presenza di una marcata rigidità arteriosa (più comune negli anziani, specialmente in quelli con arterie profondamente calcifiche) che ostacola la compressione dell'arteria brachiale.

L'ipertensione resistente vera può derivare da: (i) fattori relativi allo stile di vita quali obesità o forti incrementi di peso, esagerato consumo di alcol (anche solo durante il fine settimana, cosiddetto "binge-drinking"), eccessivo introito di sodio, che può opporsi all'effetto antiipertensivo dei farmaci, ritenzione idrosalina e, negli obesi, effetto simpaticomimetico dell'insulino-resistenza ed aumento dei livelli di insulina; (ii) introito cronico di vasopressori o di sostanze che comportano ritenzione di sodio; (iii) sindrome delle apnee ostruttive notturne (di solito ma non sempre associata con l'obesità),⁵²¹ probabilmente perché l'ipossia notturna, la stimolazione dei chemorecettori e la privazione di sonno possono avere un duraturo effetto vasocostrittore; (iv) forme secondarie di ipertensione arteriosa misconosciute e (v) danno d'organo avanzato ed irreversibile, in particolar modo quando esso coinvolge la funzione renale o porta ad un marcato incremento del rapporto parete-lume nelle grandi arterie di distensibilità.

Un corretto approccio diagnostico all'ipertensione resistente richiede informazioni dettagliate sulla storia clinica del paziente (comprese le caratteristiche dello stile di vita), un meticoloso esame obiettivo e test di laboratorio per evidenziare i fattori di rischio associati, l'OD e le alterazioni del metabolismo glucidico, come pure le disfunzioni renale avanzata che, attraverso la ritenzione sodica, può opporsi all'azione antipertensiva dei farmaci. La possibilità di una forma secondaria di ipertensione deve essere sempre considerata: l'iperaldosteronismo primario può essere più frequente rispetto a quanto creduto alcuni anni fa,⁶⁰¹ e le stenosi dell'arteria renale di natura aterosclerotica sono piuttosto comuni negli anziani. Infine, l'ABPM dovrebbe essere eseguito con regolarità, non soltanto per escludere le forme spurie, ma anche per quantificare meglio l'incremento della pressione arteriosa e gli effetti conseguenti alle modifiche del trattamento.^{598,602}

Nella pratica clinica, l'identificazione di una bassa aderenza alla terapia può presentare particolari difficoltà perché (i) le informazioni fornite dal paziente possono non essere vere; (ii) i metodi per quantificare in modo obiettivo l'aderenza al trattamento non sono facili da applicare nella pratica medica quotidiana. Uno stile di vita poco salutare può rappresentare un indizio, come un'espressione da parte del paziente di sentimenti negativi in confronto ai farmaci in generale. Infine, i medici devono considerare la possibilità di sospendere tutta la terapia farmacologica in atto e reimpostarla attraverso un trattamento più semplice sotto stretta supervisione del

medico. Tale approccio può anche evitare il futile utilizzo di farmaci inefficaci. Sebbene l'ospedalizzazione per ipertensione sia considerata inappropriata nella maggior parte dei paesi europei, pochi giorni di ricovero potrebbero essere necessari per valutare gli effetti dei farmaci antipertensivi sotto stretto controllo medico.

Sebbene pazienti con ipertensione resistente possano mostrare una riduzione dei valori pressori se la posologia del diuretico viene ulteriormente aumentata (vedi oltre), nella maggior parte dei casi è richiesta la somministrazione di più di tre farmaci per ottenere un adeguato compenso. Analisi di sottogruppi di trials di ampie dimensioni e studi osservazionali hanno fornito l'evidenza che tutte le classi di farmaci con meccanismi di azione parzialmente o totalmente differente da quelli dei 3 farmaci già in terapia possono ridurre la pressione arteriosa in almeno alcuni casi di ipertensione resistente.⁶⁰³ Una buona risposta è stata riportata con l'uso di antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi, cioè spironolattone, anche a basse dosi (25-50 mg/die) o eplerenone, con l'alfa bloccante doxazosina e con ulteriori incrementi nella dose di diuretico,⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁸ o con diuretici dell'ansa che sostituiscono i tiazidici o il clortalidone se la funzione renale è compromessa. Poiché la volemia può essere elevata nell'ipertensione refrattaria,⁶⁰⁹ l'amiloride può avere un effetto additivo a quello di un diuretico tiazidico o simil-tiazidico precedentemente somministrato, sebbene il suo utilizzo può favorire l'iperkaliemia ed il farmaco non è indicato nei pazienti con marcata riduzione del filtrato glomerulare. La risposta pressoria allo spironolattone o all'eplerenone può essere spiegata dall'elevata concentrazione sierica di aldosterone che frequentemente si riscontra nell'ipertensione resistente, o perché la secrezione di aldosterone sfugge alla riduzione iniziale della BP associata al blocco del RAS⁶¹⁰ o a causa di un iperaldosteronismo primitivo non diagnosticato.

A differenza di quanto riportato in un precedente report,⁶¹¹ gli antagonisti dell'endotelina non sono risultati efficaci nel ridurre i valori pressori nell'ipertensione resistente ed il loro utilizzo è risultato gravato da un considerevole tasso di effetti collaterali.⁶¹² I nuovi farmaci antipertensivi (donatori di ossido nitrico, antagonisti della vasopressina, inibitori della endopeptidasi neutra, inibitori dell'aldosterone sintasi, etc) sono tutti in un fase iniziale di studio.⁶¹³ Non sono

attualmente disponibili altri nuovi approcci terapeutici per i pazienti con ipertensione resistente.

6.14.1 Stimolazione dei barocettori carotidei

Recentemente è stato riportato che la stimolazione elettrica delle terminazioni nervose del seno carotideo attraverso l'uso di dispositivi impiantabili ha provocato una riduzione dei valori di SBP e di DBP nei soggetti con ipertensione resistente.⁶¹⁴⁻⁶¹⁶ La riduzione era più marcata quando i valori iniziali di BP erano molto elevati e l'effetto includeva la valutazione pressoria ambulatoriale e persisteva per circa 53 mesi.⁶¹⁵ Tuttavia, le osservazioni più a lungo termine hanno coinvolto solo un numero limitato di pazienti e pertanto sono necessari dati su un più ampio numero di individui con BP elevata non responsiva al trattamento con molti farmaci per confermare una efficacia persistente della procedura. Inoltre, sebbene siano stati riportati solo pochi effetti collaterali di natura locale (infezione, danno a carico del nervo, dolore di origine dal nervo glossofaringeo, etc.) è necessario un database più grande per stabilire la sicurezza della procedura. Sono in atto miglioramenti tecnici atti a ridurre le problematiche relative all'impianto chirurgico dei dispositivi di stimolazione e a prolungare il periodo di durata della batteria.

6.14.2 Denervazione renale

Un approccio terapeutico in crescita di tipo non farmacologico all'ipertensione resistente è la distruzione bilaterale del tessuto nervoso che circonda le arterie renali tramite l'ablazione con cateteri a radiofrequenza di varie forme inseriti per via percutanea attraverso l'arteria femorale.⁶¹⁷⁻⁶²¹ Il razionale di questo approccio è dato dalla forte influenza che il sistema simpatico esercita sulle resistenze vascolari renali, sul rilascio di renina e sul riassorbimento di sodio, dall'aumento del tono simpatico a carico del rene e di altri organi evidenziato nei pazienti ipertesi,⁶²²⁻⁶²⁴ e dall'effetto pressorio delle fibre renali afferenti documentate in esperimenti condotti su animali.^{625,626} La procedura comporta una marcata riduzione dei valori di pressione arteriosa ambulatoriale, effetto mantenuto ad un anno ed in un piccolo

numero di pazienti due o tre anni dopo la procedura di denervazione. Riduzioni più limitate sono state osservate a carico dell'ABPM e della pressione arteriosa domiciliare così come della necessità di assumere farmaci antipertensivi,⁶²⁷ mentre sono state riportate alcune evidenze su benefici aggiuntivi quali la riduzione della rigidità arteriosa, la reversibilità dell'LVH e della disfunzione diastolica, la protezione renale ed il miglioramento della tolleranza glucidica. Ad eccezione di alcuni problemi legati alla procedura di cateterizzazione (ematoma locale, dissezione del vaso, etc.) non sono state riportate complicanze maggiori o il deterioramento della funzione renale.

Ad oggi, la denervazione renale è una metodica promettente, ma necessita di dati aggiuntivi da accurati studi di confronto a lungo termine per stabilire in modo conclusivo la sicurezza e la persistenza dell'efficacia rispetto al miglior trattamento farmacologico possibile. Comprendere appieno cosa rende la deervazione renale efficace o inefficace (caratteristiche del paziente o fallimento nell'ottenere una simpatectomia renale) sarà importante per evitare procedure in individui che potrebbero rivelarsi "non responders". Per maggiori dettagli può essere consultato un position-paper dell'ESH sulla denervazione renale.⁶³¹

6.14.3 Altri approcci invasivi

Sono in corso ricerche in quest'area e sono sotto studio nuove procedure invasive. Esempi sono la creazione di una fistola artero-venosa e la decompressione neurovascolare con interventi chirurgici, che ha determinato una riduzione della BP in pochi casi di ipertensione resistente severa (presumibilmente attraverso la riduzione della iperattività simpatica centrale) tuttavia con una attenuazione dell'effetto dopo 2 anni.⁶³² Sono disponibili nuovi cateteri per ridurre i tempi della procedura di ablazione renale e per ottenere la denervazione renale attraverso mezzi differenti dalla radiofrequenza, come ad esempio gli ultrasuoni.

Soprattutto, la denervazione dell'arteria renale e la stimolazione del barocettore carotideo devono essere ristrette ai pazienti con ipertensione resistente a rischio particolarmente elevato, dopo aver sufficientemente documentato l'inefficacia dell'aggiunta di ulteriori farmaci antipertensivi per ottenere un controllo adeguato

della BP. Per gli altri approcci sarà di fondamentale importanza determinare se la riduzione della BP si accompagna ad una riduzione della morbilità cardiovascolare e degli eventi fatali, considerati i dati recenti derivanti dallo studio FEVER e dallo studio VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) che hanno mostrato, in pazienti ipertesi in trattamento con più farmaci, che il rischio cardiovascolare (i) era più elevato che nei pazienti in monoterapia farmacologica iniziale e che (ii) tale rischio non si riduceva in seguito alla riduzione della BP.^{633,634} Ciò aumenta la possibilità, che andrebbe attentamente studiata, che il rischio cardiovascolare possa essere o divenire irreversibile.

6.14.4 Follow up nell'ipertensione resistente

I pazienti con ipertensione resistente devono essere monitorati strettamente. La pressione ambulatoriale deve essere misurata ad intervalli frequenti ed il monitoraggio delle 24h eseguito almeno una volta l'anno. Possono anche essere prese in considerazione frequenti misurazioni domiciliari della BP e valutazioni della funzione e della struttura degli organi (in particolare del rene) vanno pianificate su base annuale. Sebbene gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi a basse dosi si associno relativamente a pochi effetti collaterali, il loro uso dovrebbe essere monitorato con la frequente valutazione delle concentrazioni di creatinina e di potassio sierico, poiché questi pazienti possono andare incontro acutamente o cronicamente ad un peggioramento della funzionalità renale, specialmente in caso di uso concomitante di un inibitore del RAS. Fino a quando non saranno disponibili maggiori evidenze sull'efficacia a lungo termine e sulla sicurezza della denervazione renale e della stimolazione barocettoriale carotidea, l'implementazione di queste procedure deve essere eseguita soltanto da operatori con esperienza nel settore, e la diagnosi ed il follow-up eseguiti nei centri di ipertensione.⁶³¹

6.14.5 Sintesi delle raccomandazioni sulle strategie terapeutiche nei pazienti con ipertensione resistente.

Therapeutic strategies in patients with resistant hypertension

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
In resistant hypertensive patients it is recommended that physicians check whether the drugs included in the existing multiple drug regimen have any BP lowering effect, and withdraw them if their effect is absent or minimal.	I	C	-
Mineralocorticoid receptor antagonists, amiloride, and the alpha-1-blocker doxazosin should be considered, if no contraindication exists.	IIa	B	604, 606, 607, 608
In case of ineffectiveness of drug treatment invasive procedures such as renal denervation and baroreceptor stimulation may be considered.	IIb	C	-
Until more evidence is available on the long-term efficacy and safety of renal denervation and baroreceptor stimulation, it is recommended that these procedures remain in the hands of experienced operators and diagnosis and follow-up restricted to hypertension centers.	I	C	-
It is recommended that the invasive approaches are considered only for truly resistant hypertensive patients, with clinic values ≥ 160 mmHg SBP or ≥ 110 mmHg DBP and with BP elevation confirmed by ABPM.	I	C	-

ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; BP = blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

6.15 Ipertensione Maligna

L'ipertensione maligna è un'emergenza ipertensiva, clinicamente definita come la presenza di pressione arteriosa molto elevata associata a danno d'organo ischemico (retinico, renale, cardiaco o cerebrale). Sebbene la sua frequenza sia molto bassa il numero assoluto di nuovi casi non è cambiato molto negli ultimi 40 anni. Il tasso di

sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di ipertensione maligna è migliorato in modo significativo (era prossimo allo zero 50 anni fa) probabilmente per la diagnosi più precoce, per i target pressori più bassi e la disponibilità di nuove classi di farmaci antiipertensivi.⁶³⁵ L'OD può regredire, almeno parzialmente, in corso di trattamento⁶³⁶ sebbene la prognosi a lungo termine resta negativa, specialmente quando la funzione renale è severamente compromessa.⁶³⁷ A causa della bassa incidenza di ipertensione maligna non sono stati condotti studi controllati con i recenti farmaci antiipertensivi. Il trattamento corrente è basato su alcuni farmaci che possono essere somministrati per via endovenosa e titolati, così da poter agire in modo rapido ma graduale per evitare ipotensione eccessiva ed ulteriori danni d'organo ischemici. Il labetalolo, il nitroprussiato di sodio, la nicardipina, i nitrati e la furosemide somministrati per via endovenosa sono i farmaci in genere utilizzati, ma in questi pazienti severamente malati il trattamento dovrebbe essere valutato dal medico in maniera individuale. Quando i diuretici non sono sufficienti a correggere la ritenzione idrica, l'ultrafiltrazione e la dialisi temporanea possono essere di ausilio.

