

LINEE GUIDA SUL MANAGEMENT DEI PAZIENTI CON IPERTENSIONE ARTERIOSA

Confronto analitico delle principali raccomandazioni

a cura di Luca Vignatelli, Francesco Nonino, Anna Maria Marata, Nicola Magrini

Ce.V.E.A.S. – Centro per la valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL di Modena

Publicazione dicembre 2008 - Ricerca bibliografica aggiornata a maggio 2008

Spesso i professionisti sanitari si trovano di fronte all'esigenza di disporre rapidamente di una sintesi e di un confronto ragionato delle principali linee guida (LG) disponibili sulla scena internazionale. A questo proposito all'interno del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità si è deciso di realizzare una banca dati di sintesi e confronto delle principali LG internazionali riguardanti argomenti rilevanti. Nel triennio 2007-2009 è previsto lo sviluppo dei seguenti argomenti: diabete, ipertensione, esami pre-operatori, osteoporosi, ictus, dislipidemie, screening del cancro alla prostata, screening del cancro al polmone, broncopneumopatia cronica ostruttiva. Il progetto si è avvalso di una metodologia esplicita che prevede:

- una strategia sistematica per la ricerca delle LG
- criteri espliciti e strumenti validi per la loro classificazione e valutazione qualitativa
- una presentazione in forma tabulata per un confronto delle principali raccomandazioni.



INTRODUZIONE

Il presente documento ha come oggetto il confronto delle più recenti LG riguardanti la gestione del paziente con ipertensione arteriosa e ha lo scopo, mediante una sintesi critica delle raccomandazioni, di integrare e completare le sinossi della banca dati, individuando alcuni aspetti potenzialmente rilevanti per gli utilizzatori. In particolare, i punti principali su cui è stato svolto un confronto analitico sono: i parametri e le procedure per la diagnosi di ipertensio-

ne arteriosa, le procedure ottimali per la gestione dei pazienti con ipertensione arteriosa, gli elementi essenziali della terapia non farmacologica (stili di vita) e della terapia farmacologica, con particolare riguardo ai criteri per la scelta del farmaco in varie tipologie di pazienti (senza e con copatologie).

METODI DI REPERIMENTO E SELEZIONE DELLE LINEE GUIDA

Le LG sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura con consultazione delle principali banche dati biomediche e di LG, ed attraverso una disamina dei siti internet di agenzie sanitarie governative e società scientifiche. La selezione dei documenti è avvenuta sulla base dei seguenti criteri predefiniti: a) presenza di raccomandazioni esplicite e ben riconoscibili nel testo; b) presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche di redazione del documento: panel multidisciplinare, ricerca sistematica della letteratura, sistema di grading per la formulazione delle raccomandazioni; c) pubblicazione successiva all'anno 2002. La valutazione della qualità metodologica delle LG è stata effettuata applicando la versione italiana dello strumento AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*). Per i dettagli sui risultati della valutazione mediante lo strumento AGREE si rimanda alla specifica sezione del sito SNLG (www.snlgi-iss.it/). Il confronto delle LG è stato realizzato mediante tabelle sinottiche riguardanti sia gli aspetti metodologici sia i contenuti delle raccomandazioni, con eventuale traduzione del

testo in italiano.

Nel presente documento vengono analizzate criticamente le principali raccomandazioni riguardanti alcuni aspetti particolarmente rilevanti del management dell'ipertensione arteriosa. I contenuti delle raccomandazioni delle diverse LG su specifici argomenti sono stati sintetizzati e confrontati in tabelle sinottiche alla ricerca di concordanze e di eventuali discordanze valutate alla luce delle prove di efficacia a partire dalle quali sono state formulate le raccomandazioni. Nel fare questo non sono state considerate semplicemente le caratteristiche di validità dei singoli studi (legate ad esempio al disegno osservazionale piuttosto che sperimentale), ma si è cercato di ricostruire, ove possibile, il percorso seguito dal gruppo produttore della LG per incorporare i risultati della ricerca in raccomandazioni per la pratica clinica.



RISULTATI

Dalle 2867 voci bibliografiche reperite sono state individuate 9 LG (vedi "Metodologia" sul sito SNLG: www.snlg-iss.it). Tuttavia, essendo scopo della Banca di Linee Guida del SNLG quello di creare un confronto analitico e agevolmente consultabile sugli aspetti clinicamente più rilevanti di una patologia, si è deciso di operare una ulteriore selezione al fine di rendere praticamente realizzabile un confronto sinottico. Le 9 LG reperite sono state ordinate sulla base della validità interna, quantificata utilizzando i punteggi ottenuti con il metodo AGREE (vedi "Metodologia" sul sito del SNLG: www.snlg-iss.it), e individuando così le tre di qualità metodologica più alta:

1. **NICE** - National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 34 Hypertension: management of hypertension in adults in primary care (partial update of NICE clinical guideline 18). 2006
2. **CHEP** - Canadian Hypertension Education Program. Management and prevention of hypertension in Canada. 2003-2008
3. **VA/DoD** - Department of Veterans Administration / Department of Defense. The Management Of Hypertension In The Primary Care Setting Working Group. Va/Dod clinical practice guideline for the diagnosis and management of hypertension. 2004

A queste sono state aggiunte 2 LG che – pur essendo di qualità metodologica più bassa – sono largamente conosciute e utilizzate come LG di riferimento da parte del mondo clinico italiano, in particolare delle specialità mediche coinvolte nella gestione del paziente con ipertensione arteriosa:

4. **ESH/ESC** - The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25:1105–1187
5. **JNC VII** - National High Blood Pressure Education Program. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 04-523, 2004

CARATTERISTICHE GENERALI DELLE LINEE GUIDA SELEZIONATE

Le caratteristiche principali delle 5 LG su cui sono stati condotti i confronti analitici sono riportate qui di seguito.

CHEP (2008)

Il *Canadian Hypertension Education Program* è un programma di intervento educativo, iniziato nel 2000, il cui obiettivo è quello di migliorare il controllo ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa in Canada. Il comitato direttivo è multidisciplinare ed è costituito da società scientifiche (tra cui la *Canadian Hypertension Society* e la *Blood Pressure Canada*) e dall'agenzia sanitaria governativa canadese. I fondi sono forniti dalla stessa agenzia sanitaria ma anche da una quota ripartita egualmente tra numerose industrie farmaceutiche. Le LG CHP qui analizzate sono caratterizzate da una notevole chiarezza nella presentazione delle raccomandazioni e nella descrizione dei metodi che il gruppo produttore (formato da tutte le figure coinvolte nella gestione della ipertensione) ha seguito per formularle. È previsto un aggiornamento annuale (vedi tabella 1).

ESH/ESC (2007)

La *European Society of Hypertension* e la *European Society of Cardiology*, attraverso un comitato congiunto, producono dal 2003 LG per il trattamento dell'ipertensione arte-

riosa. Nel presente documento viene considerata l'edizione del 2007, pubblicata nei siti di entrambe le società, sulla rivista *Journal of Hypertension (Journal of Hypertension 2007; 25:1105-1187)* e - in una versione tradotta in italiano - sul Giornale Italiano di Cardiologia (*G Ital Cardiol 2007; 8:389-479*), con il sostegno ufficiale della Federazione Italiana di Cardiologia. Le due società europee sono espressione delle principali società scientifiche internazionali in campo cardiologico e dell'ipertensione arteriosa. La modalità di finanziamento delle LG non è desumibile dal testo. La metodologia della presente edizione presenta importanti limiti legati, oltre che alla scarsa varietà di figure professionali coinvolte nel gruppo produttore (esclusivamente specialistico), anche all'assenza di una esplicita strategia di revisione sistematica della letteratura, nonché alla espressione di raccomandazioni sprovviste di *grading* (vedi tabella 1).

JNC VII (2004)

La settima versione delle LG del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* è stata prodotta nell'ambito del *National High Blood Pressure Education Program* su mandato del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), istituzione sanitaria governativa degli Stati Uniti che ha il compito di guidare i programmi nazionali pubblici riguardanti le patologie cardiache, vascolari, polmonari, del sonno ed ematiche. Il *National High Blood Pressure Education Program* è finanziato interamente dal NHLBI. Il gruppo di lavoro del documento ha l'obiettivo di orientare la prevenzione e il trattamento dell'ipertensione arteriosa negli Stati Uniti secondo un approccio "evidence-based", tuttavia la metodologia della LG presenta importanti limitazioni: assenza di una esplicita strategia di revisione sistematica della letteratura, assenza di vere e proprie raccomandazioni (le informazioni riportate nelle sinossi delle banca di LG sono tratte dal testo della versione sintetica del documento), assenza di *grading* (vedi tabella 1).

JNC VII (2004)

La LG del *National Institute for Health and Clinical Excellence*, organizzazione indipen-

dente che ha il compito di fornire LG di prevenzione e trattamento nel Regno Unito, si avvale di personale e finanziamenti del Sistema Sanitario Nazionale britannico. Il documento è frutto di una prima elaborazione nel 2004 da parte del *Newcastle Guideline Development and Research Unit* (LG NICE 18), e di un successivo aggiornamento da parte del *National Collaborating Centre from Chronic Conditions* congiuntamente alla *British Hypertension Society*, pubblicato come LG NICE 34 nel 2006. Le LG sono focalizzate sulla gestione del paziente adulto con ipertensione arteriosa nell'ambito della medicina generale. Le parti riguardanti la diagnosi e la terapia non farmacologica sono immutate rispetto alla prima stesura, mentre le parti sulla terapia farmacologica sono state revisionate nel 2006. È previsto un aggiornamento nel 2010. Il livello di qualità metodologica della LG NICE supera quello di tutti gli altri documenti qui considerati (gruppo di produzione multidisciplinare, revisione sistematica della letteratura, raccomandazioni chiare e operative corredate di *grading*) (vedi tabella 1).

VA/DoD (2004)

La LG è prodotta dal *Guideline Development Working Group*, gruppo multidisciplinare costituito su mandato del *Department of Veterans Administration* e del *Department of Defense* degli Stati Uniti, ed è focalizzata sulla gestione del paziente con ipertensione arteriosa in medicina generale. La LG è prodotta seguendo una metodologia sistematica di revisione della letteratura e contiene raccomandazioni chiare e operative corredate di *grading* (vedi tabella 1).



DEFINIZIONE DI IPERTENSIONE ARTERIOSA

Quali sono i valori pressori che consentono di definire un paziente iperteso?

Tutte e 5 le LG concordano nel definire "ipertensione arteriosa" livelli di pressione sistolica (PAS) ≥ 140 mmHg e/o livelli di pressione diastolica (PAD) ≥ 90 mmHg (vedi tabella 2).