6.16 Urgenze ed Emergenze Ipertensive

L'emergenza ipertensiva è definita come un brusco aumento della pressione arteriosa sistolica o diastolica (>180 mmHg e >120 mmHg, rispettivamente) associato allo sviluppo o alla progressione del danno d'organo, come le alterazioni neurologiche maggiori, l'encefalopatia ipertensiva, l'infarto cerebrale, l'emorragia intracranica, l'insufficienza acuta del ventricolo sinistro, l'edema polmonare acuto, la dissezione aortica, l'insufficienza renale o l'eclampsia. L'isolato aumento della pressione arteriosa in assenza di danno d'organo (denominata urgenza ipertensiva), spesso associato all'interruzione o alla riduzione del trattamento antiipertensivo come anche agli stati ansiosi, non dovrebbe essere considerato un'emergenza ma trattato con la reintegrazione della terapia farmacologica o con la sua intensificazione e con il trattamento dell'ansia. Recentemente sono sorti dubbi sul possibile effetto dannoso dei valori pressori massimi rispetto ai valori pressori predominanti.⁴³⁵ Tuttavia questo punto richiede maggiori chiarimenti e lo "overtreatment" andrebbe comunque evitato.

Il trattamento delle emergenze ipertensive dipende dal tipo di danno d'organo associato e varia tra il non abbassare o abbassare con estrema cautela la pressione arteriosa nello stroke acuto (vedi sezione 6.10), al ridurla immediatamente e drasticamente nell'edema polmonare acuto o nella dissezione aortica. Nella maggior parte degli altri casi, i medici dovrebbero determinare una riduzione rapida ma parziale della pressione arteriosa, con l'obiettivo di avere un decremento <25% della pressione arteriosa nel corso delle prime ore, e procedere con più cautela nelle ore successive. I farmaci da usare, inizialmente per via endovenosa ed in seguito per os, sono gli stessi raccomandati per l'ipertensione maligna (sezione 6.15). Tutti i suggerimenti in quest'ambito, ad eccezione di quelli per lo stroke acuto, sono basati sull'esperienza, data la mancanza di studi clinici randomizzati controllati che confrontino un abbassamento aggressivo della pressione arteriosa con uno conservativo, e la decisione su come procedere dovrebbe essere individualizzata.

6.17 Gestione perioperatoria dell'Ipertensione

La presenza di ipertensione è una delle ragioni più comuni per cui si rimandano gli interventi chirurgici necessari, ma è discutibile se ciò sia davvero necessario.⁶³⁸ La stratificazione del rischio CV globale del paziente candidato ad un intervento chirurgico sembra essere più importante.⁶³⁹ Se la terapia antipertensiva debba essere mantenuta prima di un intervento chirurgico è un punto spesso dibattuto. L'improvvisa sospensione della clonidina o dei beta bloccanti deve essere evitata per il possibile effetto rebound sulla pressione arteriosa o sulla frequenza cardiaca. La somministrazione di entrambi i farmaci può essere continuata nel corso della procedura chirurgica e, quando i pazienti non sono in grado di assumerli per os, i betabloccanti possono essere somministrati per via parenterale e la clonidina per via transdermica. I diuretici dovrebbero essere evitati il giorno dell'intervento a causa di possibili interazioni avverse con la deplezione di fluidi dovuta all'intervento. Gli effetti di ACE inibitori e Sartani possono, anch'essi, essere potenziati dalla deplezione di fluidi ed è stato suggerito che i bloccanti del RAS siano sospesi nel giorno dell'intervento e rimessi in terapia dopo che sia avvenuto il reintegro dei

liquidi. L'aumento della pressione arteriosa, quando si verifica dopo un intervento chirurgico, è frequentemente causato da uno stato di ansia e dal dolore dopo il risveglio, e scompare dopo il relativo trattamento. Tutti questi suggerimenti sono basati solo sull'esperienza (**Classe IIb, Livello C**)

6.18 Ipertensione nefrovascolare

Una stenosi dell'arteria renale secondaria all'aterosclerosi è relativamente frequente, specialmente nella popolazione anziana, ma raramente progredisce verso l'ipertensione o l'insufficienza renale.⁶⁴⁰ E' ancora dibattuto su se i pazienti con ipertensione o insufficienza renale possano trarre qualche beneficio dall'intervento, principalmente dall'angioplastica con stent dell'arteria renale. Mentre c'è la convinzione (sebbene non controllata) che tale procedura abbia effetti favorevoli nei pazienti più giovani (specie se donne) con ipertensione non controllata e nell'iperplasia fibromuscolare (82-100% di successi, restenosi nel 10-11% dei casi)⁶⁴¹ (**Classe IIa, Livello B**), è ancora controverso il ruolo dell'angioplastica con stent dell'arteria renale nell'ipertensione nefrovascolare su base aterosclerotica. Due studi retrospettivi hanno evidenziato miglioramenti (anche se non nella mortalità) nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale complicata da frequenti episodi di insufficienza cardiaca acuta.⁶⁴² In tutte le altre condizioni di stenosi dell'arteria renale, continuano ad esservi incertezze sui benefici dell'angioplastica con stenting, nonostante vari studi controllati. Due trials randomizzati e controllati e 21 studi di coorte pubblicati prima del 2007 non hanno dato risultati uniformi. Il più recente studio ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions), che include 806 pazienti randomizzati ad angioplastica con stenting più terapia medica o a terapia medica da sola, non ha mostrato un beneficio clinico aggiuntivo significativo della procedura sui valori pressori, sulla funzione renale o sugli eventi cardiovascolari.⁶⁴³ Sebbene non possano essere considerati definitivi i risultati dello studio ASTRAL a causa di alcune limitazioni del disegno (i pazienti con forte indicazione all'intervento sono stati esclusi dalla randomizzazione) e della mancanza di potenza statistica, l'intervento non è al momento raccomandato nei pazienti con stenosi aterosclerotica dell'arteria renale

se la funzione renale è rimasta stabile nei 6-12 mesi precedenti e se l'ipertensione può essere controllata da un regime farmacologico accettabile (**Classe III, Livello B**). Gli schemi terapeutici disponibili possono includere i bloccanti del RAS, ad eccezione che nella stenosi bilaterale dell'arteria renale o nella stenosi unilaterale funzionalmente significativa ad un esame ecografico o scintigrafico.

6.19 Iperaldosteronismo primario

Nell'iperaldosteronismo primario monolaterale documentato, causato o da un adenoma secernente aldosterone o da una iperplasia monolaterale del surrene, il trattamento di scelta è l'adrenalectomia laparoscopica unilaterale, laddove il trattamento medico con antagonisti per i recettori dei mineralcorticoidi è indicato nei pazienti con malattia surrenalica bilaterale (iperplasia surrenalica idiopatica o adenoma bilaterale). L'iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi è trattato con basse dosi di glucocorticoidi a lunga durata d'azione, ad esempio desametasone. Il trattamento chirurgico nei pazienti con iperaldosteronismo primario unilaterale comporta un miglioramento post-operatorio della potassiemia in quasi il 100% dei pazienti⁶⁴⁴ quando la diagnosi e le indicazioni per la surrenalectomia sono basate sul prelievo di un campione dalle vene surrenaliche. L'ipertensione è guarita (definita per valori di pressione arteriosa <140/90 mmHg in assenza di farmaci) in circa il 50% (tra 35 e 60%) dei pazienti con iperaldosteronismo primario dopo surrenalectomia unilaterale. La guarigione è più probabile nei pazienti che hanno non più di un parente di primo grado con ipertensione, uso preoperatorio di massimo due farmaci antiipertensivi, giovane età, minore durata dell'ipertensione e assenza di rimodellamento vascolare.^{645,646} Gli antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi (spironolattone, eplerenone) sono indicati nei pazienti con malattia surrenalica bilaterale e nei pazienti che, per vari motivi, non sono stati sottoposti all'intervento chirurgico per iperplasia surrenalica monolaterale. La dose iniziale di spironolattone è tra 12,5 e 25 mg una sola volta al giorno; dovrebbe essere trovata la dose efficace più bassa, titolando in maniera molto graduale gli incrementi posologici fino a 100 mg/die o più. L'incidenza di ginecomastia con lo spironolattone è dose dipendente

mentre non è nota l'esatta incidenza delle alterazioni del ciclo mestruale nelle donne in pre-menopausa. Una piccola dose di diuretico tiazidico, triamterene o amiloride, può essere aggiunta al fine di evitare dosi elevate di spironolattone che possono comportare effetti collaterali.

L'Eplerenone è un nuovo e selettivo antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi senza effetti agonisti androgenici e progestinici, pertanto con minor tasso di effetti collaterali; esso possiede il 60% dell'azione antagonista dello spironolattone. A causa della sua durata d'azione più breve, sono richieste somministrazioni giornaliere multiple (con una dose iniziale di 25 mg due volte al giorno). Un recente studio randomizzato in doppio cieco della durata di 16 settimane, che ha confrontato l'effetto antipertensivo dell'eplerenone (100-300 mg/die) con lo spironolattone (75-225mg/die), ha mostrato che nell'iperaldosteronismo primario lo spironolattone ha un effetto antiipertensivo significativamente maggiore rispetto all'Eplerenone.⁶⁴⁷

7. IL TRATTAMENTO DEI FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI

7.1 Farmaci antidislipidemici

I pazienti con ipertensione, e specialmente quelli con diabete tipo 2 o sindrome metabolica, spesso presentano dislipidemia aterogena, caratterizzata dall'aumento dei trigliceridi e del colesterolo LDL con bassa concentrazione di colesterolo HDL.^{12,13,648}

Il beneficio che deriva dall'aggiunta di una statina al trattamento antipertensivo è stato ben stabilito dallo studio ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm),⁶⁴⁹ come riassunto nelle Linee Guida ESC/ESH del 2007.² La mancanza di un beneficio statisticamente significativo osservata nello studio ALLHAT può essere attribuita all'insufficiente riduzione dei livelli di colesterolo totale (11% nell'ALLHAT, confrontato con il 20% dell'ASCOT).⁶⁵⁰

Ulteriori analisi dei dati forniti dallo studio ASCOT hanno mostrato che l'aggiunta di una statina alla terapia antiipertensiva con amlodipina può ridurre l'incidenza dell'outcome cardiovascolare primario più dell'aggiunta della statina alla terapia con atenololo.⁶⁵¹ L'effetto benefico della assunzione delle statine nei pazienti senza

precedenti eventi cardiovascolari [con valore target di colesterolo LDL <3.0 mmol/L (115 mg/dl)] è stato rafforzato dai dati dello studio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatine),⁶⁵² che ha mostrato che la riduzione del colesterolo LDL del 50% rispetto ad un valore basale inferiore a 3.4 mmol/L (130mg/dl) ma con livelli elevati di Proteina C Reattiva riduceva gli eventi cardiovascolari del 44%. Ciò giustifica l'uso delle statine nei pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare.

Come descritto dettagliatamente nelle recenti linee guida ECS/EAS,⁶⁵³ quando è presente una malattia coronarica conclamata, c'è chiara evidenza che le statine vanno somministrate al fine di raggiungere un livello di colesterolo LDL <1.8 mmol/L (70 mg/dl).⁶⁵⁴ Gli effetti benefici delle statine sono stati anche dimostrati nei pazienti con pregresso stroke, con valori target di colesterolo LDL < 3.5 mmol/L (135 mg/dl). Ulteriori ricerche sono necessarie per stabilire se si possa ottenere un beneficio aggiuntivo con valori target < 1.8 mmol/L (70 mg/dl). Questo vale anche per i pazienti ipertesi con rischio cardiovascolare basso-moderato, in cui non sono ancora chiari gli effetti benefici delle statine.⁶⁵⁶

7.2 Terapia antiaggregante

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria cardiovascolare, un'ampia metanalisi pubblicata nel 2009 ha mostrato che la somministrazione di aspirina comportava una riduzione degli outcomes cardiovascolari ben più vantaggiosa rispetto all'eccesso di sanguinamenti maggiori⁶⁵⁷. In prevenzione primaria, tuttavia, la relazione tra rischio e beneficio è differente, perchè la riduzione assoluta degli eventi cardiovascolari è bassa e supera soltanto di poco l'eccesso di sanguinamenti maggiori. Un equilibrio più favorevole tra rischio e beneficio legato alla somministrazione di aspirina è stato studiato nella prevenzione primaria di particolari gruppi di pazienti. Gli studi effettuati sui pazienti diabetici non hanno mostrato un effetto favorevole nel rapporto rischio-beneficio, mentre in un sottostudio del trial HOT, in cui i pazienti ipertesi sono stati classificati in base al filtrato glomerulare al momento della randomizzazione, è stato osservato che l'assunzione di aspirina era associata ad un trend significativo di riduzione progressiva di eventi maggiori cardiovascolari e morte, per più bassi valori di filtrato

glomerulare basale. Tale riduzione era più marcata nei pazienti ipertesi con eGFR <45mL/min/1.73m². In questo gruppo il rischio di sanguinamento era modesto se confrontato con il beneficio cardiovascolare.⁶⁵⁸ La terapia con aspirina dovrebbe essere prescritta soltanto in quei pazienti con pressione arteriosa ben controllata. Infine, le prudenti raccomandazioni delle linee guida ESC/ESH del 2007 possono essere riconfermate:² la terapia antiaggregante, in particolare l'aspirina a basse dosi, deve essere prescritta in pazienti con ipertensione ben controllata con precedenti eventi cardiovascolari e deve essere presa in considerazione nei pazienti con ridotta funzione renale o ad alto rischio cardiovascolare. L'aspirina non è raccomandata nei pazienti ipertesi a rischio basso-moderato in cui rischi e benefici sono equivalenti. Una recente meta-analisi ha mostrato una più bassa incidenza di cancro e di mortalità nel braccio in terapia con aspirina (ma non con il warfarin) nei trial di prevenzione⁶⁵⁹: se ciò fosse confermato, questa azione aggiuntiva potrebbe "liberalizzare" le raccomandazioni sull'utilizzo del farmaco. La somministrazione di basse dosi di aspirina per la prevenzione della preeclampsia è stata discussa nella sezione 6.5.3.

7.3 Trattamento dell'iperglicemia

Il trattamento dell'iperglicemia per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari nei pazienti con diabete è stata valutata in tutta una serie di studi. Per i pazienti con diabete tipo 1, lo studio DCCT (Diabetes Control and Complications) ha evidenziato in modo convincente che la terapia insulinica intensiva è superiore per la protezione vascolare e la riduzione di eventi se confrontata con un trattamento standard^{660,661}. Nel diabete di tipo 2, studi di grande numerosità hanno avuto come obiettivo quello di dimostrare se un controllo glicemico stretto, basato sull'insulina e/o sugli ipoglicemizzanti orali, fosse superiore ad un controllo meno stretto in termini di prevenzione cardiovascolare. Nello studio UKPDS un controllo glicemico più intenso preveniva la comparsa delle complicanze microvascolari, ma non di quelle macrovascolari.⁶⁶³ Il target glicemico appropriato è stato valutato recentemente negli studi ADVANCE,⁶⁶⁴ ACCORD,⁶⁶⁵ e VADT (Veterans' Affairs Diabetes Trial) nei

quali un braccio dello studio era randomizzato ad ottenere un valore di HbA_{1c} molto basso (<6.5 o 6.0%). Nessuno di questi studi ha mostrato una significativa riduzione dell'end-point composito di eventi cardiovascolari combinati, ma una serie di meta-analisi successive hanno mostrato che un controllo glicemico più intensivo è in grado di determinare la riduzione degli eventi coronarici non fatali, dell'infarto del miocardio e della nefropatia, ma non dello stroke o della mortalità cardiovascolare o per tutte le cause.⁶⁶⁷⁻⁶⁶⁹ Tuttavia, specialmente nello studio ACCORD, il braccio dello studio che prevedeva il target di HbA_{1c} più basso era associato ad un eccesso di episodi di ipoglicemia e di mortalità per tutte le cause. Basandosi su questi dati, l'American Diabetology Association e l'European Association for the Study of Diabetes (EASD)⁶⁷⁰ hanno preso la posizione comune di un atteggiamento prudente raccomandando che i medici individualizzino i target di terapia evitando un sovratrattamento dei pazienti fragili, ad alto rischio e limitando il controllo glicemico più intenso ai pazienti più giovani con diabete di recente insorgenza, assenza di complicanze o presenza di minori complicanze microvascolari e lunga aspettativa di vita (HbA_{1c} target <7.0%). Un valore meno stringente di HbA_{1c} di 7.5-8.0% o anche più alto dovrebbe essere considerato in pazienti più complicati e fragili, in particolar modo anziani con problemi cognitivi e limitata capacità di prendersi cura di se stessi.^{670,671} Per ulteriori dettagli consultare le Linee Guida ESC/EASD.⁶⁷²

7.4 Sintesi delle raccomandazioni per il trattamento dei fattori di rischio associati all'ipertensione

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
It is recommended to use statin therapy in hypertensive patients at moderate to high CV risk, targeting a low-density lipoprotein cholesterol value <3.0 mmol/L (115 mg/dL).	I	A	649, 652
When overt CHD is present, it is recommended to administer statin therapy to achieve low-density lipoprotein cholesterol levels <1.8 mmol/L (70 mg/dL).	I	A	654
Antiplatelet therapy, in particular low-dose aspirin, is recommended in hypertensive patients with previous CV events.	I	A	657
Aspirin should also be considered in hypertensive patients with reduced renal function or a high CV risk, provided that BP is well controlled.	IIa	B	658
Aspirin is not recommended for CV prevention in low-moderate risk hypertensive patients, in whom absolute benefit and harm are equivalent.	III	A	657
In hypertensive patients with diabetes, a HbA _{1c} target of <7.0% is recommended with antidiabetic treatment.	I	B	670
In more fragile elderly patients with a longer diabetes duration, more comorbidities and at high risk, treatment to a HbA _{1c} target of <7.5-8.0% should be considered.	IIa	C	-

BP = blood pressure; CHD = coronary heart disease; CV = cardiovascular;
HbA_{1c} = glycated haemoglobin.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

8 FOLLOW-UP

8.1 Follow-up dei pazienti ipertesi

Dopo l'inizio della terapia antiipertensiva, è importante ricontrollare il paziente dopo intervalli di 2-4 settimane per valutare gli effetti sulla pressione arteriosa ed evidenziare i possibili effetti collaterali. Alcuni farmaci avranno effetto nell'arco di giorni o settimane ma può capitare che vi sia una risposta continua ritardata anche per i primi 2 mesi. Una volta che il target pressorio è stato raggiunto, è ragionevole programmare una visita di controllo dopo un periodo di alcuni mesi, e vi sono evidenze che non vi sono differenze tra controlli programmati a 3 o a 6 mesi⁶⁷³. In base all'organizzazione locale delle risorse sanitarie, molti dei controlli successivi

possono essere eseguiti anche da operatori sanitari non medici, come gli infermieri.⁶⁷⁴ Per i pazienti stabili, l'HBPM e le comunicazioni telematiche con il medico (SMS, e-mail, social media o telecomunicazioni automatizzate dei dati dell'Home-BP) possono essere considerate un'alternativa accettabile.⁶⁷⁵⁻⁶⁷⁷ Inoltre bisognerebbe valutare i fattori di rischio e la presenza di danno d'organo subclinico almeno ogni 2 anni.

8.2 Follow-up dei soggetti con pressione normale alta e con ipertensione da camice bianco

I soggetti con pressione normale-alta o ipertensione da camice bianco presentano frequentemente fattori di rischio aggiuntivi, compreso il danno d'organo subclinico, ed hanno una più elevata possibilità di sviluppare una ipertensione "in office" o un forma sostenuta^{285,351,678-681} (vedi sezione 3.1.3). Anche se non trattati, essi dovrebbero essere registrati ed eseguire regolari visite di follow-up (almeno una volta l'anno) per misurare la pressione arteriosa "in office" ed "out-of-office" così come per valutare il profilo di rischio cardiovascolare. Controlli annuali regolari hanno anche lo scopo di riaffermare le raccomandazioni sulle modifiche dello stile di vita le quali rappresentano il trattamento più appropriato per molti di essi.

8.3 Pressione arteriosa elevata alle visite di controllo

Pazienti e medici hanno la tendenza ad interpretare i valori non controllati di pressione arteriosa nel corso delle visite di controllo come una condizione dovuta a fattori occasionali e pertanto a sottovalutarne il significato clinico. Ciò deve essere evitato e il riscontro di una BP elevata deve sempre indirizzare il medico a ricercarne la causa o le cause, in particolar modo le più comuni, quali la scarsa aderenza al trattamento terapeutico prescritto, la persistenza dell'effetto "camice-bianco" ed il consumo occasionale o più regolare di sostanze che aumentano i valori pressori o ostacolano l'effetto antiipertensivo dei farmaci (alcol, antiinfiammatori non steroidei). Questo richiede un approccio al paziente (ed ai suoi familiari) assiduo ma delicato, con diverse ripetizioni della misurazione della pressione arteriosa al fine di attenuare la reazione d'allarme connessa alla procedura. Se la ragione dello scarso

controllo pressorio è l'inefficacia della terapia, il trattamento stesso deve essere modificato senza ritardi per evitare l'inerzia clinica - il principale elemento che contribuisce allo scarso controllo pressorio nel mondo.^{682,683} Considerazioni aggiuntive andrebbero rivolte sul fatto che la variabilità pressoria tra diverse visite ambulatoriali potrebbe essere un determinante del rischio cardiovascolare, indipendentemente dai valori pressori medi raggiunti nel corso della terapia a lungo termine, e che la protezione cardiovascolare potrebbe essere maggiore in pazienti con controllo costante della BP nel corso delle visite di follow-up.

8.4 Ricerca continua del danno d'organo subclinico

Molti studi hanno mostrato che la regressione del danno d'organo subclinico che si verifica in corso di trattamento riflette la riduzione terapia-dipendente della morbilità e degli eventi cardiovascolari fatali, offrendo perciò una valida informazione circa l'effettiva protezione conferita dalla strategia terapeutica adottata. Questo vale per la regressione terapia-dipendente della LVH misurata con l'elettrocardiogramma (criteri di voltaggio o di strain) o con l'ecocardiogramma, e delle misure ecocardiografiche di massa ventricolare e dimensione dell'atrio sinistro.^{150,151,261,684-686} Una più bassa incidenza di eventi cardiovascolari e una più lenta progressione della malattia renale è stata ripetutamente associata ad una ridotta escrezione di proteine nelle urine sia nei pazienti diabetici che non diabetici,^{227,262,535,536,687,688} ma soprattutto per la microalbuminuria sono stati riportati dati discordanti.^{329,331} Questo è il caso anche di una recente sottoanalisi dello studio ACCOMPLISH, in cui l'associazione ACE inibitore più calcioantagonista è risultata più efficace dell'associazione ACE inibitore-diuretico nel prevenire il raddoppio dei valori di creatininemia e di insufficienza renale terminale, meno efficace nel ridurre la proteinuria.⁵³⁹ Una recente analisi dello studio ELSA, d'altro canto, ha fallito nel tentativo di documentare il valore predittivo di eventi CV attraverso la riduzione farmacologica dell'IMT (poiché probabilmente i cambiamenti sono minimi ed il loro impatto viene mascherato dalle ampie differenze tra i soggetti)¹⁸⁸. Questa conclusione è stata supportata anche da altre meta-analisi,⁶⁸⁹⁻⁶⁹¹ sebbene alcune di esse siano state messe in discussione.⁶⁹² Evidenze sul potere predittivo delle variazioni indotte dalla terapia su altri parametri di danno d'organo

(eGFR, PWV e ABI) sono ancora limitate o assenti. Nel complesso, sembra ragionevole valutare almeno alcune forme di OD, non solo per la stratificazione iniziale del rischio CV, ma anche come end point surrogato durante il follow-up. Un'analisi costo-beneficio di quali segni di OD dovrebbero essere valutati nel corso del follow-up dei pazienti ipertesi non è mai stata eseguita. La valutazione della proteinuria può essere facilmente effettuata su di un campione delle urine del mattino ed ha basso costo, ampia fattibilità e capacità di mostrare un effetto indotto dal trattamento nell'arco di pochi mesi. Allo stesso modo, il basso costo e l'ampia disponibilità suggeriscono ripetizioni regolari di un ECG, sebbene esso sia poco sensibile nell'identificare la LVH. Anche la massa ventricolare sinistra misurata con l'ecocardiografia, si modifica lentamente in corso di terapia e la relativa tecnica di misurazione è di ridotta disponibilità, costi maggiori, richiede maggiore durata ed una definita esperienza per l'esecuzione. Le informazioni relative alla valutazione del danno d'organo nel corso della terapia antipertensiva sono riassunte nella figura 5. Inoltre, le indagini da eseguire nel corso del follow-up devono comprendere la valutazione del profilo glicidico, dell'assetto lipidico, della creatinemia e del potassio sierico e, indipendentemente dalla maggiore o minore capacità di registrare con accuratezza e velocità la regressione indotta dalla terapia, tutte le misure di OD possono fornire utili informazioni sulla progressione delle alterazioni indotte dall'ipertensione così come sul manifestarsi di condizioni che richiedono ulteriori misure terapeutiche, quali aritmie, ischemia miocardica, placche aterosclerotiche stenosanti ed insufficienza cardiaca.

Marker of organ damage	Sensitivity for changes	Time to change	Prognostic value of changes
LVH/ECG	Low	Moderate (>6 months)	Yes
LVH/echo	Moderate	Moderate (>6 months)	Yes
LVH/cardiac magnetic resonance	High	Moderate (>6 months)	No data
eGFR	Moderate	Very slow (years)	No data
Urinary protein excretion	High	Fast (weeks-months)	Moderate
Carotid wall thickness	Very low	Slow (>12 months)	No
Pulse wave velocity	High	Fast (weeks-months)	Limited data
Ankle/brachial index	Low	No data	No data

ECG = electrocardiogram; echo = echocardiogram; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LVH = left ventricular hypertrophy; OD = organ damage.

Figure 5 Sensitivity to detect treatment-induced changes, time to change and prognostic value of change by markers of asymptomatic OD.

8.5 E' possibile ridurre o sospendere la terapia antipertensiva?

In alcuni pazienti in cui la terapia si accompagna ad un effettivo controllo dei valori dei valori pressori per un lungo periodo, è possibile ridurre numero e posologia dei farmaci utilizzati. In particolare, questo è il caso in cui il controllo pressorio è ottenuto anche con modifiche dello stile di vita come la perdita di peso, l'esercizio fisico e una dieta povera di grassi e sale, che rimuovono tutti i fattori ambientali che influenzano i valori pressori. La riduzione dei farmaci antiipertensivi deve essere operata in modo graduale ed il paziente deve eseguire controlli frequenti per il rischio di ricomparsa dell'ipertensione.