Tuttavia, mentre le LG CHEP e NICE riconoscono un'unica categoria di ipertensione arteriosa, le altre LG stabiliscono dei gradi crescenti di gravità: gradi 1 e 2 (JNC VII,

Tabella 1. Schema di *grading* delle raccomandazioni nelle LG confrontate

CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
Raccomandazioni con 4 livelli di forza di rango decrescente da A a D. Lo spettro della forza è usato solo per esprimere una esortazione. Contribuiscono al rango il disegno dello studio, la precisione e l'applicabilità dei risultati.	Nessuno schema di <i>grading</i>	Nessuno schema di <i>grading</i>	La LG, essendo parziale aggiornamento di un documento precedente, presenta 2 schemi di <i>grading</i> : il primo ha 4 livelli di forza di rango decrescente (da A a D); il secondo ha 3 livelli (da A a C). Lo spettro della forza è usato sia per esortare che per sconsigliare. Il primo schema è basato solo sul disegno di studio; al secondo contribuiscono: il disegno di studio, la qualità dello studio, la precisione dei risultati, l'applicabilità dei risultati	Raccomandazioni con 5 livelli di forza di rango decrescente (A, B, C, D, I). Lo spettro della forza va' da un livello di massima esortazione (A) ad un livello neutrale o di dissuasione (I). Contribuiscono al rango: il disegno di studio, la qualità dello studio, la direzione e l'applicabilità dei risultati.

VA/DoD) e gradi 1, 2 e 3 (ESH/ESC). Le LG ESH/ESC individuano inoltre la categoria di "ipertensione sistolica isolata" (PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg).

Sostanzialmente tutti i gruppi produttori – più o meno esplicitamente – riconoscono la arbitrarietà del limite pressorio (140/90 mmHg) oltre il quale convenzionalmente si parla di "ipertensione". Considerando che le prove scientifiche a disposizione indicano un graduale e progressivo aumento del rischio per valori crescenti di PA, 3 LG (ESH/ESC, JNC VII, VA/DoD) delle 5 analizzate definiscono esplicitamente arbitrario tale limite pressorio, tuttavia necessario per motivi pratici e per "favorire l'approccio diagnostico e terapeutico" (ESH/ESC). La LG CHP non riporta commenti sul tema, mentre la LG NICE sottolinea come il valore oltre il quale stabilire l'esistenza di ipertensione arteriosa sia oggetto di discussione.

Tutti i gruppi di autori delle LG concordano sostanzialmente nell'approccio di considerare l'ipertensione congiuntamente ad altri fattori di rischio vascolare, mediante valutazioni formali (carte di rischio) o qualitative (vedi oltre il paragrafo "Valutazione preliminare del rischio cardiovascolare"), privilegiando in questo modo aspetti prognostici legati anche ad altri fattori di rischio a cui l'ipertensione va eventualmente ad aggiungersi.

Tra le diverse LG considerate si osserva invece disaccordo nella classificazione della PA normale. In particolare, mentre le LG NICE non prevedono differenziazioni, consi-

derando come normale qualsiasi valore di PAS < 140 e di PAD < 90 , le altre 4 LG distinguono diversi livelli di normalità, talvolta denominati con terminologie ambigue, come ad esempio "PA ottimale", "PA normale" e "PA normale-elevata" (ESH/ESC, CHP).

Questa eterogeneità può essere in parte spiegata da una diversa interpretazione delle prove scientifiche che documentano l'esistenza di un rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con PA inferiore a 140/90.

Prendendo in esame le fonti di letteratura citate dalle diverse LG, 4 LG su 5 (ESH/ESC, JNC VII, NICE, VA/DoD) fanno riferimento a una metanalisi di studi osservazionali della *Prospective Studies Collaboration* (PSC 2002), e 4 LG su 5 (CHP, ESH/ESC, JNC VII e VA/DoD) includono un ulteriore gruppo di citazioni riferibili allo studio *Framingham* (Vasan 2001a, Vasan 2001b, Vasan 2002).

Tentando una sintesi dei risultati che vengono maggiormente enfatizzati dai gruppi produttori di LG, si può dire che nel primo studio (PSC 2002) viene osservata una relazione lineare diretta tra valori di PA ed eventi cardiovascolari maggiori a partire da una PAS di 115 mmHg e una PAD di 75 mmHg, mentre nel secondo gruppo di lavori (facenti parte dello studio *Framingham*) viene riportato sia un aumentato rischio di sviluppo di ipertensione che un aumentato rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con PA compresa tra 130-139/85-89 mmHg rispetto ai pazienti con PA al di sotto di 120/80 mmHg. Questi risultati non

sono in contrasto tra loro, tuttavia vengono valorizzati in modo differente dagli autori delle diverse LG.

In sostanza: i gruppi statunitensi (JNC VII e VA/Dod) valorizzano maggiormente i risultati della metanalisi di studi osservazionali della *Prospective Studies Collaboration* (PSC 2002), limitando il concetto di “PA normale” a chi presenta valori <120/80 mmHg; la LG ESH/ESC segue in linea di massima il medesimo concetto, rifiutando però la definizione di “preipertensione” adottata dalle LG sopra citate per il rischio di “generare uno stato d’ansia nel paziente in quanto espressione di potenziale malattia e quindi foriero di inutili controlli medici”; la LG NICE – pur citando in bibliografia la metanalisi di cui sopra - sottolinea come il valore oltre il quale stabilire l’esistenza di ipertensione arteriosa sia oggetto di discussione, ed estende il concetto di normalità a tutti i valori di PA < 140/90 mmHg. Il gruppo produttore della LG CHEP, infine, si pone a metà tra questi due estremi, definendo un range di valori pressori (PAS 130-139 e PAD 85-89) come “PA normale-elevata”, e considerando quindi una PA compresa tra 120-129 di PAS e 80-84 di PAD come normali.

Definizione di ipertensione: in sintesi

La definizione di ipertensione arteriosa è determinata dal confronto dei valori osservati con un livello di soglia che demarca il confine tra PA normale e patologica. Se da un lato vi è concordanza tra tutte le LG nell’identificare come patologici valori di PA > 139/89 e come normali valori di PA < 120/80, i valori intermedi vengono variabilmente considerati, con utilizzo di terminologie disomogenee e talvolta decisamente ambigue (“PA normale-elevata”, “Preipertensione”). L’analisi della bibliografia delle LG rivela che la variabilità è in gran parte attribuibile a una diversa interpretazione dei risultati delle medesime fonti bibliografiche. Se è vero che - secondo la definizione dello Institute of Medicine (1990) - le raccomandazioni delle LG hanno lo scopo di “assistere operatori sanitari e pazienti nelle decisioni sulla gestione appropriata di specifiche condizioni cliniche”, la disomogeneità terminologica osservata in questo caso può generare confusione sul significato di “salute” e di “malattia”, e sulle relative misure preventive o terapeutiche da adottare, rendendo problematica la comunicazione medico-paziente e, in particolare, rendere

Tabella 2. Confronto tra LG sulle definizioni di ipertensione arteriosa e sui relativi livelli pressori.

PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
<120	<80	PA normale	PA ottimale	PA normale	PA normale	PA normale
120-129	80-84		PA normale	Preipertensione		Preipertensione
130-139	85-89	PA normale-elevata	PA normale-elevata		Ipertensione grado 1	Ipertensione grado 1
140-159	90-99	Ipertensione	Ipertensione* grado 1	Ipertensione grado 2		
160-179	100-109		Ipertensione* grado 2			
≥ 180	≥ 110		Ipertensione* grado 3		Ipertensione grado 2	
Bibliografia delle LG		Vasan 2001b	MacMahon 1990 Mancia 2007c Pickering 1961 PSC 2002 Vasan 2001a Vasan 2001b Vasan 2002	PSC 2002 Vasan 2001b	Collins 1990 MacMahon 1990 Padwal 2001 PSC 2002	Collins 1994 PSC 2002 Vasan 2001a Vasan 2001b

* in caso di PAS≥140mmHg e PAD<90mmHg la LG ESH-ESC individua l’ulteriore categoria di “Ipertensione sistolica isolata”.

difficilmente applicabile nella pratica clinica il concetto, comunque espresso più o meno chiaramente dalle differenti LG, che l'ipertensione non possiede limiti assoluti ma va' considerata come un fattore di rischio, congiuntamente ad altri, all'interno di un profilo di rischio globale da attribuire al singolo paziente. Gli elementi essenziali per formulare la diagnosi di ipertensione arteriosa dovrebbero pertanto ricevere una denominazione omogenea e condivisa da parte dei vari panel internazionali.

Dal punto di vista della metodologia, l'esempio riportato di non concordanza delle classificazioni dei livelli di pressione arteriosa denota la necessità di una maggiore trasparenza e condivisione dei criteri di interpretazione delle prove scientifiche quando queste sono ricavate dai risultati di studi osservazionali.



PROCEDURE PER LA MISURAZIONE E LA DIAGNOSI DI IPERTENSIONE ARTERIOSA

Quali sono le procedure ottimali per la diagnosi di ipertensione arteriosa?

Tecniche di misurazione della PA in ambulatorio

Tutte e 5 le LG concordano nel raccomandare procedure standardizzate della misurazione della PA (vedi tabella 3). Mentre vi è uniformità riguardo ai dettagli dell'esecuzione durante la visita ambulatoriale, il numero di misurazioni che si raccomanda di effettuare durante la singola visita è molto variabile: 1 o 2 a seconda del primo valore (NICE); 2 (in caso di concordanza dei primi 2 valori) o 3 (in caso di discordanza) (ESH/ESC); sempre 2 (JNC VII); un numero "pari" di volte (VA/DoD); sempre 3 (CHEP). Le LG ESH/ESC e NICE raccomandano che alla prima visita la misurazione della PA venga effettuata ad entrambi gli arti superiori. Tre LG esprimono le loro raccomandazioni sulle tecniche di misurazione con un grado di forza che varia da D, cioè il più debole (CHEP, NICE), ad grado A ("beneficio netto sostanziale desunto da fonti di buona qualità") (VA/DoD).

Prendendo in esame le prove su cui si basano le raccomandazioni (vedi tabella 3), 3 LG su 5 (ESH/ESC, JNC VII, NICE) fanno riferimento a documenti di revisione, commento, consenso o ad altre LG, mentre le LG VA/DoD, citano due RCT (ALLHAT 200-

2a e SHEP 2001). In questo ultimo caso la forza con cui viene formulata la raccomandazione, spiegano gli autori, è basata su due RCT – quindi su prove di buona qualità – nei quali il metodo di misurazione della PA adottato ha permesso di osservare un importante effetto terapeutico.

Tali discordanze nei riferimenti bibliografici giustificano sia le piccole variazioni delle procedure di misurazione della PA, sia le differenze nella forza delle raccomandazioni tra diverse LG. Pur enfatizzando prove ricavate da documenti di qualità eterogenea vi è comunque tra le diverse LG una sostanziale convergenza sull'importanza di uniformare la tecnica di misurazione della PA e di non basarsi su un'unica misurazione durante la valutazione clinica del paziente.