9 MIGLIORAMENTO DEL CONTROLLO PRESSORIO NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Nonostante le schiacciati evidenze che l'ipertensione sia un fattore di rischio cardiovascolare maggiore e che le strategie terapeutiche volte alla riduzione dei valori pressori riducono sostanzialmente tale rischio, studi clinici eseguiti fuori dall'Europa ed in molti paesi europei,^{16,683} mostrano che (i) una percentuale notevole di soggetti ipertesi non è consapevole della propria condizione o, se ne è a conoscenza, non si sottopone alla terapia;^{693,694} (ii) i livelli target di pressione arteriosa sono raggiunti sporadicamente, indipendentemente dal fatto di aver instaurato o meno una terapia o che i pazienti siano seguiti da uno specialista o da medici di medicina generale;^{695,696} (iii) il mancato controllo pressorio è associato ad un persistente aumento del rischio cardiovascolare^{697,698} e (iv) il tasso di consapevolezza dell'ipertensione e del controllo della pressione arteriosa sta migliorando lentamente o per niente – è questo è quanto si verifica anche in prevenzione secondaria.^{699,700} Dal momento che negli studi clinici, il trattamento antiipertensivo consente invece il raggiungimento del controllo pressorio nella maggioranza dei pazienti,⁷⁰¹ questi dati riflettono l'ampia differenza che esiste tra il trattamento antiipertensivo potenziale e la pratica nel mondo reale. Di conseguenza, la pressione arteriosa elevata resta la causa maggiore di morte e morbilità CV in Europa, come nel resto del mondo.⁷⁰² Vi è quindi forte necessità di individuare e trattare un maggior numero di pazienti ipertesi, come anche di migliorare l'efficacia delle terapie in corso.

Complessivamente, sono state individuate tre principali cause di ridotto controllo della pressione arteriosa nella vita quotidiana: (i) l'inerzia del medico,⁷⁰³ (ii) la bassa aderenza del paziente alla terapia,^{704,705} (iii) le carenze del sistema sanitario nel suo approccio verso le malattie croniche; tuttavia, il ritardo nell'iniziare la terapia quando il danno d'organo è irreversibile o scarsamente reversibile sembra anch'esso essere un fattore importante.²⁷² L'inerzia del medico (cioè la mancanza di azione terapeutica quando la pressione arteriosa di un paziente non è controllata) nasce da diversi fattori: dubbi sul rischio rappresentato dagli elevati valori pressori, in particolar modo negli anziani, timore di una riduzione della perfusione di organi vitali quando si riduce la pressione arteriosa (fenomeno della curva a J) e

preoccupazione per gli effetti collaterali. Molti medici peraltro mantengono un atteggiamento di scetticità nei confronti delle Linee Guida a causa della loro molteplicità e delle diverse fonti da cui originano (società scientifiche nazionali ed internazionali, agenzie governative, ospedali locali, etc.) che rende le relative raccomandazioni a volte in disaccordo. Le raccomandazioni spesso vengono anche percepite come irrealistiche quando applicate all'ambiente in cui il medico lavora⁷⁰⁶. Una ridotta aderenza al trattamento è causa anche più importante di scarso controllo pressorio poiché coinvolge un ampio numero di pazienti e la sua relazione con la persistenza di valori elevati di pressione arteriosa e con un alto rischio cardiovascolare è stata bene documentata.⁷⁰⁴⁻⁷¹⁰ I pazienti che non aderiscono alla terapia sono stati classificati come: "discontinuers" (quelli che interrompono il trattamento) e "bad users" (quelli che assumono la terapia in modo non regolare dovuta al ritardo nell'assunzione del farmaco o a brevi interruzioni ripetute del trattamento prescritto). I "discontinuers" rappresentano un enorme problema poiché il loro comportamento è in genere intenzionale e, una volta che hanno sospeso il trattamento, la riassunzione della terapia diventa più difficile. I "bad users", peraltro, hanno un elevato rischio di diventare "discontinuers" e pertanto la loro identificazione è importante.

La scarsa aderenza al trattamento è estremamente comune per quanto riguarda le modifiche dello stile di vita ma riguarda significativamente anche la prescrizione di farmaci, nei confronti della quale si sviluppa abbastanza rapidamente: dopo 6 mesi, più di un terzo dei pazienti, e dopo un anno circa la metà, può interrompere il trattamento iniziale; inoltre, giornalmente, il 10% dei pazienti dimentica di assumere i farmaci.^{704,705} Per l'ipertensione (e per altre patologie croniche), la valutazione dell'aderenza al trattamento è attualmente facilitata da strumenti elettronici di misurazione e dalla disponibilità di banche dati amministrative che forniscono informazioni per l'intera popolazione.^{709,711}

Molti approcci sono stati proposti per ridurre l'inerzia del medico, la mancata consapevolezza della presenza di ipertensione e la non aderenza al trattamento. Programmi di training per il medico riducono in maniera notevole l'inerzia anche se con benefici ridotti rispetto all'atteso,⁷¹²⁻⁷¹⁴ e vi è un certo consenso sul fatto che la disponibilità di materiale informativo semplice in forma stampata nell'ambulatorio, nelle farmacie, nelle scuole e in altri luoghi pubblici può avere un favorevole effetto

sulla informazione e sulla motivazione delle persone interessate.⁷¹⁵ È stata enfatizzata l'importanza della misurazione e della registrazione dei valori di pressione arteriosa anche nell'ambito di visite mediche non strettamente connesse all'ipertensione o alle patologie cardiovascolari, in modo da avere informazioni sull'andamento della pressione arteriosa negli anni. L'aderenza al trattamento può essere migliorata attraverso la sua semplificazione⁷¹⁶ e le automisurazioni domiciliari della pressione arteriosa;⁶⁶ un effetto favorevole aggiuntivo potrebbe essere acquisito attraverso l'uso della telemetria per la trasmissione dei valori pressori misurati a casa.^{98,99} Coloro che si occupano di Sanità pubblica dovrebbero facilitare la diffusione delle Linee Guida per rendere partecipe il medico dei dati scientifici più recenti e non considerarle strumento per contenere i costi. Essi dovrebbero inoltre incoraggiare un approccio multidisciplinare alla prevenzione cardiovascolare in modo che i medici ricevano lo stesso messaggio motivazionale da diverse prospettive. Il tentativo più serio da parte del sistema sanitario di migliorare gli aspetti diagnostici e terapeutici dell'ipertensione è stato fatto in Gran Bretagna, basandosi sul principio "pay per performance", cioè dare incentivi ai medici che privilegiano la diagnosi e la cura appropriata delle malattie croniche, compresa l'ipertensione. L'impatto sulla qualità e gli outcomes di cura per l'ipertensione sono incerti. Uno dei primi report ha dimostrato che l'implementazione era associata ad un incremento del tasso di monitoraggio e di controllo della pressione arteriosa tra i medici di medicina generale,⁷¹⁷ sebbene successivi report hanno evidenziato che il trend non era mantenuto. Inoltre, non sono state osservate modifiche statisticamente significative nell'incidenza cumulativa della mortalità o dei maggiori outcome avversi correlati all'ipertensione dopo l'implementazione "pay per performance" sia per i sottogruppi di pazienti già trattati che per quelli trattati de novo.^{718,719} Un elenco degli interventi associati ad una migliore aderenza al trattamento sono mostrati nella tabella 17.

Table 17 Methods to improve adherence to physicians' recommendations

Patient level
Information combined with motivational strategies (see Section 5.1.6 on smoking cessation).
Group sessions.
Self-monitoring of blood pressure.
Self-management with simple patient-guided systems.
Complex interventions.*
Drug treatment level
Simplification of the drug regimen.
Reminder packaging.
Health system level
Intensified care (monitoring, telephone follow-up, reminders, home visits, telemonitoring of home blood pressure, social support, computer-aided counselling and packaging).
Interventions directly involving pharmacists.
Reimbursement strategies to improve general practitioners' involvement in evaluation and treatment of hypertension.

*Almost all of the interventions that were effective for long-term care were complex, including combinations of more convenient care, information, reminders, self-monitoring, reinforcement, counselling, family therapy, psychological therapy, crisis intervention, manual telephone follow-up, supportive care, worksite- and pharmacy-based programmes.

10 MANAGEMENT DELLA MALATTIA IPERTENSIVA

Mentre ci sono forti evidenze sul fatto che il trattamento antiipertensivo abbia un effetto protettivo (vedi Sezione 4.1), è meno chiaro quale sistema di cura per i pazienti ipertesi debba essere organizzato ed erogato nella comunità.⁷²⁰ Tuttavia ci sono pochi dubbi sul fatto che la gestione della malattia richieda un approccio multidisciplinare:⁷²⁰⁻⁷²² il medico di medicina generale, che si prende cura della maggioranza dei pazienti ipertesi; lo specialista in vari campi in base alla natura dell'ipertensione e alla difficoltà che comporta il suo trattamento; il personale infermieristico specializzato che segue il paziente nella sua terapia cronica; il farmacista che gestisce le prescrizioni del medico e che spesso deve relazionarsi alle problematiche del paziente e fornire risposte alle sue domande. In uno scenario ideale, tutti gli operatori del sistema sanitario dovrebbero cooperare per un pieno e duraturo successo dell'intervento terapeutico. In una review che ha preso in considerazione i risultati di 13 studi, la spiegazione dei programmi di gestione della malattia ipertensiva ha determinato una maggiore riduzione della pressione

arteriosa sistolica e di quella diastolica in confronto ai controlli. L'effetto è stato di circa 5 mmHg per la pressione arteriosa sistolica e maggiore di 4 mmHg per la pressione diastolica.⁷²³

10.1 Approccio di squadra nella gestione della malattia.

Vi è un'ampia diversità nell'organizzazione dei vari sistemi sanitari in Europa, ma, in molti paesi, l'ipertensione di solito viene diagnosticata e gestita nell'ambito delle cure primarie (cioè dal medico di medicina generale). In alcuni paesi gli specialisti ambulatoriali si occupano degli esami diagnostici più complessi (ad es. l'ecografia) e dei casi difficili da trattare, mentre in altri paesi ciò compete agli specialisti ospedalieri ed ai Centri di Ipertensione. Solo in pochi paesi vi sono infermieri che assistono i medici nella prescrizione, nelle visite ambulatoriali, nei ricoveri e nelle dimissioni ospedaliere dei pazienti con ipertensione. Nella maggior parte dei paesi, gli infermieri non svolgono nessun ruolo o condividono solo un piccolo compito con i medici.

Molti studi disponibili dimostrano come un approccio di squadra consente una ulteriore riduzione della pressione arteriosa di diversi mmHg rispetto ad un approccio standard,⁷²⁴ con una riduzione maggiore per la pressione arteriosa sistolica di circa 10 mmHg (valore medio) ed un controllo di circa il 22% più alto in base a quanto emerso da una meta-analisi condotta su 37 studi di confronto tra l'approccio standard e quello di squadra.⁷²⁵ In confronto all'approccio tradizionale, l'approccio di squadra si mostrava efficace se venivano coinvolti il personale infermieristico e/o i farmacisti sia in ambito clinico che sul territorio.⁷²⁴ Il beneficio derivante dal coinvolgimento del farmacista e degli infermieri nella gestione dell'ipertensione è stato ottenuto quando il loro intervento è stato finalizzato al processo educativo del paziente, al comportamento ed al counselling del medico, alla valutazione dell'aderenza alla terapia e, per il farmacista, all'interazione con i medici per quanto riguarda la terapia basata sulle indicazioni delle Linee Guida.^{726,728,729} In una review di 33 studi clinici randomizzati controllati pubblicati tra il 2005 ed il 2009, i target pressori venivano raggiunti più facilmente quando le interazioni comprendevano un algoritmo di trattamento "a gradini" gestito dagli

infermieri, nonché il coinvolgimento degli infermieri nel monitoraggio telefonico del paziente.^{726,728,729} E' chiaro che la strategia di squadra rappresenta un metodo importante e potenzialmente utile a migliorare il trattamento antiipertensivo in confronto all'approccio fornito dal solo medico. Medici, infermieri e farmacisti dovrebbero essere tutti coinvolti ed il medico di medicina generale, quando necessario, dovrebbe interagire con specialisti di varie aree della medicina come internisti, cardiologi, nefrologi, endocrinologi e dietologi. Il contributo degli infermieri potrebbe essere particolarmente importante per il miglioramento delle modifiche dello stile di vita, la cui aderenza a lungo termine è, notoriamente, piuttosto bassa. I dettagli su come possa essere organizzato un team di lavoro per la gestione dell'ipertensione sono disponibili in un recente documento pubblicato dall'ESH Excellence Centres.⁷³⁰

10.2 Modalità di erogazione dell'assistenza

L'assistenza è normalmente erogata in base ad un approccio personale, vale a dire durante una visita ambulatoriale in medicina generale, specialistica o ospedaliera. Altri metodi di erogazione dell'assistenza sono tuttavia disponibili come le interviste telefoniche e la telemedicina avanzata (comprese la videoconferenze). I contatti telefonici sono efficaci nell'apportare modifiche ai comportamenti del paziente, con potenziale valore aggiunto poiché se confrontate al contatto ambulatoriale,⁷²⁶ (i) possono essere raggiunti più pazienti, (ii) sono perse poche o nessuna ora di lavoro e (iii) i contatti possono essere più frequenti con una più ampia chance di guidare il paziente in modo opportuno ed al momento giusto, personalizzando il trattamento e migliorando l'aderenza. E' importante precisare che questa nuova tipologia di erogazione dell'assistenza non rappresenta una alternativa alle visite ambulatoriali, ma fornisce un aiuto potenziale e aggiuntivo per stabilire una buona relazione tra il paziente e gli operatori sanitari.

10.3 Il ruolo della informazione e delle tecnologie della comunicazione

Gli studi che hanno utilizzato sistemi di comunicazione di tipo tecnologico hanno mostrato che ci sono molti nuovi modi in cui gli operatori sanitari possono comunicare con i pazienti, con il vantaggio teorico di modificare in tempo utile ed in modo efficace la strategia di cura. Il monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa ne rappresenta un esempio appropriato: numerosi studi hanno evidenziato che la trasmissione elettronica dei valori di pressione arteriosa misurati dal paziente può portare ad una maggiore aderenza al trattamento ed ad un controllo pressorio più efficace.^{677,728,731,731} Altri esempi comprendono l'uso di smart-phone, cellulari, bluetooth, messaggi di testo, promemoria di salute elettronici personali e portali telematici dedicati ai pazienti, tutti con lo scopo di favorire l'automonitoraggio dell'efficacia della terapia, l'aderenza alle prescrizioni ed il feedback per il personale sanitario. Bisogna notare tuttavia che per nessuno di questi dispositivi è stata provata l'efficacia in uno studio randomizzato controllato; per questo il loro vantaggio rispetto all'approccio classico resta ancora da stabilire.^{723,724,731-734}

L'impatto dell'informazione e della tecnologia delle comunicazioni in generale, ed in particolare dei sistemi di supporto decisionale computerizzati, sulla gestione del rischio e della sicurezza del paziente è stato analizzato in dettaglio nel report "e-Health for Safety" pubblicato dalla Commissione Europea nel 2007 (review.epractice-en/en/library/302671). Il report afferma che questi sistemi possono (i) prevenire errori medici ed eventi avversi, (ii) consentire interventi rapidi in seguito al verificarsi di un evento, consentendo così di averne traccia e fornire un feedback d'insegnamento, (iii) fornire informazioni che possano facilitare decisioni diagnostiche e terapeutiche e (iv) favorire il coinvolgimento del paziente nel processo di decision making, migliorando la sua cooperazione e aderenza al trattamento.⁷³⁵

Connettendo i dati sulla salute dei pazienti ad una rete telematica (cui prendono parte diversi provider, farmacie, laboratori di analisi, ospedali, assicurazioni) si può favorire lo sviluppo di strumenti elettronici dedicati al singolo paziente permettendo più facilmente il suo ingresso nel sistema di cura e di prevenzione delle malattie e migliorando gli outcomes e la sensazione di soddisfazione dei pazienti. Si attendono

ulteriori sviluppi futuri per incorporare la tecnologia computerizzata nel processo di decision making di gestione dell'ipertensione arteriosa.

11 EVIDENZE CONTRASTANTI E NECESSITÀ DI FUTURI TRIAL

In base alla revisione delle evidenze disponibili per la stesura delle Linee Guida 2013 sull'ipertensione è chiaro che molti punti relativi alla terapia sono ancora aperti e necessitano di ulteriori studi:

- 1) Bisogna avviare alla terapia farmacologica tutti i pazienti con ipertensione di grado 1 quando il loro rischio cardiovascolare è lieve o moderato?
- 2) A tutti i pazienti anziani con pressione arteriosa sistolica tra 140 e 160 mmHg bisogna prescrivere una terapia farmacologica?
- 3) Devono essere trattati i soggetti con ipertensione da camice bianco? O in questa condizione si possono differenziare soggetti che necessitano di terapia da altri che non ne abbisognano?
- 4) La terapia antipertensiva deve essere iniziata nei pazienti con pressione arteriosa normale-alta? se sì, in quali pazienti?
- 5) Quali sono i valori ottimali di pressione arteriosa ambulatoriale (cioè i più sicuri e protettivi) per i pazienti da raggiungere nelle differenti condizioni cliniche e demografiche?
- 6) Le strategie terapeutiche basate sul controllo domiciliare della pressione arteriosa forniscono un vantaggio (riduzione della morbilità e mortalità, minor numero di farmaci, ridotti effetti collaterali) rispetto alle strategie basate sul controllo convenzionale (ambulatoriale) della pressione arteriosa?
- 7) Quali sono i valori ottimali di pressione arteriosa "out of office" (ABPM e HBPM) che bisogna raggiungere attraverso la terapia farmacologica e come variano nei pazienti ipertesi ad alto rischio?
- 8) La pressione arteriosa centrale ha un valore predittivo aggiuntivo sul rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi trattati e non?

- 9) Le procedure invasive per il trattamento dell'ipertensione resistente possono essere considerate equipollenti al miglior trattamento farmacologico e fornire un controllo a lungo termine della BP e ridurre la morbilità e gli eventi fatali?
- 10) Le modifiche del danno d'organo subclinico determinate dalla terapia sono predittive di outcome? Quali parametri – o combinazioni di essi – è meglio valutare?
- 11) Le modifiche dello stile di vita in grado di ridurre la pressione arteriosa possono ridurre anche la morbilità e la mortalità nei pazienti ipertesi?
- 12) La riduzione della variabilità pressoria nelle 24h determinata dalla terapia farmacologica aumenta la protezione cardiovascolare indotta dal trattamento antiipertensivo?
- 13) Nell'ipertensione resistente la riduzione della pressione arteriosa abbassa in modo sostanziale il rischio CV?

Mentre gli studi randomizzati controllati restano il gold standard per risolvere questi problemi terapeutici, è altrettanto chiaro che sarebbe irragionevole pensare che tutte queste domande possano realisticamente trovare una risposta attraverso i RCTs nel prossimo futuro. La risposta ad alcune di queste domande come quella sulla riduzione della morbilità cardiovascolare e degli eventi fatali trattando gli ipertesi di grado 1 a basso rischio di malattie cardiovascolari o quella sulla riduzione degli eventi CV con le modifiche dello stile di vita, potrebbe richiedere studi clinici che coinvolgano molte migliaia di individui per periodi di tempo molto estesi che potrebbero anche comportare problemi di carattere etico. Altre domande, come quale sia il beneficio della terapia farmacologica nell'ipertensione da camice bianco e se esiste un potere predittivo addizionale della pressione arteriosa centrale in confronto a quella periferica potrebbe richiedere ampi sforzi per piccoli benefici prospettici. Appare ragionevole, almeno per i prossimi anni, focalizzare l'attenzione degli studi randomizzati controllati su punti tanto importanti quanto facili da realizzare, come quale debba essere il target pressorio ottimale durante la terapia, quali siano i valori pressori da trattare e da raggiungere negli anziani ipertesi, quale possa essere la riduzione della morbilità e degli eventi fatali con le nuove strategie terapeutiche nell'ipertensione resistente e quali i possibili benefici del trattamento dei pazienti ad alto rischio con valori pressori normal-alti. Altri punti importanti, cioè

il valore predittivo della pressione arteriosa out of office e quello del danno d'organo, potranno essere più realisticamente approcciati aggiungendo queste valutazioni al disegno di alcuni degli studi randomizzati controllati che verranno pianificati in futuro.

APPENDICE: TASK FORCE MEMBERS AFFILIATIONS

Giuseppe Mancia (Chairperson)¹, Robert Fagard (Chairperson)², Krzysztof Narkiewicz (Section Co-ordinator)³, Josep Redon (Section Co-ordinator)⁴, Alberto Zanchetti (Section Co-ordinator)⁵, Michael Böhm⁶, Thierry Christiaens⁷, Renata Cifkova⁸, Guy De Backer⁹, Anna Dominiczak¹⁰, Maurizio Galderisi¹¹, Diederick E. Grobbee¹², Tiny Jaarsma¹³, Paulus Kirchhof¹⁴, Sverre E. Kjeldsen¹⁵, Stéphane Laurent¹⁶, Athanasios J. Manolis¹⁷, Peter M. Nilsson¹⁸, Luis Miguel Ruilope¹⁹, Roland E. Schmieder²⁰, Per Anton Sirnes²¹, Peter Sleight²², Margus Viigimaa²³, Bernard Waeber²⁴, Faiez Zannad²⁵

¹Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università Milano-Bicocca; IRCSS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy; ²Hypertension and Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Leuven, Belgium; ³Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁴University of Valencia INCLIVA Research Institute and CIBERobn, Madrid; ⁵University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy; ⁶Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; ⁷General Practice and Family Health Care, Ghent University, Ghent, Belgium; ⁸Centre for Cardiovascular Prevention, Charles University Medical School I and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic Centre; ⁹Department of Public Health, University Hospital, Ghent, Belgium; ¹⁰College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; ¹¹Cardioangiologia with CCU, Department of Translational Medical Science, Federico II University Hospital, Naples, Italy; ¹²University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands; ¹³Department of Social- and Welfare Studies, Faculty of Health Sciences, University of Linköping, Linköping, Sweden; ¹⁴Centre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham and SWBH NHS Trust, Birmingham, UK and Department of Cardiovascular Medicine, University of Münster, Germany; ¹⁵Department of Cardiology, University of Oslo, Ullevaal Hospital, Oslo, Norway; ¹⁶Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, Paris, France; ¹⁷Cardiology Department, Asklepeion General Hospital, Athens, Greece; ¹⁸Department of Clinical Sciences, Lund University, Scania University

Hospital, Malmo, Sweden; ¹⁹Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²⁰Nephrology and Hypertension, University Hospital, Erlangen, Germany; ²¹Cardiology Practice, Ostlandske Hjertesenter, Moss, Norway; ²²Nuffield Department of Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; ²³Heart Health Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia; ²⁴Physiopathologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; ²⁵INSERM, Centre d'Investigation Clinique 9501 and U 1116, Université de Lorraine and CHU, Nancy, France.

BIBLIOGRAFIA

1. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
4. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1129–1134.
5. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010;77:194–200.
6. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707–716.
7. BrownDW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007;20:338–341.
8. Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–315.
9. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, Broda G, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kee F, Mancia G, Cesana G, Kuulasmaa K, Sans S, OlsenMH; on behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012;60: 1117–1123.
10. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–1415.
11. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981; 245:1225–1229.
12. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13:35–105.
13. 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;37:1256–1261.
14. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570–583.

15. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1719–1742.
16. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27:963–975.
17. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolerio A, Paccaud F, Pecoud A, Hayoz D, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:66–72.
18. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoglu E, Caglar S. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817–1823.
19. Tugay Aytekin N, Pala K, Irgil E, Akis N, Aytekin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey. *Health Soc Care Community* 2002;10: 394–401.
20. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratisistas FA, Kirlas DE, Kontoyannis JT, Sakellariou JG, Triantaphyllou GB, Alokrios GA, Lianas DN, Vasilakis EA, Fotiadis KN, Kastritsea EE. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens* 2006;19:53–60.
21. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens* 2005;23:1661–1666.
22. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004;33: 1345–1352.
23. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, Papoulidou F. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004;18:623–629.
24. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzas PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003; 21:1483–1489.
25. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, Le'ón-Munoz LM, Guallar-Castillo'n P, Coca A, Ruilope LM, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012;60:898–905.
26. Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. *J Hypertens* 2006;24:1187–1192.
27. Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitusch R, Hense HW, Ludemann J. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens* 2006;24:293–299.
28. Agyemang C, Ujic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens* 2006;24:2169–2176.
29. Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, Montfrans G, Koopmans R, Stronks K. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. *J Hypertens* 2005;23:1971–1977.
30. Scheltens T, Bots ML, Numans ME, Grobbee DE, Hoes AW. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:99–106.
31. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pajak A, Wiecek A, Krupa-Wojciechowska B, Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004;18:557–562.
32. Cifkova R, Skodova Z, Lanska V, Adamkova V, Novozamska E, Jozifova M, Plaskova M, Hejl Z, Petrilkova Z, Galovcova M, Palous D. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post- MONICA Study. *J Hum Hypertens* 2004;18:571–579.
33. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Albai G, Strait J, Tarasov KV, Piras MG, Cao A, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG. Age- and gender-specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the SardiNIA Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19: 532–541.

34. Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Barengo NC, Jula A, Salomaa V, Jousilahti P, Nissinen A, Vartiainen E, Tuomilehto J. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007. *J Hypertens* 2009; 27:1552–1559.
35. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009;53:480–486.
36. Erem C, Hacıhasanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health (Oxf)* 2009;31:47–58.
37. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, Siani A, Arnout J, Cappuccio FP, Miller MA, van Dongen M, de Lorgeril M, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens* 2008;26:2303–2311.
38. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension* 2007;49:773–774. The CMEtext '2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension' is accredited by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). EBACworks according to the quality standards of the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), which is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS). In compliance with EBAC/EACCME Guidelines, all authors participating in this programme have disclosed any potential conflicts of interest that might cause a bias in the article. The Organizing Committee is responsible for ensuring that all potential conflicts of interest relevant to the programme are declared to the participants prior to the CME activities. CME questions for this article are available at: European Heart Journal <http://www.oxfordlearning.com/eurheartj> and European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.
39. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen 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;289:2363–2369.
40. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:1424–1431.
41. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300–1331.
42. D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
43. 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.
44. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
45. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–1482.
46. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
47. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243–2251, 2244p following 2251.
48. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–619.

49. CooneyMT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 1209–1227.
50. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
51. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883–891.
52. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012;30:1928–1936.
53. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, del Prato S, Gentile S, Mannarino E, Novo S, Prisco D, Mancia G. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012;30:1056–1064.
54. Guidelines Subcommittee 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151–183.
55. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983–1992.
56. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531–536.
57. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905–914.
58. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010;31: 85–91.
59. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010;56: 56–61.
60. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of non invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991;9:115–119.
61. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;55:195–200.
62. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauser B, Zappe D, Majahalme S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:685–692.
63. 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.
64. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697–701.
65. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head G, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion J-M, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LL, Shennan A, Staessen JA, van Montfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; in press.

66. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779–785.
67. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26: 1505–1526.
68. Mancia G, Omboni S, Parati G, Trazzi S, Mutti E. Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1992;10:1531–1535.
69. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension* 1983;5:264–269.
70. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2074–2082.
71. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens* 1996; 14:557–563.
72. Octavio JA, Contreras J, Amair P, Octavio B, Fabiano D, Moleiro F, Omboni S, Groppelli A, Bilo G, Mancia G, Parati G. Time-weighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. *J Hypertens* 2010;28:459–464.
73. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998;16:733–738.
74. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004;13:214–224.
75. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012;60:512–517.
76. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401–1406.
77. Head GA, Chatzivilastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. *Am J Hypertens* 2010;23:1074–1081.
78. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1991;9(Suppl 8):S39–41.
79. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, Stanton AV, Zhu DL, O'Brien E, Staessen JA. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006;47:359–364.
80. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens* 2012;30:472–476.
81. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, Ambrosio G, Reboldi G. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012;60:34–42.
82. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919–1927.
83. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:1289–1299.
84. 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. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999;282: 539–546.