Strumenti di misurazione della PA

Tutte le LG considerano la misurazione della PA in ambulatorio come lo strumento diagnostico principale per l'ipertensione (vedi tabella 4). Tuttavia alcune LG considerano anche altre tecniche di misurazione della PA, attribuendovi ruoli molto diversi. Le LG CHEP considerano egualmente affidabili, in alcune fasi dell'iter diagnostico, l'automisurazione domiciliare e la misurazione continua delle 24 ore. In altre LG (ESH/ESC, JNC VII e VA/DoD) l'automisurazione domiciliare ha un ruolo di monitoraggio dei valori pressori nel periodo successivo alla diagnosi, mentre la misurazione continua delle 24 ore può rivestire un ruolo diagnostico in particolari situazioni cliniche (tra cui il sospetto di ipertensione "da camice bianco"). Le LG NICE invece sconsigliano (grado C, quindi raccomandazione debole) l'utilizzo sia dell'automisurazione domiciliare che della misurazione delle 24 ore come strumenti diagnostici nell'ambito della medicina generale. A questo proposito è importante notare che le LG CHEP e VA/DoD raccomandano l'automisurazione domiciliare e la misurazione continua delle 24 ore alternative a quella ambulatoriale a differenza di quanto raccomandato nella LG NICE. Il disaccordo è spiegabile considerando la diversa considerazione che diversi gruppi produttori riservano a fonti scientifiche identiche. Riportiamo, come esempio, la valutazione data dalle LG CHEP e NICE ad un gruppo di citazioni comuni: Ohkubo 1997, Staessen 1999, Stergiou 1998, Verdecchia 2002: secondo le LG CHEP questi quattro lavori (insieme ad altri) supportano in modo convincente la raccomandazione ad utilizzare il metodo di misurazione continua

Tabella 3. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sulle tecniche di misurazione della PA in ambulatorio

Argomento	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
Tecniche di misurazione della PA in ambulatorio	Raccomandazioni di grado D Raccomandato l'utilizzo di tecniche standardizzate di misurazione, il cui dettaglio è riportato in tabella nel corpo della LG. Per la misurazione in ambulatorio: durante la singola visita raccomandate 3 misurazioni. Il valore di riferimento è la media degli ultimi 2 valori dopo scarto della prima misurazione.	Raccomandazioni senza grado di forza Raccomandato l'utilizzo di tecniche standardizzate di misurazione, il cui dettaglio è oggetto di raccomandazione. Per la misurazione in ambulatorio: durante la singola visita raccomandate 2 misurazioni in caso di concordanza di valori e 3 in caso di discordanza di valori. Alla prima visita raccomandata la misurazione della PA ad entrambi gli arti superiori, con assunzione del valore pressorio più alto come valore di riferimento.	Raccomandazioni senza grado di forza Raccomandato l'utilizzo di tecniche standardizzate di misurazione, il cui dettaglio è riportato in forma discorsiva nel corpo della LG. Per la misurazione in ambulatorio: durante la singola visita raccomandate 2 misurazioni. Raccomandata la misurazione della PA ad entrambi gli arti superiori	Raccomandazioni di grado D Raccomandato l'utilizzo di tecniche standardizzate di misurazione, il cui dettaglio è riportato in tabella nel corpo della LG. Per la misurazione in ambulatorio: durante la singola visita raccomandata 1 misurazione in caso di PA normale; in caso di valori oltre 140/90 mmHg raccomandata una seconda misurazione di conferma. Raccomandata la misurazione della PA ad entrambi gli arti superiori, con assunzione del valore pressorio più alto come valore di riferimento	Raccomandazioni di grado A Raccomandato l'utilizzo di tecniche standardizzate di misurazione, il cui dettaglio è oggetto di raccomandazione. Per la misurazione in ambulatorio: durante la singola visita raccomandato un numero pari di misurazioni con media dei valori; in caso di differenza di valori di più di 5 mmHg, raccomandate ulteriori misurazioni
Bibliografia delle LG	Non specificata	O'Brien 2001a O'Brien 2003	Canzanello 2001 Gerin 2002 JNC 6 1997 Perloff 1993 WHL 2003	Beevers 2001a Beevers 2001b BHS IV 2004 JNC VII 2004 Perloff 1993 Riva Rocci 1897 Swales 1995	ALLHAT 2002a SHEP 1991

delle 24 ore come alternativo al metodo ambulatoriale convenzionale, mentre le LG NICE giudicano questi stessi articoli (insieme ad altri) come prove “scarse e incoerenti”.

Algoritmo diagnostico per la diagnosi di ipertensione arteriosa

Nell'ambito degli algoritmi operativi proposti per la diagnosi di ipertensione arteriosa, le differenze tra diverse LG sono macroscopiche (vedi tabella 5). Innanzitutto solo 3 LG (CHEP, NICE, VA/DoD) su 5 forniscono raccomandazioni dettagliate, e anche tra esse vi sono sensibili divergenze: le LG CHEP propongono una successione di visite in numero variabile (da 1 a 8), con alternative modalità di misurazione (ambulatoriale, domiciliare, continua delle 24 ore), in funzione dell'associazione di differenti valori di PA con la eventuale presenza di sintomi o fattori di rischio cardiovascolare; le LG VA/DoD e NICE propongono invece un approccio semplificato con necessità, rispettivamente, di 1 o 2 visite successive alla prima per confermare la dia-

gnosi di ipertensione arteriosa. Queste 3 LG concordano sostanzialmente nel valutare le relative prove scientifiche, esprimendo le raccomandazioni con bassi livelli di forza, (C o D le LG CHEP; D le LG NICE) o non esprimendosi in questo senso (VA/DoD). Una LG (CHEP) giustifica la modalità raccomandata di approccio diagnostico enfatizzando i risultati di alcuni RCT (ALLHAT 2002, CAPP - Hansson 1999, VALUE - Julius 2004), di notevole numerosità campionaria, nei quali sono state osservate “differenze negli esiti secondari tra i differenti bracci di trattamento dovute a differenze di entità di riduzione della PA nelle fasi precoci”. L'accorciamento dei tempi di diagnosi ottenibile attraverso un monitoraggio più intensivo consentirebbe un trattamento precoce evitando eventi sfavorevoli precoci nei pazienti ad alto rischio.

Valutazione preliminare del rischio cardiovascolare

Tutte le LG raccomandano la valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente i-

Tabella 4. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sugli strumenti di misurazione della PA

Argomento	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
Strumenti di misurazione della PA	<p>Raccomandazioni di grado D (eccetto *)</p> <p>La misurazione della PA in ambulatorio è l'unico strumento considerato durante le prime visite per la diagnosi di ipertensione arteriosa. Nelle visite di conferma (vedi tabella successiva), in alcune categorie di pazienti, la misurazione continua delle 24 ore e l'automisurazione domiciliare sono strumenti diagnostici equivalenti alla misurazione ambulatoriale. La misurazione continua delle 24 ore e l'automisurazione domiciliare sono ritenute utili per la valutazione di eventuale ipertensione "da camice bianco" (grado B). L'automisurazione domiciliare è considerata utile per il monitoraggio dei target pressori successivamente alla diagnosi.</p>	<p>Raccomandazioni senza grado di forza</p> <p>La misurazione della PA in ambulatorio è lo strumento principale per la diagnosi di ipertensione arteriosa. La misurazione continua delle 24 ore è indicata in alcune particolari situazioni cliniche (tra cui la valutazione di eventuale ipertensione "da camice bianco"). L'automisurazione domiciliare è considerata utile per il monitoraggio dei target pressori successivamente alla diagnosi.</p>	<p>Raccomandazioni senza grado di forza</p> <p>La misurazione della PA in ambulatorio è lo strumento principale per la diagnosi di ipertensione arteriosa. La misurazione continua delle 24 ore è indicata per la valutazione di eventuale ipertensione "da camice bianco". L'automisurazione domiciliare è considerata utile per il monitoraggio dei target pressori successivamente alla diagnosi.</p>	<p>Raccomandazioni di grado D (eccetto *)</p> <p>La misurazione della PA in ambulatorio è l'unico strumento per la diagnosi di ipertensione arteriosa. La misurazione continua delle 24 ore e l'automisurazione domiciliare sono sconsigliate come strumenti diagnostici nell'ambito del medico di medicina generale* (grado C).</p>	<p>Raccomandazioni senza grado di forza</p> <p>La misurazione della PA in ambulatorio è l'unico strumento per la diagnosi di ipertensione arteriosa.</p> <p>Raccomandazioni di grado B</p> <p>La misurazione continua delle 24 ore e l'automisurazione domiciliare sono ritenute utili per la valutazione di eventuale ipertensione "da camice bianco". L'automisurazione domiciliare è considerata utile per il monitoraggio dei target pressori successivamente alla diagnosi.</p>
Bibliografia delle LG	<p>Asayama 2004 Bobrie 2004 Clement 2003 Gerin 2002 Johnson 1978 Ohkubo 1997 Ohkubo 1998a Ohkubo 2004 Rave 1999 Staessen 1999 Staessen 2004 Stergiou 998a Stergiou 2000 Suzuki 2002 Tsuji 1997 Verdecchia 2002</p>	<p>Clement 2003 Coats 1992 Dolan 2005 Fagard 1997a Fagard 1997b Fagard 2004 Fagard 2005 Hansen 2005 Imai 1996 Kikuya 2005 Mancia 1994 Mancia 1995a Mancia 1995b Mancia 1995c Mancia 1997 Mancia 2001a Mancia 2001b Mancia 2007b Ohkubo 1998a Ohkubo 1998b Parati 1985 Pickering 2006 Redon 1996 Redon 1998 Sakuma 1997a Sega 2005 Staessen 1991 Staessen 1994 Staessen 1999 Verdecchia 1990 Zarnke 1997</p>	<p>Clement 2003 Franklin 1997 Pickering 1996 Pickering 1999 Verdecchia 2000</p>	<p>Bobrie 2001 Brook 2000 Bruce 1999 Fogari 1993 Johnson 1999 Jula 1999 Khattar 1999 Liu 1999 Mallion 2001 Mancia 1995b Mancia 1997 Muesan 1996 Mulrow 2001 O'Brien 2001a O'Brien 2001b Ohkubo 1997 Palatini 1994 Palatini 1997b Pickering 1996 Sakuma 1997b Schillaci 2000 Schrader 2000 Sega 1994 Staessen 1999 Staessen 2000 Stergiou 1998a Stergiou 1998b Thijs 1998 Verdecchia 1997 Verdecchia 1998 Verdecchia 2002 Vetter 2000</p>	<p>Appel 1997 Bachmann 2002 Bobrie 2004 Boulware Ebrahim '98 Khattar 1999 Little 2002 McAlister 2001 Myers 1999 Ohkubo 1998a Staessen 1999 Staessen 2004 Stergiou 1998a Stergiou 1998b Verdecchia 1994</p>

perteso mediante la ricerca di ulteriori fattori di rischio, segni di danno d'organo, presenza conclamata di diabete mellito o di patologie cardiovascolari o renali (vedi ta-

bella 6). La convergenza di tutte le LG su questo aspetto si spiega considerando che per tutte il nucleo fondamentale di prove scientifiche è lo studio *Framingham*.