85. 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; Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407–2415.
86. 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: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156–161.
87. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111: 1777–1783.
88. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1290–1299.
89. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219–1229.
90. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55–61.
91. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008;13:325–332.
92. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, Cianciaruso B, Zamboli P, Conte G, Gabbai FB, De Nicola L. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011;171:1090–1098.
93. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012;30:713–719.
94. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3–10.
95. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:645–653.
96. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, 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;49:1265–1270.
97. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852–857.
98. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit* 2010;15:285–295.
99. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? *Nature Rev Nephrol* 2011;7:493–495.
100. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008;52:1045–1050.
101. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens* 2011;24:123–134.
102. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010;55: 1301–1303.
103. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;30:449–456.
104. Fagard RH, VanDenBroekeC, DeCortP. 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;19:801–807.

105. 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;47:846–853.
106. 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;2:695–698.
107. 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;31:1185–1189.
108. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996;14:1049–1052.
109. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193–2198.
110. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, Degaute JP, Dolenc P, De Gaudemaris R, Enstrom I et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S1–12.
111. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, Staessen J, O'Brien E. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004;9: 307–309.
112. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011;24:52–58.
113. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension* 2012;59:564–571.
114. 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 population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001;104:1385–1392.
115. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1672–1678.
116. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, Grassi G, Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009;54:226–232.
117. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26:1715–1725.
118. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Current Hypertens Rep* 2010;12:349–355.
119. Lurbe E, Torrol, AlvarezV, NawrotT, PayaR, RedonJ, Staessen JA. Prevalence, persistence and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;45:493–498.
120. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacon J, AlvarezV, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797–805.
121. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, LindstromT, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52: 1258–1264.
122. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3621.
123. Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE (editors). *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. Informa Healthcare, London, UK; 2008. p184–189.
124. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51: 135–160.
125. Smith RG, Rubin SA, Ellestad MH. Exercise hypertension: an adverse prognosis? *J Am Soc Hyper* 2009;3:366–373.

126. HuotM, Arsenault BJ, Gaudreault V, Poirier P, Perusse L, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP, Rheaume C. Insulin resistance low cardiorespiratory fitness increased exercise blood pressure: contribution of abdominal obesity. *Hypertension* 2011;58: 1036–1042.
127. Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens* 2012;30:587–591.
128. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens* 2012;26: 691–695.
129. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive haemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996;28:31–36
130. 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;19:1343–1348.
131. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens* 2011;24:898–903.
132. Hedberg P, Ohrvik J, Lonnberg I, Nilsson G. Augmented blood pressure response to exercise is associated with improved long-term survival in older people. *Heart* 2009;95:1072–1078.
133. Gupta MP, Polena S, Coplan N, Panagopoulos G, Dhingra C, Myers J, Froelicher V. Prognostic significance of systolic blood pressure increases in men during exercise stress testing. *Am J Cardiol* 2007;100:1609–1613.
134. Corra U, Giordano A, Mezzani A, Gnemmi M, Pistono M, Caruso R, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:32–40.
135. Carroll D, Phillips AC, Der G, Hunt K, Benzeval M. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year follow up of the West of Scotland Study. *Psychosom Med* 2011;73:737–742.
136. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension* 2010;55:1026–1032.
137. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principles. Fifth Edition. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 624.
138. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–2605.
139. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735–738.
140. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865–1871.
141. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
142. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31:649–654.
143. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986;39:809–821.
144. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. *Prev Med* 1988;17:387–402.
145. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension* 2001;37:350–356.
146. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension* 1995;26:919–924.

147. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545–556.
148. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, Smith AV, Tobin MD, Verwoert GC, Hwang SJ, Pihur V, Vollenweider P, O'Reilly PF, Amin N, Bragg-Gresham JL, Teumer A, Glazer NL, Launer L, Zhao JH, Aulchenko Y, Heath S, Sober S, Parsa A, Luan J, Arora P, Dehghan A, Zhang F, Lucas G, Hicks AA, Jackson AU, Peden JF, Tanaka T, Wild SH, Rudan I, Igl W, Milanesechi Y, Parker AN, Fava C, Chambers JC, Fox ER, Kumari M, Go MJ, van der Harst P, Kao WH, Sjogren M, Vinay DG, Alexander M, Tabara Y, Shaw-Hawkins S, Whincup PH, Liu Y, Shi G, Kuusisto J, Tayo B, Seielstad M, Sim X, Nguyen KD, Lehtimäki T, Matullo G, Wu Y, Gaunt TR, Onland-Moret NC, Cooper MN, Platou CG, Org E, Hardy R, Dahgam S, Palmen J, Vitart V, Braund PS, Kuznetsova T, Uitterwaal CS, Adeyemo A, Palmas W, Campbell H, Ludwig B, Tomaszewski M, Tzoulaki I, Palmer ND, Aspelund T, Garcia M, Chang YP, O'Connell JR, Steinle NI, Grobbee DE, Arking DE, Kardia SL, Morrison AC, Hernandez D, Najjar S, McArdle WL, Hadley D, Brown MJ, Connell JM, Hingorani AD, Day IN, Lawlor DA, Beilby JP, Lawrence RW, Clarke R, Hopewell JC, Ongen H, Dreisbach AW, Li Y, Young JH, Bis JC, Kahonen M, Viikari J, Adair LS, Lee NR, Chen MH, Olden M, Pattaro C, Bolton JA, Kottgen A, Bergmann S, Mooser V, Chaturvedi N, Frayling TM, Islam M, Jafar TH, Erdmann J, Kulkarni SR, Bornstein SR, Grassler J, Groop L, Voight BF, Kettunen J, Howard P, Taylor A, Guarrera S, Ricceri F, Emilsson V, Plump A, Barroso I, Khaw KT, Weder AB, Hunt SC, Sun YV, Bergman RN, Collins FS, Bonnycastle LL, Scott LJ, Stringham HM, Peltonen L, Perola M, Vartiainen E, Brand SM, Staessen JA, Wang TJ, Burton PR, Artogas MS, Dong Y, Snieder H, Wang X, Zhu H, Lohman KK, Rudock ME, Heckbert SR, Smith NL, Wiggins KL, Doumatey A, Shriner D, Veldre G, Viigimaa M, Kinra S, Prabhakaran D, Tripathy V, Langefeld CD, Rosengren A, Thelle DS, Corsi AM, Singleton A, Forrester T, Hilton G, McKenzie CA, Salako T, Iwai N, Kita Y, Ogiwara T, Ohkubo T, Okamura T, Ueshima H, Umemura S, Eyheramendy S, Meitinger T, Wichmann HE, Cho YS, Kim HL, Lee JY, Scott J, Sehmi JS, Zhang W, Hedblad B, Nilsson P, Smith GD, Wong A, Narisu N, Stancakova A, Raffel LJ, Yao J, Kathiresan S, O'Donnell CJ, Schwartz SM, Ikram MA, Longstreth WT Jr., Mosley TH, Seshadri S, Shrine NR, Wain LV, Morcken MA, Swift AJ, Laitinen J, Prokopenko I, Zitting P, Cooper JA, Humphries SE, Danesh J, Rasheed A, Goel A, Hamsten A, Watkins H, Bakker SJ, van Gilst WH, Janipalli CS, Mani KR, Yajnik CS, Hofman A, Mattace-Raso FU, Oostra BA, Demirkan A, Isaacs A, Rivadeneira F, Lakatta EG, Orru M, Scuteri A, Ala-Korpela M, Kangas AJ, Lyytikäinen LP, Soininen P, Tukiainen T, Wurtz P, Ong RT, Dorr M, Kroemer HK, Volker U, Volzke H, Galan P, Hercberg S, Lathrop M, Zelenika D, Deloukas P, Mangino M, Spector TD, Zhai G, Meschia JF, Nalls MA, Sharma P, Terzic J, Kumar MV, Denniff M, Zukowska-Szczechowska E, Wagenknecht LE, Fowkes FG, Charchar FJ, Schwarz PE, Hayward C, Guo X, Rotimi C, Bots ML, Brand E, Samani NJ, Polasek O, Talmud PJ, Nyberg F, Kuh D, Laan M, Hveem K, Palmer LJ, van der Schouw YT, Casas JP, Mohlke KL, Vineis P, Raitakari O, Ganesh SK, Wong TY, Tai ES, Cooper RS, Laakso M, Rao DC, Harris TB, Morris RW, Dominiczak AF, Kivimäki M, Marmot MG, Miki T, Saleheen D, Chandak GR, Coresh J, Navis G, Salomaa V, Han BG, Zhu X, Kooner JS, Melander O, Ridker PM, Bandinelli S, Gyllenstein UB, Wright AF, Wilson JF, Ferrucci L, Farrall M, Tuomilehto J, Pramstaller PP, Elosua R, Soranzo N, Sijbrands EJ, Altshuler D, Loos RJ, Shuldiner AR, Gieger C, Meneton P, Uitterlinden AG, Wareham NJ, Gudnason V, Rotter JI, Rettig R, Uda M, Strachan DP, Witteman JC, Hartikainen AL, Beckmann JS, Boerwinkle E, Vasani RS, Boehnke M, Larson MG, Jarvelin MR, Psaty BM, Abecasis GR, Chakravarti A, Elliott P, van Duijn CM, Newton-Cheh C, Levy D, Caulfield MJ, Johnson T. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011;478:103–109.
149. 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;90:1786–1793.
150. 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. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292: 2343–2349.
151. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodanis Y. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:459–464.
152. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Edelman JM, Dahlof B, Devereux RB. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009;119:1883–1891. Page 58 of 72 ESH and ESC Guidelines

153. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:2969–2977c.
154. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Ezekowitz M, Diener H, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Vardas P, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011;106:1012–1019.
155. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63: 1391–1398.
156. 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;322:1561–1566.
157. Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doumas M, Stefanadis C, Papademetriou V. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens* 2010;28: 2299–2308.
158. 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;20:1307–1314.
159. 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. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
160. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, Claessens T, Gillebert TC, St John-Sutton M, Rietzschel ER. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. *Hypertension* 2010;56:91–98.
161. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:837–848.
162. 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;114:345–352.
163. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:871–878.
164. 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;43:731–738.
165. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317–327.
166. 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;37:1042–1048.
167. 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;105:1928–1933.
168. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
169. 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.
170. De Sutter J, DeBacker J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). *Am J Cardiol* 2005; 95:1020–1023.

171. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, Zambanini A, O'Brien E, Chaturvedi N, Lyons S, Byrd S, Poulter NR, Sever PS, Mayet J. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. *Eur Heart J* 2010;31:747–752.
172. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357–2363.
173. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12: 167–205.
174. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, Di Minno MN, Guerra G, Mele D, Lombardi G. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23: 1190–1198.
175. Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, Finn JP, Judd R, Goyal P, Schenendorf J, Cham MD, Devereux RB, Prince M, Wang Y, Weinsaft JW. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:137–146.
176. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:54
177. Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1177–1183.
178. Chin D, Battistoni A, Tocci G, Passerini J, Parati G, Volpe M. Non-invasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation-based algorithm. *Am J Hypertens* 2012;25:1226–1235.
179. Schulman DS, Francis CK, Black HR, Wackers FJ. Thallium-201 stress imaging in hypertensive patients. *Hypertension* 1987;10:16–21.
180. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement: Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278–289.
181. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, Ridgway JP, Radjenovic A, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012; 379:453–460.
182. Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. *Heart* 2011;97:1758–1765.
183. 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;96:1432–1437.
184. 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.
185. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600–1607.
186. 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. 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;106:2422–2427.
187. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346–349.

188. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009;120:1084–1090.
189. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177–184.
190. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864–2869.
191. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445–448.
192. 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;37:1236–1241.
193. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–1327.
194. 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;39:10–15.
195. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657–663.
196. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505–511.
197. 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 longterm prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535.
198. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
199. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:238–263.
200. 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: 921–930.
201. 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;106:3037–3043.
202. 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;108:2230–2235.
203. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr., Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584–e636.
204. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mo'hlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijff JD, Van derWall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a

- position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1986–1993.
205. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111: 363–368.
 206. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2): S314–321.
 207. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–2483.
 208. 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.
 209. Matsushita K, Mahmodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, Polkinghorne KR, Skankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort DG, Emmaljarn BR, Levey AS. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941–1951.
 210. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100.
 211. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
 212. 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;145:237–246.
 213. Culeton 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;56:2214–2219.
 214. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682–1683.
 215. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:962–967.
 216. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353–355.
 217. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898–903.
 218. 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: 2459–2464.
 219. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. 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;108:2154–2169.
 220. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426.
 221. 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;139:901–906.
 222. 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 Vac Biol* 1999;19:617–624.
 223. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325–1333.

224. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004;43 (Suppl 1):S16–S33.
225. 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;112:969–975.
226. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782.
227. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813–1821.
228. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
229. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle 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; 19:1149–1159.
230. 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;12:218–225.
231. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213–2222.
232. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004;22:1635–1639.
233. 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. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172–180.
234. Breslin DJ, Gifford RW Jr., Fairbairn JF 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966;195:335–338.
235. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950;85:727–750.
236. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351: 2310–2317.
237. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, Muto T, Ota H. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2011;124: 2502–2511.
238. Mollentze WF, Stulting AA, Steyn AF. Ophthalmoscopy vs. non-mydriatic fundus photography in the detection of diabetic retinopathy in black patients. *S Afr Med J* 1990;78:248–250.
239. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;1:1103–1106.
240. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005;331:73.
241. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, Wang JJ, Mitchell P, Vingerling JR, de Jong PT, Wittteman JC, Breteler MM, Shaw J, Zimmet P, Wong TY. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009;170: 1323–1332.
242. 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;34:655–658.