Una prima differenza tra le LG riguarda le modalità pratiche di valutazione del rischio: alcune LG consigliano un metodo semiquantitativo attraverso “carte del rischio” (ESH/ESC, NICE), mentre altre raccomandano di utilizzare solamente metodi qualitativi (CHEP, JNC VII, VA/DoD). Questi diversi orientamenti sono spiegabili considerando che gli approcci di quantificazione del rischio cardiovascolare (carte del rischio) presentano limitazioni dovute al fatto che non sempre i dati sul peso dei singoli fattori di rischio sono trasferibili in contesti etnico-geografici diversi da quello nel quale viene effettuata la valutazione del rischio (ad esempio USA rispetto a Canada ed Europa). Un'altra differenza riguarda l'utilità della valutazione del rischio: necessaria alla diagnosi di ipertensione arteriosa (CHEP), per stabilire l'inizio delle terapie con stili di vita e farmaci (ESH/ESC), utile per discutere con il paziente la prognosi e le opzioni terapeutiche (NICE), senza alcun obiettivo esplicito in altre LG (JNC VII, VA/DoD). Ulteriore variabilità si nota nella forza con cui viene raccomandata la valutazione del rischio cardiovascolare: da grado A (cioè fortemente raccomandata) (CHEP) a grado D (raccomandazione debole ricavata da opinione di esperti o estrapolata indirettamente da studi qualitativamente validi) (NICE). Queste ultime differenze trovano spiegazione nella eterogeneità delle prove citate: su

un totale di 69 voci bibliografiche solo quattro di esse sono citate da almeno due LG (Conroy 2003, D'Agostino 2001, Grover 1998, Anderson 1991b). Risulta infine curioso il fatto che anche LG caratterizzate da un processo sistematico e trasparente del reperimento e valutazione delle prove come CHEP e NICE abbiano solo 2 citazioni in comune su 41 (Conroy 2003, Grover 1998), ed esprimano rispettivamente una forza massima (A) e minima (D) nel raccomandare la valutazione del rischio cardiovascolare nell'ipertensione.

Procedure per la misurazione e la diagnosi di ipertensione: in sintesi

Tutte le LG concordano nel raccomandare la valutazione ambulatoriale, con misurazioni ripetute e tecnica uniforme, come la procedura principale per fare diagnosi di ipertensione. L'importanza attribuita a metodiche alternative alla valutazione ambulatoriale (automisurazione domiciliare e monitoraggio nell'arco delle 24 ore) varia da una LG all'altra essenzialmente a causa di una diversa importanza attribuita alle medesime fonti bibliografiche.

È invece rilevante il grado di variabilità tra diverse LG su quale percorso operativo seguire per confermare il sospetto di iperten-

Tabella 5. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sull'algoritmo per la diagnosi di ipertensione arteriosa.

Argomento	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
Algoritmo per la diagnosi di ipertensione arteriosa	Raccomandazioni di grado C o D La diagnosi di ipertensione arteriosa viene formulata in base ad un articolato algoritmo: in particolare è possibile dopo 1 o più visite (fino a 8) a seconda dell'entità dei livelli di PA, della presenza/assenza di sintomi, della presenza/assenza di danni d'organo o diabete mellito o malattia renale cronica, dell'utilizzo di differenti modalità di misurazione di PA (ambulatoriale, domiciliare, continua delle 24 ore)	Nessuna raccomandazione	Nessuna raccomandazione	Raccomandazioni di grado D La diagnosi di ipertensione viene formulata dopo 1 prima visita ed altre 2 di conferma	Raccomandazioni senza grado di forza La diagnosi di ipertensione viene formulata dopo 1 prima visita e 1 altra di conferma
Bibliografia delle LG	ALLHAT 2002 Hansson 1999 Julius 2004	Non specificata	Non specificata	Non specificata	Non specificata

Tabella 6. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sulla valutazione preliminare del rischio cardiovascolare.

Argomento	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
Algoritmo per la diagnosi di ipertensione arteriosa	Raccomandazione di grado A (eccetto*) Raccomandazione a valutare il cardiovascolare globale del paziente. Non esistendo un modello di misurazione del rischio per la popolazione canadese, ne vengono suggeriti alcuni* (grado C)	Raccomandazioni senza grado di forza Raccomandazione ad applicare la carta del rischio cardiovascolare globale (allegata alla LG), la quale classifica il paziente secondo 5 categorie di rischio (da "nella media" a "molto elevato")	Raccomandazioni senza grado di forza Raccomandazione a valutare i fattori di rischio di malattia cardiovascolare maggiore (allegato elenco), senza dettaglio sulla misurazione del rischio	Raccomandazione di grado D Raccomandazione a valutare i fattori di rischio di malattia cardiovascolare (riferimento alla carta del rischio delle Joint British Societies)	Non vi è una raccomandazione diretta alla misurazione del rischio di malattia cardiovascolare, tuttavia viene raccomandata la raccolta di varie informazioni ed esami di valutazione del rischio vascolare (allegato elenco)
Bibliografia delle LG	Anderson 1991b CHEP 2006 Conroy 2003 D'Agostino 2000 D'Agostino 2001 Deber 1996 Grover 1998 Grover 2006 Grover 2007 Kothari 2002 PSC 2002 Stevens 2001 Topol 2003	Benetos 1999 Cockcroft 1976 Conroy 2003 D'Agostino 2001 de Zeeuw 2004 Devereux 2004a Dzau 2006 ESC 2003 Evans 1971 Feringa 2006 FJTF 2007 Hallan 2004 Ibsen 2005 Kannel 1987 King 2006 Laurent 2001 Levy 1945 Mancia 2007a NCEP 2001 Olsen 2004 Olsen 2006 Palatini 1997a Palatini 2002 Palatini 2006 Verdecchia 2003 WHO 1999 WHO 2003 Willum-Hansen 2006 Yusuf 2004	Anderson 1991b NCEP 2002	Anderson 1991a Assman 1993 BCS 1998; BCS 2000 Brindle 2003 Conroy 2003 DAG 1996 Deanfield 1999 Grover 1998 Grundy 1990 Grundy 1999 Hingorani 1999 Isles 2000 Jackson 2000 James 1996 Jones 2001 Marchioli 2001 McCormack 1997 McManus 2002 Menotti 2000 Padwal 2001 Pocock 2001 Ramachandran 2000 Shaper 1986 SJTF 1998 Tunstall-Pedoe 1991 Wallis 2000a Wallis 2000b Wilson 1998 Wolf 1991	Non specificata

sione e su quale importanza dare alla valutazione del rischio cardiovascolare globale durante il processo diagnostico. Considerato che l'ipertensione, essendo un fattore di rischio e non una malattia, presuppone una diagnosi non basata su sintomi o segni "patognomonici" ma su valutazioni ripetute della PA, ci si aspetterebbe che tutte le LG raccomandassero una appropriata valutazione del rischio cardiovascolare e una procedura diagnostica da seguire. Invece si nota che non tutte le LG forniscono raccomandazioni a riguardo, e le 3 che lo fanno presentano una notevole variabilità di procedure (da 1-2 visite di conferma dopo la prima, a un articolato algoritmo che prevede fino a 8 visite successive). Anche qui, come osservato in altri capitoli del presente documento, le differenze possono essere spiegate osser-

vando la marcata eterogeneità metodologica tra i diversi gruppi di autori, evidente soprattutto nei criteri di selezione delle prove scientifiche (scarsa sovrapposizione bibliografica anche tra LG che seguono un metodo rigoroso), e nella diversa importanza e interpretazione che ad esse viene attribuita.



GESTIONE DEL PAZIENTE CON IPERTENSIONE ARTERIOSA

Quali le modalità di follow-up ottimali?

Le raccomandazioni riguardanti la gestione del paziente dopo il periodo di iniziale valutazione diagnostica sono marcatamente di-

scordanti tra le diverse LG analizzate (vedi tabella 7). I soggetti che ricadono nella fascia dei “non ipertesi” ricevono la raccomandazione di un controllo annuale da parte delle LG CHEP se appartenenti al gruppo “PA normale-elevata” (PAS 130-139 mmHG o PAD 85-89 mmHg), così come i soggetti con “Preipertensione” (PAS 120-139 mmHG o PAD 80-89 mmHg) da parte delle LG VA/DoD. Queste ultime consigliano inoltre un vero e proprio screening annuale negli adulti non ipertesi di età maggiore di 50 anni o con fattori di rischio cardiovascolare. Nel caso di pazienti ipertesi le LG CHEP e VA/DoD raccomandano un programma di controlli sovrapponibile, con

follow up di 1-2 mesi nel periodo di verifica della terapia farmacologica e di 3-6 mesi dopo raggiungimento del target pressorio. Queste due LG differiscono sul grado di forza con cui esprimono le raccomandazioni: tra C e D per le LG e B per le LG VA/DoD. Le LG ESH/ESC e NICE non specificano gli intervalli di controllo della PA durante il periodo di verifica della terapia farmacologica e raccomandano controlli di rivalutazione tra i sei mesi ed un anno. Le LG NICE esprimono tale raccomandazione con forza di grado D. Le LG JNC VII, infine, non forniscono alcuna indicazione sui tempi dei controlli durante il *follow up*.

Tabella 7. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sulle modalità di follow up

PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
<120	<80	Nessuna indicazione sul follow up	Nessuna indicazione sul follow up	Nessuna indicazione sul follow up	Nessuna indicazione sul follow up	Raccomandazioni di grado B Controllo della PA periodico; annuale se adulti di età maggiore di 50 anni o presenza di fattori di rischio cardiovascolare
120-129	80-84		Nessuna indicazione sul follow up	Nessuna indicazione sul follow up		Raccomandazione di grado B Controllo annuale
130-139	85-89	Raccomandazione di grado C Controllo annuale	Nessuna indicazione sul follow up			
≥140	≥90	Raccomandazione di grado D Controllo della PA: - ogni 2-6 mesi nei pazienti ipertesi in terapia non farmacologica (modificazione stili di vita); - ogni 1-2 mesi nei pazienti ipertesi in terapia farmacologica fino al raggiungimento del target pressorio; - ogni 3-6 mesi nei pazienti ipertesi in terapia farmacologica a target pressorio raggiunto	Raccomandazioni senza grado di forza Pazienti con profilo di rischio “basso” o ipertensione di grado 1: controllo PA ogni 6 mesi (più raramente se automisurazione domiciliare) Pazienti con profilo di rischio “elevato” o “molto elevato”: controllo PA più ravvicinato di 6 mesi In tutti i pazienti controllo di danno d'organo 1 volta all'anno	Nessuna indicazione sul follow up	Raccomandazione di grado D Controllo 1 volta all'anno della PA, supporto e discussione degli stili di vita, sintomi e farmaci	Raccomandazioni senza grado di forza Controllo entro 1 mese nei pazienti che iniziano la terapia, per valutare raggiungimento del target, aderenza alla terapia, eventi avversi Raccomandazioni di grado B Controllo del paziente ogni 3-6 mesi nei pazienti ipertesi in terapia farmacologica a target pressorio raggiunto
Bibliografia delle LG		Vasan 2001a Vasan 2001b	Atkins 2005 AUS 1989 Devereux 2004b Dickinson 2006 Port 2005 Waerber 1999	Non specificata	Non specificata	Birtwhistle 2004 Franklin 1997 Sheridan 2003 UPSTF 2003 Vasan 2001a

Gestione del paziente con ipertensione: in sintesi

Delle LG analizzate una sola raccomanda specificamente di effettuare uno screening di popolazione mediante misurazione della PA, allo scopo di diagnosticare precocemente le persone con ipertensione arteriosa.

Le LG raccomandano controlli della PA con frequenze molto variabili, da una volta all'anno a una volta ogni 1-2 mesi. Queste raccomandazioni sono quasi sempre fornite con una forza di grado debole. I motivi di questa variabilità potrebbero essere ricercati sia nell'assenza di prove scientifiche valide e di risultati univoci sulle ricadute prognostiche di diverse frequenze di follow up, sia in fattori specifici (organizzativi, gestionali, sociali) legati alla struttura del sistema sanitario di appartenenza del gruppo produttore di ciascuna LG.



TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA IPERTENSIONE ARTERIOSA

Nota sulle compelling indications

Le LG incluse (ad eccezione della LG NICE) formulano raccomandazioni specifiche rivolte ai pazienti ipertesi che presentano un pregresso infarto miocardico, scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare, diabete mellito, malattia renale cronica. Per queste situazioni cliniche (definite *compelling indications* ovvero "indicazioni obbligate", Formoso 2006) esistono forti evidenze, supportate da RCT su popolazioni specifiche, di una superiorità di alcune classi di farmaci nel ridurre le complicanze clinicamente rilevanti. Le raccomandazioni riguardanti la scelta della classe farmacologica per controllare la PA pertanto non sono conseguenza della presenza di ipertensione ma della patologia associata. La LG NICE, pur non adottando la definizione di *compelling indications*, non sconfessa tale approccio in quanto, in caso di pazienti con le copatologie citate (infarto miocardico, scompenso cardiaco, diabete mellito) rimanda chiaramente alla LG riguardante la specifica patologia.

Qual è la strategia farmacologica ottimale nei pazienti con ipertensione arteriosa senza *compelling indications*?

A quale livello di PA iniziare la terapia?

Premettendo che tutte le LG raccomandano la modificazione degli stili di vita in precedenza e/o in associazione alla terapia farmacologica (vedi tabella 8 e nota sulle modificazioni degli stili di vita), per rispondere a questa domanda si osservano due approcci: mentre le LG JNC VII e VA/DoD raccomandano di iniziare la terapia farmacologica a partire da 140/90 mmHg, le altre LG modulano invece la raccomandazione in funzione della presenza ed entità dei fattori di rischio cardiovascolare associati, pur presentando differenze sulla scelta dei livelli di PA. In particolare, le LG CHEP e NICE raccomandano (grado di forza A) l'inizio della terapia farmacologica a partire da 160/100 mmHg in assenza di fattori di rischio e a partire da 140/90 mmHg in presenza di tali fattori. Mentre le LG ESH/ESC modulano in maniera più articolata le raccomandazioni, combinando i vari livelli di PA con l'entità di altri fattori di rischio. In particolare: 1) la modificazione degli stili di vita è indicata per tutti i pazienti a partire dal livello di pressione normale-elevata (130-139/85-89 mmHg) e anche nei pazienti con pressione normale (120-129/80-84 mmHg) e qualsiasi fattore di rischio cardiovascolare associato; 2) nei pazienti con PA compresa tra 140-179 e 90-109 mmHg e con meno di 3 fattori di rischio cardiovascolare associati, viene raccomandata la terapia farmacologica solamente dopo un tentativo di modificazione degli stili di vita; 3) nei pazienti con almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare associati o con segni di danno d'organo o di sindrome metabolica, la terapia farmacologica è da considerare, anche in caso di PA normale-elevata (130-139/85-89 mmHg); 4) nei pazienti con PA superiore a 180/110 mmHg oppure in caso di PA superiore a 160/100 mmHg e presenza di 3 fattori di rischio cardiovascolare o segni di danno d'organo o di sindrome metabolica, la terapia farmacologica è da iniziare subito.

Esaminando le prove citate a supporto delle raccomandazioni, analogamente a quanto riportato nei paragrafi precedenti, si nota sia una notevole variabilità nel numero di pubblicazioni citate (da nessuna (JNC VII) a 8 (ESH/ESC)) che una differente interpretazione delle stesse. A questo proposito, si riporta l'esempio della LG ESH/ESC la quale mostra un approccio terapeutico più aggressivo, con raccomandazione ad iniziare la terapia farmacologica, una volta che le modifiche degli stili di vita non han-

Tabella 8. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sul livello di PA da considerare per iniziare la terapia in pazienti ipertesi in assenza di *compelling indications*.

PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
<120	<80		Nessuna raccomandazione	Nessuna raccomandazione		Nessuna raccomandazione
120-129	80-84	Raccomandazioni di grado da B a D Modificare gli stili di vita	Assenza di formali raccomandazioni; livelli di inizio della terapia riportati in una tabella a parte Modificare gli stili di vita in caso di fattori di rischio cardiovascolare, segni di danno d'organo, sindrome metabolica	Nessuna raccomandazione	Nessuna raccomandazione	Raccomandazioni senza grado di forza Modificare gli stili di vita
130-139	85-89		Assenza di formali raccomandazioni; livelli di inizio della terapia riportati in una tabella a parte Modificare gli stili di vita e considerare la terapia farmacologica in caso di fattori di rischio cardiovascolare, segni di danno d'organo, sindrome metabolica			
≥ 140	≥ 90	Raccomandazione di grado A (eccetto*) Iniziare la terapia farmacologica nel caso di pazienti con segni d'organo o fattori di rischio cardiovascolare * Nel caso di pazienti con segni di danno d'organo o fattori di rischio cardiovascolare e PAS compresa tra 140 e 160 mmHg (grado C)	Assenza di formali raccomandazioni; livelli di inizio della terapia riportati in una tabella a parte Iniziare la terapia farmacologica dopo tentativo di modifica degli stili di vita nel caso di pazienti senza o con 1-2 fattori di rischio cardiovascolare	Assenza di formali raccomandazioni; livelli di inizio della terapia riportati estrapolati dal livello target da raggiungere con la terapia Iniziare la terapia farmacologica	Raccomandazione di grado B Modificare gli stili di vita Raccomandazione di grado A Raccomandazione ad iniziare la terapia farmacologica nel caso di pazienti con rischio cardiovascolare ≥20% a 10 anni, o segni di danno d'organo o malattia cardiovascolare	Raccomandazioni di grado A (eccetto*) Raccomandazione ad iniziare la terapia farmacologica in caso di PAD >90 mmHg e PAS >140 mmHg* (grado B)
≥ 160	≥ 100		Iniziare la terapia farmacologica nel caso di pazienti con segni di danno d'organo, 3 o più fattori di rischio cardiovascolare, sindrome metabolica		Raccomandazione di grado A Iniziare la terapia farmacologica nel caso di pazienti senza segni di danno d'organo o fattori di rischio cardiovascolare	
≥ 180	≥ 110	Raccomandazione di grado A Iniziare la terapia farmacologica nel caso di pazienti senza segni di danno d'organo o fattori di rischio cardiovascolare	Iniziare immediatamente la terapia farmacologica in pazienti con o senza fattori di rischio cardiovascolare			
Bibliografia delle LG		MacMahon 1990 Collins 1990a Gueyffier 1997 PCG 2001 Vasan 2001b Yusuf 2000	BPLTTC 2003 Collins 1990a Collins 1994 Julius 2004 Liu 2005 MacMahon 1990 Sever 2005 Sleigh 2001 Staessen 2000a	Non specificata	MacMahon 1990 Collins 1990a	JNC VII 2004 PSC 2002 Collins 1990a Collins 1994

no sortito effetti, se la PA supera 140/90 mmHg indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio o danno d'organo, come invece richiedono le LG CHEP e NICE per tale livello di PA. In tal caso la differenza nelle raccomandazioni deriva da una differente interpretazione delle stesse evidenze, ovvero due metanalisi che dimostrano la relazione diretta tra aumento della PA e aumento del rischio cardiovascolare (Collins 1990) e l'effetto di riduzione di tale rischio attraverso la riduzione attiva della PA, indipendentemente dal tipo di farmaco antiipertensivo utilizzato (MacMahon 1990).

Note sulle modifiche degli stili di vita

Tutte le LG considerano importanti le modifiche degli stili di vita nei pazienti con ipertensione, raccomandando di associarle sempre alla terapia farmacologica e individuando modalità analoghe per implementare tali modifiche (incremento dell'attività fisica, calo ponderale, riduzione del consumo di sale, consumo moderato di alcolici, cessazione del fumo, dieta ad alto contenuto di frutta e verdure con riduzione dell'introito di grassi, soprattutto saturi, gestione dello stress).

Vi sono invece differenze tra le LG riguardo al tipo di pazienti nei quali è opportuno raccomandare la modifica degli stili di vita (vedi tabella 8): la LG CHEP applica un principio di prevenzione primaria, raccomandando le modifiche degli stili di vita anche nei soggetti non ipertesi (<120/80 mmHg), le LG NICE e JNC VII invece le raccomandano solo nei pazienti ipertesi (>140/90 mmHg), mentre le LG ESH/ESC e VA/DoD le raccomandano a partire dal superamento dei livelli di 120/80 mmHg di PA, con maggiore enfasi per i soggetti con fattori di rischio cardiovascolare.

Con quale farmaco iniziare la terapia dell'ipertensione arteriosa? (vedi tabella 9)

I diuretici tiazidici vengono raccomandati come farmaci di prima scelta per la maggior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa da parte di due LG (JNC VII, VA/DoD), con forza di grado A in una di esse (VA/DoD).

La LG NICE invece raccomanda, come farmaci di prima scelta in pazienti di età > 55 anni e in pazienti di etnia nera di qualsiasi età, indifferentemente sia i diuretici tiazidici che i calcio antagonisti (grado A), mentre, nel caso di soggetti non neri di età <55 anni, vengono raccomandati gli ACE inibi-

tori, con i sartani in subordine in caso di intolleranza agli ACE inibitori (grado A).

Le LG CHEP e ESH/ESC, infine, non raccomandano alcuna preferenza tra diuretici tiazidici, calcio antagonisti, beta bloccanti (da riservare a pazienti di età < 60 anni, secondo le LG CHEP), ACE inibitori e sartani; la LG CHEP distingue tuttavia la forza di raccomandazione dei diuretici tiazidici (grado A) rispetto a quello delle altre classi (grado B).

Nessuna LG raccomanda una scelta di singole molecole all'interno della stessa classe di farmaci, tuttavia la LG NICE raccomanda l'utilizzo di farmaci con una sola assunzione giornaliera (grado A) e farmaci con brevetto scaduto (grado D).

Tutte le LG (eccetto le NICE) concordano nell'indicare come preferibile l'inizio della terapia con la combinazione di due farmaci in caso di livelli pressori elevati (in genere PA >160/100 mmHg).

Considerando le prove scientifiche da cui sono ricavate le raccomandazioni, osserviamo due tipi di approcci: le LG ESH/ESC, JNC VII e VA/DoD e CHEP considerano sia RCT singoli che metanalisi pubblicate su riviste *peer-reviewed*, mentre la LG NICE effettua una propria revisione sistematica con metanalisi, selezionando solo RCT con confronti "testa a testa" delle principali classi di farmaci.

Per quanto su un totale di 112 voci bibliografiche vi siano solo due RCT citati contemporaneamente da tutte le LG (ALLHAT 2002a, Hansson 1999b), la discrepanza nei riferimenti bibliografici è solo apparente, in quanto tutte le LG hanno in comune la gran parte degli studi disponibili sull'argomento, che vengono citati direttamente o indirettamente attraverso le metanalisi (ad es. Psaty 2003 e Staessen 2003). Si può affermare quindi che la differenza nel tipo di raccomandazione deriva non tanto da una disomogeneità nei criteri di selezione delle prove, quanto dalla differente interpretazione dei risultati.