243. 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;99:1873–1879.
244. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Esposito A, Magrini F, Zanchetti A. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;22:2095–2102.
245. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106:2269–2280.
246. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Areretinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2129–2134.
247. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computerassisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes and effect of refractive errors. *Ophthalmology* 2004;111:1183–1190.
248. Sun C, Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Saw SM, Aung T, Tai ES, Wong TY. Retinal vascular caliber, blood pressure and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1784–1790.
249. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24:1267–1273.
250. 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;27:1274–1282.
251. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125:765–772.
252. Vermeer SE, Longstreth WT Jr., Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology* 2007;6:611–619.
253. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67–74.
254. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetiere P, Alperovitch A, Bousser MG, Kurth T, Tzourio C. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke* 2009;40:2327–2331.
255. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009;40: 1229–1236.
256. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009;27:846–853.
257. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009;54:233–240.
258. 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 and dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145.
259. 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: 780–786.
260. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease *Br Med Bull.* 1994; 50:272–298.
261. 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;292:2350–2356.
262. 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.

263. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, KannelWB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 1996;93:697–703.
264. ChobanianAV, Bakris GL, Black HR, CushmanWC, GreenLA, Izzo JL Jr., JonesDW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr., Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
265. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934.
266. Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97–104.
267. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980;1:1261–1267.
268. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982;307:976–980.
269. Liu L, Zhang Y, Liu G, LiW, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172.
270. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target, 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011;32:1500–1508.
271. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
272. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009;27:1509–1520.
273. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Ann Forciea M, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2037–2114.
274. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097.
275. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000;355:253–259.
276. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
277. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008;31:1007–1014.
278. The NAVIGATOR study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010;362:1477–1490.
279. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710–717.
280. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, MacMahon S, Neal B. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208.
281. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, Huxley R, Arima H, Patel A, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S, Neal B. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011;29:4–16.

282. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:913–922.
283. Sipahi I, Swamiathan A, Natesan V, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43: 432–440.
284. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
285. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Karioti N, Black HR, Grimm RHJ, Messerli EH, Oparil S, Schork MA. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697.
286. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohn M, Middeke M, Motz W, Lubcke C, Gansz A, Brokamp L, Schmieder RE, Trenkwalder P, Haller H, Dominiak P. The PHARAO Study: prevention of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008;26:1487–1496.
287. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
288. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008;31: 2115–2127.
289. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S, Ueshima H. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010;56: 196–202.
290. 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. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
291. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Co-operative Research Group. *JAMA* 1996;276: 1886–1892.
292. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677–684.
293. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703–713.
294. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011;29:1253–1269.
295. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
296. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
297. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225–1237.
298. 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;362:782–788.
299. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. 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;292:2217–2225.
300. 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. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1503–1510.
301. 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. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849–857.
302. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–2068.
303. Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1086–1092.
304. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877–884.
305. Wright JT Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.
306. Ruggenenti 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. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939–946.
307. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342–351.
308. Appel LJ, Wright JT Jr., Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, Cleveland WH, Charleston J, Contreras G, Faulkner ML, Gabbai FB, Gassman JJ, Hebert LA, Jamerson KA, Kopple JD, Kusek JW, Lash JP, Lea JP, Lewis JB, Lipkowitz MS, Massry SG, Miller ER, Norris K, Phillips RA, Pogue VA, Randall OS, Rostand SG, Smogorzewski MJ, Toto RD, Wang X. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918–929.
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851–860.
310. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
311. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361:1639–1650.
312. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004349.
313. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011;154:541–548.
314. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010;31:2837–2840.
315. 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;321:412–419.

316. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170–2179.
317. 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;144:884–893.
318. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Bohm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360–1369.
319. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012;30: 802–810.
320. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. 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;136:438–448.
321. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Tuomilehto J, Yodfat Y. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007;167:1884–1891.
322. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: A217.
323. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122:2142–2151.
324. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, Yusuf K, Ryden L, Liu GL, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011;124:1727–1736.
325. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, Donnan GA, Bath PM. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011;306:2137–2144.
326. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, Fagard R, Verdecchia P, Weber M, Bohm M, Williams B, Yusuf K, Teo K, Yusuf S. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:74–83.
327. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123: 2799–2810.
328. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G. Usual vs. tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525–533.
329. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907–917.
330. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108: 684–690.
331. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372: 547–553.

332. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? *J Hypertens* 2012;30:660–668.
333. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, Czuriga I, Pola KM, Ribeiro JM, Sanchez R, Trimarco B, Verdecchia P, van Mieghem W, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012;60: 1400–1406.
334. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. JAMA* 1997;278:1065–1072.
335. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:955–964.
336. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, van der Kuy PH, Nelemans PJ, Rennenberg RJ, Grobbee DE, Beltman FW, Joore MA, Brunenberg DE, Dirksen C, Thien T, de Leeuw PW. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2007;50:1019–1025.
337. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485–495.
338. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:3081–3087.
339. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233.
340. Groppelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens* 1990;8(Suppl 5):S35–40.
341. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495–499.
342. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;265:2226–2228.
343. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension* 2012;59:614–620.
344. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475–481.
345. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012;25:1–15.
346. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093–1099.
347. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590–599.
348. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380–382.
349. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;24:843–853.
350. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:3073–3080.
351. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885–888.

352. O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J* 2013;34:1034–1040.
353. Cobiac LJ, VosT, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. *Heart* 2010;96:1920–1925.
354. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987;1: 647–651.
355. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, Walsh SM, Kirk GF, Burg M, Felicetta JV, Hamilton BP, Katz LA, Perry HM Jr., Willenbring ML, Lakshman R, Hamburger RJ. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998;158: 1197–1207.
356. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659–669.
357. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–1196.
358. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aro's F, Go'mez-Gracia E, Ruiz-Gutie'rrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Mun'oz MA, Sorli JV, Mart'inez JA, Mart'inez-Gonz'alez MA; the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Eng J Med* 2013;368:1279–1290.
359. Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P Jr., Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr* 2002;132:1900–1902.
360. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, Caccia C, Johnson J, Waugh R, Sherwood A. Effects of the DASH diet al. one and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010;170:126–135.
361. Stessen M, Kuhle C, Hensrad D, Erwin PJ, MuradMH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2245–2254.
362. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press* 2007;16:347–353.
363. 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;42:878–884.
364. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083–1096.
365. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71–82.
366. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003817.
367. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term nonpharmacological weight loss interventions for adults with pre-diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005270.
368. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1047–1055.
369. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667–675.
370. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007;167:2453–2460.
371. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012;30:1277–1288.
372. Fagard RH. Physical activity, fitness, mortality. *J Hypertens* 2012;30:1310–1312.
373. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:404–411.
374. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, Wisloff U, Ingul CB, Stoylen A. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:151–160.

375. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011;58:950–958.
376. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Boerjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Björnstad HH, Cohen-Solal A, Conrads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen Ø, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005–1033.
377. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005;40: 756–764.
378. Yarlioglu M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, Ozdogru M, Kalay N, Dogan A, Ozdogru I, Oguzhan A. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit* 2010;15: 251–256.
379. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del BoA, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248–253.
380. 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;98:528–534.
381. Mancia G, Gropelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 1997;273:H1555–1560.
382. 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;5:271–274.
383. 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;37:187–193.
384. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901–911.
385. 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: 1511–1514.
386. 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;326:1406–1416.
387. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000165.
388. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006103.
389. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000031.
390. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003999.
391. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534–2544.
392. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27:1136–1151.
393. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088–2097.
394. 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;165:1410–1419.
395. 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: 1527–1535.

396. Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. *Cochrane Database Syst Rev* 2012,Nov 14,11:CD002003.doi
397. Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? *J Hypertens* 2006;24:2131–2141.
398. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. 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;113:1213–1225.
399. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55: 1314–1322.
400. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GM. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;24:1928–1932.
401. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250–254.
402. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
403. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007;25:2463–2470.
404. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, Brunner H, Laurent S. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000;101:2601–2606.
405. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26: 351–356.
406. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, Zilmer M, Eha J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122–1128.
407. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr., Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–2236.
408. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, Yilmaz MI, Ozcan O, Yaman H, Isik E, Fici F. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591–596.
409. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, Brown MJ. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012;59:934–942.
410. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
411. Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880–887.
412. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 1977;237:255–261.
413. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1978:7–56.
414. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
415. Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? *Nat Rev Cardiol* 2011;14:249–251.

416. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:590–600.
417. Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110–1117.
418. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689–694.
419. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
420. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
421. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46:386–392.
422. Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. in Black HR, Elliott WJ (eds). *Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease*. Elsevier 2012, chapt 22:204–218.
423. Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Aulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nemenin M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. 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.
424. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?: Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006;114:838–854.
425. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2010;11:627–636.
426. ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29:623–635.
427. Volpe M, Azizi M, Danser AH, Nguyen G, Ruilope LM. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *Eur Heart J* 2011;32:19–22.
428. 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; 111:1012–1018.
429. 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;49:276–284.
430. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009;25:951–959.
431. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.
432. Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, Bobillier A, Mann J, McDonagh T. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1120–1127.
433. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.
434. Gheorghide M, Boehm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumon X, Lesogor A, Maggioni AP for the ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. *JAMA* 2013;309:1125–1135.

435. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895–905.
436. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007;50:299–305.
437. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012;126:569–578.
438. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Poulter NR, Sever PS. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010;9:469–480.
439. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906–915.
440. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on inter-individual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011;42: 2860–2865.
441. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2012;30:1241–1251.
442. Zanchetti A. Wars, war games and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. *Stroke* 2011;42:2722–2724.
443. Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008;26:164–168.
444. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121–1123.
445. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669–2680.
446. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
447. Corrao G, Parodi A, Zamboni A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancia G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584–1590.
448. ALLHAT officers and co-ordinators 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;288:2981–2997.
449. SHEP Co-operative 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: 3255–3264.
450. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21: 875–886.
451. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz G, 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. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–764.
452. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16: 1823–1829.

453. Coope J,Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145–1151.
454. 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;338:1281–1285.
455. 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: 611–616.
456. Julius S, Kjeldsen SE,Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schrok A, Smith B, Zanchetti A. VALUE trial group.- Outcomes inhypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031.
457. 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.
458. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RHJr, Hansson L, Lacourcière Y, Muller J, Sleight P,Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ. CONVINCe Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–2082.
459. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, ParmleyWW. 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;290:2805–2816.
460. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom 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 the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751–1756.
461. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sylversten JO,Lanke J, de Faire U, Dalhof 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;356:359–365.
462. Mancina G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10.
463. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
464. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;54:716–723.
465. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixeddose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407.
466. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296–1310.
467. Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341–1351.
468. 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 therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102:1139–1144.
469. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297–1302.
470. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F, Handy R, Joossens JV, Lund- Johansen P, Petrie J, Tuomilehto J. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349–1354.

471. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405–412.
472. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011;342:d643.473.
473. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, Dolor RJ, Douglas PS, Mark DB, Newby LK. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010;3:135–142.
474. Blauwet LA, Hayes SN, McManus D, Redberg RF, Walsh MN. Low rate of sex-specific result reporting in cardiovascular trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:166–170.
475. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997;126:761–767.
476. 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: 1063–1068.
477. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, 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;94:483–489.
478. Atthobari J, Gansevoort RT, Visser ST, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:224–231.
479. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric* 2005;8(Suppl 3):19–27.
480. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:7–29.
481. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267–273.
482. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, Thomas S, Mann R. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579–1583.
483. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, van der Graaf Y, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787–1793.
484. Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertility and Sterility* 2007;88:310–316.
485. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1169–1174.
486. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72–78.
487. Chan 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;164:741–747.
488. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3863–3870.
489. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:e1319–e1325.
490. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012;344:e2990.doi:10.1136/bmj.
491. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221–231.
492. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed: Geneva:World Health Organization; 2004.
493. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:451–455.

494. ACOG Committee on practice bulletin - Gynecology ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006;107:1453–1472.
495. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr., Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1404–1423.
496. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, Kaaja R, Mikkola T, Palacios S, Preston R, Simon T, Stevenson J, Stramba-Badiale M. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007;28:2028–2040.
497. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:189–203.
498. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147–3197.
499. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press, August 2010.
500. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002252.
501. Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke* 2011;42:2564–2570.
502. Martin JN Jr., Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105:246–254.
503. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001;322:329–333.
504. Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:9–16.
505. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116: 402–414.
506. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
507. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156:918–930.
508. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J, McG Thom SA, Grobbee DE, Stolk RP. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52: 2027–2036.
509. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjolie AK. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394–1402.
510. Watkins PJ, Edmonds ME. Diabetic autonomic failure: Oxford: University Press; 1999.
511. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). *J Hypertens* 2012;30:2020–2030.
512. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304:61–68.

513. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007;369:1208–1219.
514. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120: 1640–1645.
515. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jégo B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:188–191.
516. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007;24:464–472.
517. 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;49:40–47.
518. Shafi T, Appel LJ, Miller ER 3rd, Klag MJ, Parekh RS. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 2008;52:1022–1029.
519. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350.
520. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
521. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Rihara, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012;30:633–646.
522. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50:417–423.
523. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007;185:67–72.
524. Mo L, He QY. [Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials]. *Zhonghua yi xue za zhi* 2007;87:1177–1180.
525. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, DeWeerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757–764.
526. Kasiakogias A, Tsoufis C, Thomopoulos C, Aragiannis D, Alchanatis M, Tousoulis D, Papademetriou V, Floras JS, Stefanadis C. Effects of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up. *J Hypertens* 2013;31:352–360.
527. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, Garcia-Rio F, Diaz de Auri J, Teran J, Mayos M, de la Pena M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2161–2168.
528. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbe F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169–2176.
529. Zanchetti A. What should be learnt about the management of obstructive sleep apnea in hypertension? *J Hypertens* 2012;30:669–670.
530. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997;277:1293–1298.

531. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kidney Int* 2012;81:293–299.
532. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS. 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;139:244–252.
533. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, Gallagher M, Roberts MA, Cass A, Neal B, Perkovic V. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373: 1009–1015.
534. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Rostand SG, Miller E, Smith W, Bakris GL. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005;165:947–953.
535. 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;110:921–927.
536. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, McQueen M, Koon T, Yusuf S. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353–1364.
537. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30–48.
538. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Iliev IP, Chiurciu C, Rubis N, Gherardi G, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Cravedi P, Bossi A, Trevisan R, Motterlini N, Remuzzi G. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens* 2011;29:207–216.
539. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA; ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375: 1173–1181.
540. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, Oparil S, Calhoun DA. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012;26: 502–506.
541. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, Redon J, Wheeler DC, Zoccali C, London GM. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010;77:273–284.
542. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurology* 2009;8:48–56.
543. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34:1699–1703.
544. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, Murray GD, Richter PS, Roine RO, Terent A, Thijs V, Berge E. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;377:741–750.
545. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood Pressure Lowering in Acute Phase of Stroke, Latest Evidence and Clinical Implication. *Ther Adv Chronic Dis* 2012;3:163–171.
546. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Kerlikowske K, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997;28:2557–2562.
547. 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: 1218–1226.

548. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1282–1289.
549. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011;58:22–28.
550. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, MaS, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurology* 2008;7:683–689.
551. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, McMahan S, Tzourio-Mazoyer N, Bousser MG, Anderson C, Mazoyer B, Tzourio C. Severe cerebral white matter hypersensitivities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke* 2009;40:2219–2221.
552. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011;123:266–273.
553. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Liu L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
554. Prospective Study Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–1096.
555. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation. *Am J Hypertens* 1999;12:665–672.
556. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrand P, Ottesen MM, Sonne B, Carlsen J. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. *Eur Heart J* 1998;4:588–594.
557. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J. Hypertens* 2008;26:1477–1486.
558. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–1183.
559. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, Mayet J, Francis DP. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009;95:56–62.

560. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–2467.
561. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31: 2369–2429.
562. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012;59: 198–204.
563. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012;30:239–252.

564. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146: 857–867.
565. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719–274.
566. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, Bousser MG, Tzourio C, Rodgers A, Neal B, Chalmers J. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2012;43:1675–1677.
567. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf 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 with atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719.
568. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403–411.
569. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
570. 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;107:2926–2931.
571. 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. 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.
572. The Active I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928–938.
573. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;120:85–91.
574. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606–1617.
575. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2012;5: 43–51.
576. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299–2307.
577. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:457–462.
578. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598–1603.
579. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;152:78–84.
580. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084–1091.
581. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Sperti G, Magni A. 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: 2807–2812.
582. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011;29:1034–1042.
583. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221:18–33.

584. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J, Ferber P, Viberti G. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008;51:1617–1623.
585. Ait Oufella H, Collin C, Bozec E, Ong KT, Laloux B, Boutouyrie P, Laurent S. Longterm reduction in aortic stiffness: a 5.3 year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens* 2010;28:2336–2340.
586. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987–992.
587. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:701–708.
588. 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;342:145–153.
589. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:66–70.
590. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769–1776.
591. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1378–1385.
592. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797–1803.
593. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008;26:2074–2084.
594. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, Mancina G. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004;17: 1135–1142.
595. Scranton RE, Lawler E, Botteman M, Chittamooru S, Gagnon D, Lew R, Harnett J, Gaziano JM. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:459–463.
596. Ma R, Yu J, Xu D, Yang L, Lin X, Zhao F, Bai F. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. *J Hypertens* 2012;30:210–216.
597. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012;98:254–261.
598. Dela Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57: 171–174.
599. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–1642.
600. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011;57:1076–1080.
601. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:171–174.
602. 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;31:712–718.
603. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151:1786–1792.
604. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:747–750.
605. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007;25:891–894.
606. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, Vaclavik T, Husar R, Kocianova E, Taborsky M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069–1075.
607. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118:42–48.

608. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, Laurent S, Menard J, Plouin PF. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012;30:1656–1664.
609. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168:1159–1164.
610. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. *Am J Cardiol* 1982;49:1561–1563.
611. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, Linseman JV, Wiens BL, Warren MS, Lindholm LH. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1423–1431.
612. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, Arterburn S, Sager P, Weber M. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010;56: 824–830.
613. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs procedures and devices for hypertension. *Lancet* 2012;380:591–600.
614. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765–773.
615. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens* 2012;6: 152–158.
616. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:270–276.
617. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–1281.
618. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911–917.
619. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903–1909.
620. Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, Böhm M, Dunlap M, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Rocha-Singh KJ, Katholi RE, Witkowski A, Kadziela J, Januszewicz A, Prejbisz A, Walton AS, Sievert H, Id D, Wunderlich N, Whitbourn R, Rump LC, Vonend O, Saleh A, Thambar S, Nanra R, Zeller T, Erglis A, Sagic D, Boskovic S, Brachmann J, Schmidt M, Wenzel UO, Bart BA, Schmieder RE, Scheinert D, Borgel J, Straley C. Long-term follow up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(13s1):E1704–E1704. doi: 10.1016/S0735-1097(12)61705-7.
621. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, Pietsch JB. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1271–1277.
622. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989;11(Suppl 1):75–89.
623. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex Control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998;31:68–72.
624. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000; 36:538–542.
625. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991;71: 659–682.
626. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77: 75–197.
627. Dumas M, Anyfanti P, Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *Hypertension* 2012;30:874–876.

628. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 901–909.
629. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940–1946.
630. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, Linz D, Schmieder R, Rump LC, Kindermann I, Sobotka PA, Krum H, Scheller B, Schlaich M, Laufs U, Böhm M. Renal haemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60: 419–424.
631. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Ruilope L, van de Borne P, Tsioufis C. ESH position paper: renal denervation: an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837–841.
632. Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R, Schobel HP. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke* 2009;40:47–51.
633. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang Y, Tang X, Zanchetti A: FEVER Study Group. Higher cardiovascular risk and impaired benefit of antihypertensive treatment in hypertensive patients requiring additional drugs on top of randomized therapy: is adding drugs always beneficial? *J Hypertens* 2012;30:2202–2212.
634. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Jia Y, Brunner HR, Zappe DH, Hua TA, McInnes GT, Schork A, Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single-agent therapy with combination therapy. *J Hypertens* 2012;30:2213–2222.
635. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009;22:1199–1204.
636. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, Litalien J, Lemetayer P. Impact of malignant arterial hypertension on the heart. *J Hypertens* 2011;29:798–802.
637. Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3266–3272.
638. Casadei B, Abuzeid H. Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? *J Hypertens* 2005;23:19–22.
639. Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K. Perioperative screening and management of hypertensive patients. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter* 2010; 11:2.
640. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population based study. *J Vasc Surg* 2006;44:955–962.
641. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–442.
642. Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002;7:275–279.
643. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–1962.
644. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr., Montori VM. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266–3281.
645. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:258–261.
646. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GA, Giulini SM, Agabiti-Rosei E, Pessina AC. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008;51:1366–1371.
647. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF Jr., Williams GH, Williams B, Ruilope LM, McInnes GT, Connell JM, MacDonald TM. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011;29:980–990.

648. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Bore'n J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF and for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
649. 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. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
650. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. 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.
651. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009;27:947–954.
652. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
653. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman J, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
654. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
655. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillese 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; 355:549–559.
656. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19:CD004816.
657. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.
658. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956–965.
659. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, Lee R, Belch JF, Wilson M, Mehta Z, Meade TW. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379: 1602–1612.
660. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
661. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O'Leary DH, Lachin JM, Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2011;60:607–613.

662. 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: 837–853.
663. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
664. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
665. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr., Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr., Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818–828.
666. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
667. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–1772.
668. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Traver F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
669. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
670. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centred approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577–1596.
671. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature Rev Endocrinol* 2012;8:495–502.
672. ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases, *Eur Heart J* 2013;doi:10.1093/eurheartj/eht108.
673. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE, Seguin R, Ruhland L. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004;328:204.
674. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3995.
675. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010;55:1346–1351.
676. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med* 2010;42:371–386.
677. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FD. Telemonitoring and selfmanagement in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:163–172.
678. Gupta AK, McGlone M, Greenway FL, Johnson WD. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. *Hypertens Res* 2010;33:905–910.
679. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:913–922.
680. 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. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.

681. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, Cerna A, Sloane P. Do physicians tell patients they have prehypertension? *J Am Board Fam Med* 2011;24:117–118.
682. Faria C, Wenzel M, Lee KW, Coderre K, Nichols J, Belletti DA. A narrative review of clinical inertia: focus on hypertension. *J Am Soc Hypert* 2009;3:267–276.
683. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:11–19.
684. Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A, Monteduro C, Galbassini G, Bonzi B, Poisa P, Belotti E, Agabiti Rosei C, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti Rosei E. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2007;49:1077–1083.
685. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Edelman JM, Dahlof B, Devereux RB. Serial assessment of the electrocardiographic strain pattern for prediction of new-onset heart failure during antihypertensive treatment: the LIFE study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:384–391.
686. 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;49:311–316.
687. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775–781.
688. 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;45:281–287.
689. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2006–2020.
690. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J* 2010;160: 701–714.
691. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Voelzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart, Catapano AL, Robertson CM, Kiechi S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Wiegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*;379:2053–2062.
692. Bots ML, Taylor AJ, Kastelein JJ, Peters SA, den Ruijter HM, Tegeler CH, Baldassarre D, Stein JH, O'Leary DH, Reinken JH, Grobbee DE. Rate of change in carotid intima-media thickness and vascular events: meta-analyses can not solve all the issues. A point of view. *J Hypertens* 2012;30:1690–1696.
693. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26:60–69.
694. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010; 213:598–603.
695. 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: 1199–1205.
696. 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: 1575–1581.
697. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives vs. subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003;21:1635–1640.
698. Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Listerri JL, Aznar J, Gonzalez-Esteban J. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevencion de Riesgo de Ictus (PREV-ICTUS) study. *Hypertension* 2007;49:799–805.

699. Kotseva K, Wood D, DeBacker G, DeBacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929–940.
700. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–189.
701. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, Zhou Q, Champion A, Legler UF, Pepine CJ. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1329–1340.
702. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347–1360.
703. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garcia-Robles R, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, Tamargo J. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004; 43:1338–1344.
704. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;26:819–824.
705. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2563–2571.
706. Gale NK, Greenfield S, Gill P, Gutridge K, Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. *BMC Family Practice* 2011;12:59.
707. Shanti M, Maribel S. *Hypertension World Health Organization*; 2003. p. 98–104.
708. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, Frohlich ED, Re RN. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011;58:804–810.
709. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610–618.
710. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598–1605.
711. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114–1117.
712. Redon J, Coca A, Lazaro P, Aguilar MD, Cabanas M, Gil N, Sanchez-Zamorano MA, Aranda P. Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. *J Hypertens* 2010;28:1770–1777.
713. Luders S, Schrader J, Schmieder RE, Smolka W, Wegscheider K, Bestehorn K. Improvement of hypertension management by structured physician education and feedback system: cluster randomized trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17: 271–279.
714. De Rivas B, Barrios V, Redon J, Calderon A. Effectiveness of an Interventional Program to Improve Blood Pressure Control in Hypertensive Patients at High Risk for Developing Heart Failure: HEROIC study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:335–344.
715. Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. *BMJ* 2007;335:542–544.
716. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296–1310.
717. Ashworth M, Medina J, Morgan M. Effect of social deprivation on blood pressure monitoring and control in England: a survey of data from the quality and outcomes framework. *BMJ* 2008;337:a2030.
718. Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, Elliott RA, Majumdar SR, Zhang F, Soumerai SB. Effect of pay for performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ* 2011; 342:d108.

719. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects of pay for performance on the quality of primary care in England. *N Engl J Med* 2009;361: 368–378.
720. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Educational and organisational interventions used to improve the management of hypertension in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2005;55:875–882.
721. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr., Ofman JJ. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002;325:925.
722. Carter BL, Bosworth HB, Green BB. The hypertension team: the role of the pharmacist, nurse and teamwork in hypertension therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:51–65.
723. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttrop MJ, Hilton L, Rhodes S, Shekelle P. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005;143:427–438.
724. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169: 1748–1755.
725. Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG, Sundaram V, Nayak S, Lewis R, Owens DK, Goldstein MK. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. *Med Care* 2006;44:646–657.
726. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005182.
727. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother* 2007;41:1770–1781.
728. Morak J, Kumpusch H, Hayn D, Modre-Osprian R, Schreier G. Design and evaluation of a telemonitoring concept based on NFC-enabled mobile phones and sensor devices. *IEEE transactions on information technology in biomedicine: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2012;16:17–23.
729. Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz LL, Wona JB, Klein LK. Inferred blood pressure control with a physician-nurse team and home BP measurement. *Mayo Clin Proc* 2005;80:31–36.
730. Stergiou G, Myers MG, Reid JL, Burnier M, Narkiewicz K, Viigimaa M, Mancia G. Setting-up a blood pressure and vascular protection clinic: requirements of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2010;28:1780–1781.
731. Shea K, Chamoff B. Telehomecare communication and self-care in chronic conditions: moving toward a shared understanding. *Worldviews on evidence-based nursing / Sigma Theta Tau International, Honor Society of Nursing* 2012;9:109–116.
732. Parati G, Omboni S, Albini F, Piantoni L, Giuliano A, Revera M, Illyes M, Mancia G. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27:198–203.
733. Neumann CL, Menne J, Rieken EM, Fischer N, Weber MH, Haller H, Schulz EG. Blood pressure telemonitoring is useful to achieve blood pressure control in inadequately treated patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2011;25: 732–738.
734. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Hypertens* 2011;24:989–998.
735. Russell M, Roe B, Beech R, Russell W. Service developments for managing people with long-term conditions using case management approaches, an example from the UK. *International J Integrated Care* 2009;9:e02.