A tal proposito è importante sottolineare quanto segue. L'analisi operata dalle LG JNC VII e VA/DoD è di tipo qualitativo e si basa essenzialmente sui risultati di una metanalisi (Psaty 2003) i cui autori, enfatizzando i risultati dello studio ALLHAT (ALLHAT 2002a), asseriscono chiaramente che "i diuretici a basso dosaggio sono il trattamento di inizio più efficace per la prevenzione della malattia cardiovascolare e della mortalità". Diversamente, le LG CHEP e ESH/ESC considerano con maggiore en-

fasi l'evidenza di un effetto generico della riduzione di esiti clinicamente rilevanti ottenuto con l'abbassamento della PA citando un'altra metanalisi di RCT (Staessen 2003) che confronta, testa a testa, le vecchie classi di farmaci contro le nuove, osservando una equivalenza di efficacia sugli esiti cardiovascolari e rilevando, attraverso una procedura di meta-regressione, che l'apparente effetto di classe dei sartani di una relativa maggiore prevenzione di ictus è spiegabile con un effetto di riduzione della PAS.

La metanalisi di RCT del NICE (NICE 2006), includendo anche studi pubblicati successivamente al lavoro di Staessen (2003), giunge invece a risultati differenti. In particolare, il NICE conclude per una superiorità dei diuretici tiazidici e dei calcio antagonisti rispetto alle altre classi di antiipertensivi nei pazienti di età >55 anni e nei pazienti di etnia nera indipendentemente dall'età, con una sola distinzione riguardo al rischio di scompenso cardiaco e di diabete mellito (più basso il primo per i tiazidici e più basso il secondo per i calcio antagonisti). Viene inoltre osservata una migliore efficacia degli ACE inibitori nei pazienti di età <55 anni non neri, ed un minimo maggior rischio di mortalità nei pazienti che fanno uso di beta-bloccanti al confronto con calcio antagonisti e sartani.

Quale livello di PA raggiungere in corso di terapia?

Tutte le LG concordano nel raccomandare un livello di PAS <140 mmHg e di PAD <90 mmHg come obiettivi da perseguire con la terapia farmacologica (tabella 10).

Pur in presenza di disomogeneità nel numero e nella qualità delle prove citate, si osserva in quasi tutte le LG la citazione dello studio HOT (Hansson 1998) nel quale non sono state osservate differenze sui principali esiti clinici tra i gruppi di pazienti randomizzati a tre differenti livelli target di PAD (<=90, <= 85, <=80 mmHg).

Come proseguire la terapia farmacologica in caso di non raggiungimento dei livelli target?

Le LG non concordano sulle modalità di combinazione di farmaci di classi differenti in caso di mancato raggiungimento dei target di PA in monoterapia, pur mostrando una concordanza sul principio generale che spesso è necessaria una biterapia per ottenerli (vedi tabella 11).

Le LG JNC VII e VA/DoD raccomandano qualsiasi farmaco in associazione al diuretico tiazidico. La LG NICE, mantenendo la logica sopra descritta relativamente allo schema di inizio terapia, raccomanda le associazioni tiazidici e ACE inibitori o calcioantagonisti e ACE inibitori. Le LG CHEP ed ESH/ESC affermano che qualsiasi associazione tra classi è possibile, tuttavia la LG CHEP raccomanda con un maggiore grado di forza le associazioni di calcioantagonisti diidropiridinici con diuretici o con ACE inibitori.

Tra LG CHEP e NICE si osserva inoltre una differenza nelle raccomandazioni relative ad associazioni sconsigliate: l'associazione calcioantagonisti non-diidropiridinici con betabloccanti va considerata con cautela solo per la prima LG (senza spiegazione del motivo), mentre l'associazione di diuretici con betabloccanti viene sconsigliata per il maggior rischio di sviluppo di diabete solo nella LG NICE.

Rispecchiando l'eterogeneità ora descritta, le prove scientifiche adottate come base per le raccomandazioni differiscono totalmente tra le 5 LG, probabilmente perché, scarseggiando studi che testano contemporaneamente differenti associazioni di farmaci (vedi ad esempio Dahlof 2005), le prove disponibili per eventuali confronti sono nella maggioranza dei casi indirette, e quindi soggette a svariate interpretazioni da parte degli autori delle LG

Qual è la strategia terapeutica farmacologica ottimale nei pazienti con ipertensione arteriosa in presenza di *compelling indications*?

La suddivisione dei pazienti ipertensi in due gruppi in funzione della presenza di *compelling indications* è adottata da tutte le LG considerate, ad esclusione della LG NICE (vedi nota sulle *compelling indications* all'inizio del capitolo). I paragrafi successivi fanno pertanto riferimento solamente ai contenuti delle prime 4 LG citate (CHEP, ESH/ESC, JNC VII, VA/DoD).

Pazienti con pregresso infarto miocardico

Indipendentemente dalla presenza di ipertensione arteriosa, tutte le LG concordano nel raccomandare ACE inibitori e betabloccanti in quanto associati ad un miglioramento della prognosi non correlato con la riduzione della PA (vedi tabella 12). La LG ESH/ESC considerano equivalenti sartani e ACE inibitori, mentre la LG CHEP racco-

Tabella 9. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sul farmaco di prima scelta per l'inizio della terapia in pazienti ipertesi in assenza di *compelling indications*.

Argomento	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
Farmaco di prima scelta	<p>Raccomandazioni di grado B (eccetto*) Iniziare il trattamento, senza specificazione di preferenza, con uno dei seguenti farmaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretici tiazidici* (grado A) - betabloccanti, in pazienti di età < di 60 anni (sconsigliato con grado A nei pazienti di età > di 60 anni) - ACE inibitori, in pazienti di etnia non nera (sconsigliato con grado A in pazienti di etnia nera) - calcioantagonisti a lunga durata d'azione - sartani <p>Raccomandazione di grado C Iniziare la terapia con la combinazione di 2 farmaci in caso di PAS >20 mmHg e PAD >10 mmHg oltre il target</p>	<p>Raccomandazioni senza grado di forza Iniziare il trattamento, senza specificazione di preferenza, con uno dei seguenti farmaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretici - betabloccanti (sconsigliato se sindrome metabolica o alto rischio di diabete) - ACE inibitori - calcioantagonisti - sartani <p>In caso di ipertensione di grado 2 o 3 o in caso di o di rischio cardiovascolare totale elevato o molto elevato, indicato iniziare la terapia con l'associazione di due farmaci</p>	<p>Raccomandazioni senza grado di forza La misurazione della PA in ambulatorio è lo strumento principale per la diagnosi di ipertensione arteriosa. La misurazione continua delle 24 ore è indicata per la valutazione di eventuale ipertensione "da camice bianco". L'automisurazione domiciliare è considerata utile per il monitoraggio dei target pressori successivamente alla diagnosi.</p>	<p>Raccomandazione di grado A Nel caso di soggetti di età >55 anni ed in caso di pazienti di etnia nera di qualsiasi età, iniziare il trattamento con uno dei seguenti farmaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretici tiazidici - calcioantagonisti <p>Raccomandazione di grado C Nel caso di soggetti di età <55 anni iniziare il trattamento con ACE inibitori, o con sartani in caso di intolleranza all'ACE inibitore. Utilizzare farmaci con un sola assunzione giornaliera (grado A) e farmaci con brevetto scaduto (grado D)</p>	<p>Raccomandazioni di grado A Iniziare il trattamento con diuretici tiazidici. Altre possibilità, senza preferenza, sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - betabloccanti - ACE inibitori - calcioantagonisti - sartani <p>Raccomandazione senza grado di forza In caso di ipertensione di grado 2, suggerito iniziare la terapia con la combinazione di 2 farmaci</p>
Bibliografia delle LG	<p>ALLHAT 2000 / 2002a BPLTTC 2000 Exner 2001 Hansson 1999a /1999b Hansson 2000a Lindholm 2002a Messerli 1998 Pahor 2000 Psaty 2003 Staessen 1997 / 2003 Wright 2000</p>	<p>Riferimento alla LG ESH/ESC 2003 che cita: Agabiti Rosei 1997/ 2000 Agodoa 2001 ALLHAT 2000 / 2002a Black 2003 Borhani 1996 BPLTTC 2000 Brown 2000 Collins 1990a / 1994 Cuspidi 2002 Dahlof 2002a / 2002b Devereux Devereux 2001 Estacio 2000 Gosse 2000 Gueyffier 1997 Hansson 1999a / 1999b Hansson 2000a Jafar 2001 Jennings 1997 Levy 1994 Lewis 2001 Lindholm 2002a/ 2002b Lithell 2003 Lonn 2001 MacMahon 2000 Malmqvist 2001 Mathew 2001 Muiesan 1995 NICSEH 1999 Parving 2001b Perlini 2001 Pitt 2001 Schmieder 1998 Simon 2001 Staessen 2000a/ 2003 Terpstra 2001 Thijss 1992 Thurmann 1998 UKPDS 1998 Verdecchia 1998b Wing 2003 Wright 2002a Zanchetti 2001 / 2002a Zanchetti 2003a</p>	<p>ALLHAT 2002a Black 2003 Brenner 2001 Brown 2000 Chalmers 1996 Collins 1990b Cutler 1989 Dahlof 2002a EUROPA 2003 Flack 1996 Franse 2000 Grimm 1997 Hansson 1999a/ 1999b Hansson 2000a HOPE 2000 Lakshman 1999 Materson 1990 / 1993 Moser 1998 Neal 2000 Papademetriou 1988 PROGRESS 2001 Psaty 1997/ 2002 /2003 Siscovick 1994 Staessen 1997 Wing 2003</p>	<p>Agabiti Rosei 1997 ALLHAT 2000 / 2002a ALLHAT 2002b Amery 1991 Borhani 1996 Brown 2000 / 2001 Celis 1996 Dahlöf 1993 / 2002a Dahlof 2005 Devereux 2004b Franklin 2005 Hansson 1999b / 2000b Hulley 1989 Julius 2004 Kuwajima 2001 Lindholm 2000 / 2002a Lindholm 2002b MRC 1985 / 1992 Pepine 2003 Perry 1986 / 1989 / 2000 Reims 2004 SHEP 1988 / 1991 Staessen 1997 Vaccarino 2001 Wachtell 2005a / 2005b Wilhelmsen 1987 Wing 2003 Yui 2004a / 2004b Zanchetti 1998 / 2002a Zanchetti 2004</p>	<p>ALLHAT 2000 / 2002a Black 2003 BPLTTC 2000 / 2003 Brown 2000 Coope 1993 Dahlof 2002a Hansson 1999a / 1999b Hansson 2000a HDFP 1979 Materson 1993 MRC 1985 / 1992 Nelson 2003 Opie 2002 Pahor 2000 Pepine 2003 PROGRESS 2001 Psaty 2003 SHEP 1991 Staessen 1997 / 2003 Wilhelmsen 1987 Wright 2002a</p>

Tabella 10. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sul livello target di PA in corso di terapia in pazienti ipertesi in assenza di *compelling indications*.

Argomento	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
Livello target di PA in terapia	Raccomandazioni di grado A (eccetto*) Raggiungere un livello di PAD <90 mmHg ed un livello di PAS <140 mmHg* (grado C)	Raccomandazioni senza grado di forza Raggiungere un livello di PAD <90 mmHg ed un livello di PAS <140 mmHg	Raccomandazioni senza grado di forza Raggiungere un livello di PAD <90 mmHg ed un livello di PAS <140 mmHg	Raccomandazioni di grado C Raggiungere un livello di PAD <90 mmHg ed un livello di PAS <140 mmHg	Raccomandazioni di grado A (eccetto*) Raggiungere un livello di PAD <90 mmHg ed un livello di PAS <140 mmHg* (grado B)
Bibliografia delle LG	Riferimento a versioni della LG precedenti al 2003	Hansson 1998 Liu 2005 MacMahon 1990 Pepine 2006 PSC 2002 Weber 2004	Hansson 1998	ALLHAT 2002a Black 2003 Borhani 1996 BPLTTC 2003 Brown 2000 Coope 1993 Dahlof 1993 Dahlof 2002a Hansson 1998 / 1999a Hansson 1999b / 2000a IPPPSH 1985 Lithell 2003 MRC 1985 / 1992 Nelson 2003 Perry 1986 PSC 2002 SHEP 1991 Staessen 1997 Wikstrand 1988 Wilhelmsen 1987 Zanchetti 1998 / 2002a	ALLHAT 2002a Black 2003 Dahlof 2002a Hansson 1998 HDFP 1979 SHEP 1991 Staessen 1997 Weber 2004

Tabella 11. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG su come proseguire la terapia in caso di non raggiungimento dei livelli target.

Argomento	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	NICE	VA/DoD
Strategia terapeutica in caso di non raggiungimento del target dopo il primo farmaco	Raccomandazioni di vario grado B (eccetto*) Aggiungere un secondo farmaco in caso di mancato raggiungimento del target di PA. Le combinazioni raccomandate sono: - diuretico tiazidico + calcioantagonista diidropiridinico - calcioantagonista diidropiridinico + ACE inibitore * (grado C) - qualsiasi combinazione * (grado D), eccetto calcioantagonista non-diidropiridinico + betabloccante da considerare con cautela * (grado D)	Raccomandazioni senza grado di forza Aggiungere un secondo farmaco in caso di mancato raggiungimento del target di PA. Nei casi di ipertensione di grado 2 o 3 è consigliata la biterapia come strategia di inizio. Non viene raccomandata alcuna combinazione particolare di classi di farmaci. Raccomandazione ad usare associazioni fisse tra 2 farmaci per aumentare l'adesione alla terapia.	Raccomandazioni senza grado di forza Ottimizzare il dosaggio ed eventualmente aggiungere un secondo farmaco in caso di mancato raggiungimento del target di PA. Nei casi di ipertensione di grado 2 è consigliata la biterapia come strategia di inizio. Non viene raccomandata alcuna combinazione particolare di classi di farmaci ove però il diuretico tiazidico vada sempre considerato.	Raccomandazioni di grado B (eccetto*) Aggiungere un secondo farmaco in caso di mancato raggiungimento del target di PA. Le combinazioni raccomandate sono: - diuretico tiazidico + ACE inibitore - calcioantagonista + ACE inibitore In caso di triterapia consigliata la combinazione - diuretico tiazidico + ACE inibitore + calcioantagonista. Il sartano sostituisce l'ACE inibitore in caso di intolleranza a quest'ultimo. La combinazione diuretico + betabloccante è sconsigliata* (grado C) per il maggior rischio di sviluppo di diabete	Raccomandazioni di grado A (eccetto*) Raggiungere un livello di PAD <90 mmHg ed un livello di PAS <140 mmHg* (grado B)
Bibliografia delle LG	Dickerson 1999 de Leeuw 1997	Andersen 2005 Bangalore 2006 Conn 1965 Dahlof 2005 ESH/ESC 2003 Ferrari 2002 Giannattasio 2002 Hansson 1998 Helderman 1983 Hoes 1995 Julius 2004 McMurray 2003b Nakao 2003 Waeber 1999	Law 2003 Sica 2002	Iskedjian 2002 Vedi inoltre testo e tabella 9 corrispondente alla LG NICE	ALLHAT 2002a JNC VII 2004 Materson 1996

manda i primi solo in caso di intolleranza ai secondi. Le LG ESH/ESC e CHEP raccomandano in questi pazienti il mantenimento di un target pressorio (<130/80 mmHg per le prime, <140/90 mmHg per le seconde).

Pazienti con scompenso cardiaco

Tutte le LG concordano nel raccomandare ACE inibitori, betabloccanti, diuretici tiazidici e antialdosteronici in questa categoria di pazienti. Le LG CHEP e VA/DoD descrivono in dettaglio il loro impiego in funzione delle modificazioni del quadro clinico (*vedi tabella 13*), al contrario delle LG ESH/ESC e JNC VII che non specificano se le diverse classi sono da utilizzare in maniera alternativa o complementare. Analogamente al caso dei pazienti con pregresso infarto miocardico, le LG ESH/ESC e JNC VII considerano equivalenti i sartani in sostituzione ad ACE inibitori, mentre le LG CHEP e VA/DoD raccomandano i primi solo in caso di intolleranza ai secondi.

Pazienti con pregressa malattia cerebrovascolare

Due LG (CHEP e JNC VII) concordano nel raccomandare diuretici tiazidici e ACE inibitori come classi di farmaci alternative in questa categoria di pazienti. Le LG VA/DoD raccomandano i diuretici tiazidici come prima scelta e gli ACE inibitori come eventuale aggiunta; le LG ESH/ESC invece non e-

sprimono alcuna preferenza (*vedi tabella 14*). Non vi è consenso tra LG su quali valori pressori prendere come riferimento per iniziare una terapia farmacologica nei pazienti con pregresso ictus. In alcune LG (ESH/ESC e VA/DoD) viene raccomandato di iniziare una terapia indipendentemente dal livello pressorio, mentre in altre LG la soglia per raccomandare un trattamento farmacologico della ipertensione in questi pazienti viene individuata in valori >140/90 mmHg (CHEP).

Pazienti con diabete mellito

In questa categoria di pazienti (*vedi tabella 15*) si osserva ampio disaccordo tra le LG. Per quanto riguarda il livello di PA per l'inizio della terapia, le LG CHEP e JNC VII raccomandano la soglia $\geq 130/80$ mmHg, le LG ESH/ESC $\geq 130/85$ mmHg e le LG VA/DoD $\geq 140/90$ mmHg. Riguardo ai farmaci di prima scelta, due LG (CHEP e JNC VII) considerano equivalenti tutte le cinque principali classi (diuretici tiazidici, betabloccanti, ACE inibitori, sartani, calcioantagonisti), le LG ESH/ESC raccomandano come equivalenti gli ACE inibitori e sartani, ed infine le LG VA/DoD raccomandano come equivalenti i diuretici tiazidici e ACE inibitori. Tutte le LG concordano nel raccomandare un target pressorio <130/80 mmHg, con la sola piccola differenza di VA/DoD che consiglia <140/80 mmHg.

Tabella 12. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sulla terapia farmacologica in caso di pregresso infarto miocardico.

Compelling Indication	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	VA/DoD
Pregresso infarto miocardico	Raccomandazione di grado A	Raccomandazioni senza grado di forza	Raccomandazioni senza grado di forza	Raccomandazioni senza grado di forza
Inizio terapia	per tutti i livelli di PA	per tutti i livelli di PA	per tutti i livelli di PA	per tutti i livelli di PA
Farmaco/i di prima scelta	- betabloccanti - ACE inibitori (in caso di intolleranza usare i sartani)	- betabloccanti - ACE inibitori - sartani	- betabloccanti - ACE inibitori - antagonisti dell'aldosterone	- betabloccanti - ACE inibitori
Livello target di PA in terapia	PAS <140 mmHg e PAD <90 mmHg	PAS <130 mmHg e PAD <80 mmHg	non specificato	non specificato
Bibliografia delle LG	Riferimento a versioni della LG precedenti al 2003	ALLHAT 2002a; Dahlof 2005 Dickstein 2002; EUROPA 2003 Freemantle 1999; Lee 2004 Lubsen 2005; Nissen 2004 PEACE 2004; Pepine 2006 Pfeffer 2003b Poole- Wilson 2004 PROGRESS 2001 Schrier 2002; Shekelle 2003 THOPESI 2000	BHAT 1982 CAPRICORN 2001 Gibbons 2003 Pfeffer 1992 Pitt 2003	Non specificata

Pazienti con malattia renale cronica

In questa categoria di pazienti, tutte le LG raccomandano gli ACE inibitori come farmaco di prima scelta (*vedi tabella 16*); la classe dei sartani è considerata come equi-

valente da parte delle LG CHEP, ESH/ESC, JNC VII e come alternativa in caso di intolleranza agli ACE inibitori da parte delle LG VA/DoD. Tre LG (CHEP, ESH/ESC, JNC VII) concordano nel raccomandare un target

Tabella 13. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sulla terapia farmacologica in caso di scompenso cardiaco.

Compelling Indication	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	VA/DoD
Scompenso cardiaco	Raccomandazione di grado A o B	Raccomandazioni senza grado di forza	Raccomandazioni senza grado di forza	Raccomandazione di grado A o B
Inizio terapia	per tutti i livelli di PA	per tutti i livelli di PA	per tutti i livelli di PA	per tutti i livelli di PA
Farmaco/i di prima scelta	- ACE inibitori per tutti i pazienti (in caso di intolleranza usare i sartani) - betabloccanti in tutti i pazienti - diuretici tiazidici al bisogno - antialdosteronici in pazienti con scompenso severo	- diuretici tiazidici - betabloccanti - ACE inibitori - sartani - antialdosteronici	- diuretici tiazidici - betabloccanti - ACE inibitori - sartani - antialdosteronici	- diuretici tiazidici in pazienti con segni di sovraccarico di fluidi - ACE inibitori per tutti i pazienti (in caso di intolleranza usare i sartani) - betabloccanti in tutti i pazienti stabili - antialdosteronici in pazienti con scompenso severo
Livello target di PA in terapia	non specificato	non specificato	non specificato	non specificato
Bibliografia delle LG	Cohn 2001; Flather 2000 Granger 2003; Lee 2004 McMurray 2003b Pfeffer 2003b; Yusuf 2003	Yusuf 2003	AIRE 1993; CIBIS 1994 Cohn 2001; Hunt 2001 Kober 1995 McMurray 2003a Packer 2001b; Pitt 1999 SOLVD 1991; Tepper 1999	CDMRG 1988; CIBIS-II 1999 Cohn 1991 CONSENSUS 1987 Garg 1995; Granger 2003 Hunt 2001; Leizorovicz 2002 McMurray 2003a MERIT-HF 1999 Packer 1996a / 1996b Packer 2001a / 2001b Packer 2002; Pfeffer 2003a Pitt 1999; Shibata 2001 SOLVD 1991

Tabella 14. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sulla terapia farmacologica in caso di peggiorata malattia cerebrovascolare.

Compelling Indication	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	VA/DoD
Peggiorata malattia cerebrovascolare	Raccomandazioni con vario grado di forza	Raccomandazioni senza grado di forza	Raccomandazioni senza grado di forza	Raccomandazione di grado A
Inizio terapia	per tutti i livelli di PA (grado A)	per tutti i livelli di PA	per tutti i livelli di PA	per tutti i livelli di PA
Farmaco/i di prima scelta	- ACE inibitori - diuretici tiazidici (grado B)	qualsiasi farmaco dotato di efficacia antiipertensiva	- diuretici tiazidici - ACE inibitori	diuretici tiazidici con eventuale aggiunta di ACE inibitori
Livello target di PA in terapia	PAS <140 mmHg e PAD <90 mmHg (grado C)	PAS <130 mmHg e PAD <80 mmHg	non specificato	non specificato
Bibliografia delle LG	Ahmed 2000; Arima 2006 Bosch 2002; Collins 1990a Forette 1998; Gueyffier 1997 Julius 2004; MacMahon 1990 PROGRESS 2001 Schrader 1998 Schrader 2003 / 2005 Straus 2002; Tzourio 2003	Arima 2006; Bosch 2002 COSSACS 2005 EUROPA 2003; Nissen 2004 PATS 1995; Potter 2005 PROGRESS 2001 Schrader 2003; Schrader 2005 Schrier 2002; THOPESI 2000 Trenkwalder 2005	PROGRESS 2001	ALLHAT 2002a BPLTTC 2003; Collins 1994 PATS 1995 PROGRESS 2001 Psaty 2003

pressorio <130/80 mmHg, ove le LG VA/DoD raccomandano un target superiore (<140/90 mmHg). Infine le LG ESH/ESC e VA/DoD raccomandano di perseguire target inferiori in caso di proteinuria >1 gr/die.

Pazienti con compelling indications: analisi delle evidenze

Riguardo alle prove di letteratura citate dalle 4 LG confrontate si osserva una rilevante disomogeneità, sia per quanto concerne il differente numero che la diversità di articoli citati. Per quanto concerne l'infarto miocardico pregresso, lo scompenso cardiaco e la malattia renale cronica, le raccomandazioni sono tendenzialmente concordanti in tutte le LG, mentre si nota

una marcata discordanza tra quanto raccomandato da parte delle diverse LG in pazienti con pregressa malattia cerebrovascolare e diabete mellito. La discordanza più evidente in questo senso si osserva tra le raccomandazioni della LG ESH/ESC e quelle delle altre LG. Nei pazienti con storia di malattia cerebrovascolare la LG ESH/ESC non raccomanda alcuna classe specifica di farmaci, mentre le altre LG raccomandano, con grado di forza elevato nel caso di CHEP e VA/DoD, l'utilizzo di tiazidici e ACE inibitori. Nei pazienti con diabete mellito la LG ESH/ESC raccomanda come farmaci di prima scelta esclusivamente ACE inibitori e sartani, laddove nelle altre LG vengono raccomandati, sempre con grado

Tabella 15. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sulla terapia farmacologica in caso di pregresso diabete mellito.

Compelling Indication	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	VA/DoD
Diabete mellito	Raccomandazioni con vario grado di forza	Raccomandazioni senza grado di forza	Raccomandazioni senza grado di forza	Raccomandazioni con vario grado di forza
Inizio terapia	PAS >=130 mmHg o PAD >=80 mmHg	PAS >=130 mmHg o PAD >=85 mmHg	PAS >=130 mmHg o PAD >=80 mmHg	PAS >=140 mmHg o PAD >=90 mmHg
Farmacolo/i di prima scelta	- diuretici - tiazidici - betabloccanti - ACE inibitori - sartani - calcioantagonisti diidropiridinici (tutti grado A o B a seconda dall'età del paziente, presenza/assenza di ipertrofia ventricolare sinistra e di malattia renale cronica)	- ACE inibitori - sartani	- diuretici - tiazidici - betabloccanti - ACE inibitori - sartani - calcioantagonisti	- diuretici tiazidici (grado A) - ACE inibitore (in caso di intolleranza a questi ultimi usare i sartani) (grado A)
Livello target di PA in terapia	PAS <130 mmHg (grado C) e PAD <80 mmHg (grado A)	PAS <130 mmHg e PAD <80 mmHg	PAS <130 mmHg e PAD <80 mmHg	PAS <140 mmHg e PAD <80 mmHg (grado C) PAS <125 mmHg e PAD <75 mmHg se proteinuria >1 gr/die (grado C)
Bibliografia delle LG	Adler 2000; ALLHAT 2002a Curb 1996; Hansson 1999a Lindholm 2002a Tuomilehto 1999 UKPDS 33 1998 UKPDS 38 1998	ACEDNTG 2001; Adler 2000 Arima 2006 / 2005 BPLTTC 2005; Estacio 2000 EUROPA 2003 Freemantle 1999 Hansson 1998 Lewis 1993; Lubsen 2005 Mancia 2005 Mogensen 1982 Nissen 2004; Parving 2001a PEACE 2004; Pepine 2003 Poole-Wilson 2004 PROGRESS 2001 Ruggenenti 2004 Schrier 2002; Shekelle 2003 THOPESI 2000 UKPDS 38 1998 UKPDS 39 1998 Zanchetti 2003b	ADA 2003; ALLHAT 2002a K/DOQI 2002 UKPDS 39 1998	Lindholm 2002a Nota: bibliografia lacunosa a causa di vari refusi della LG originale

di forza elevato, i diuretici tiazidici o, in alternativa, diverse altre classi di farmaci. Come nel caso dei precedenti capitoli del presente documento, tali differenze possono essere spiegate sia con la differenza nelle strategie di ricerca che con la diversa interpretazione attribuita alle prove di efficacia selezionate.

Terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa: in sintesi

La scelta del limite per l'inizio della terapia nei pazienti con ipertensione senza compelling indications rispecchia le problematiche di arbitrarietà riscontrate per la scelta del

limite di normalità della PA. Un gruppo di LG (JNC VII e VA/DoD) stabilisce il limite di 140/90 mmHg come soglia per l'inizio della terapia antiipertensiva, indipendentemente da altri fattori, mentre un secondo gruppo (CHEP, ESH/ESC, NICE) subordina la scelta del limite alla presenza di eventuali fattori di rischio cardiovascolare. Anche in questo secondo gruppo si osservano tuttavia scelte differenti, con un atteggiamento "conservativo" da parte delle LG CHEP e NICE che raccomandano il limite di 160/100 mmHg in caso di assenza di fattori di rischio e 140/90 in caso di presenza di tali fattori, ed un atteggiamento "aggressivo" da parte della LG ESH/ESC che raccomanda un limite di 135/85 mmHg se coesistono numerosi

Tabella 16. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle LG sulla terapia farmacologica in caso di malattia renale cronica.

Compelling Indication	CHEP	ESH/ESC	JNC VII	VA/DoD
Malattia renale cronica	Raccomandazioni con vario grado di forza	Raccomandazioni senza grado di forza	Raccomandazioni senza grado di forza	Raccomandazioni con grado di forza A
Inizio terapia	Proteinuria > 500 mg/24hr o rapporto albumin/creatinina > 30 mg/mmol	PAS >=120 mmHg o PAD >=80 mmHg	PAS >=130 mmHg o PAD >=80 mmHg	per tutti i livelli di PA
Farmaco/i di prima scelta	ACE inibitori (grado A); in caso di intolleranza, sartani (grado D)	- ACE inibitori - sartani - diuretici dell'ansa	- ACE inibitori - sartani	ACE inibitori per tutti i pazienti (anche afro-americani); in caso di intolleranza, sartani
Livello target di PA in terapia	PAS <130 mmHg e PAD <80 mmHg (grado C)	PAS <130 mmHg e PAD <80 mmHg "Valori più bassi" se proteinuria >1 gr/die	PAS <130 mmHg e PAD <80 mmHg	PAS <140 mmHg e PAD <90 mmHg; PAS <125 mmHg e PAD <75 mmHg se proteinuria >1 gr/die (grado C)
Bibliografia delle LG	Nakao 2003 e inoltre riferimento a versioni della LG precedenti al 2003	Adler 2000; Agodoa 2001 Andersen 2005; Barnett 2005 Brenner 2001; Casas 2005 Dalla Vestra 2004 De Zeeuw 2006; Estacio 2000 Estacio 2006; GISEN 1997 Hansson 1998; Ibsen 2006 Jafar 2003; Karalliedde 2006 Kincaid-Smith 2002 Levey 1999; Lewis 1993/2001 MacKinnon 2006; Mann 2003 Mann 2006; Marre 2004 MICROHOPE 2000 Mogensen 2000 / 2003 Nakao 2003; Parving 2001b Pohl 2005; Rahman 2005 Rossing 2005 Ruggenenti 2004 / 2005 Schjoedt 2006 Schmieder 2005; Schrier 2002 UKPDS 38 1998; Viberti 2002 Vogt 2005; Voyaki 2001 White 2003; Wright 2002a Zanchetti 2002b	Brenner 2001; GISEN 1997 K/DOQI 2002; Lewis 1993 Lewis 2001; Wright 2002b	GISEN 1997; Jafar 2001 Nakao 2003; Wright 2002a

fattori di rischio cardiovascolare, e la possibilità di iniziare comunque la terapia per valori di PA pari a 140/90 mmHg in caso di non risposta al tentativo di modifica degli stili di vita, o di una sua non applicabilità.

Anche su quale farmaco adottare come prima scelta le LG si suddividono in due gruppi: da una parte CHEP e ESH/ESC che non specificano alcuna classe all'interno delle 5 classi principali (anche se poi CHEP attribuisce un maggior grado di forza per i tiazidici), dall'altra JNC VII, NICE e VA/DoD che mantengono sempre i tiazidici tra i farmaci da preferire. In particolare, nelle LG JNC VII e VA/DoD, i tiazidici sono sempre raccomandati, mentre nelle LG NICE i tiazidici sono considerati come alternativi ai calcioantagonisti nei pazienti di età superiore ai 55 anni o nei pazienti neri di ogni età. Il passo successivo della gestione della terapia antiipertensiva, ovvero la necessità di combinare almeno due farmaci, eventualità che viene concordemente definita come altamente probabile da tutte le LG, vede delinearsi più chiaramente una separazione tra LG ESH/ESC e le altre 4 LG. Mentre infatti la LG ESH/ESC non esprime alcuna preferenza, le LG JNC VII e VA/DoD raccomandano invece di associare tiazidici con qualsiasi altra classe di farmaci, e le LG CHEP e NICE raccomandano l'associazione di ACE inibitori con tiazidici o con calcioantagonisti.

Quattro LG su 5 (CHEP, ESH/ESC, JNC VII, VA/DoD) suddividono i pazienti ipertesi in funzione della presenza di compelling indications. Le raccomandazioni riguardanti le classi di farmaci di prima scelta sono complessivamente concordanti nel caso di pazienti con pregresso infarto miocardico (betabloccanti e ACE inibitori, con ruolo complementare), scompenso cardiaco (diuretici tiazidici, ACE inibitori, sartani, betabloccanti, antagonisti dell'aldosterone, con ruolo alternativo o complementare a seconda del grado di scompenso) e malattia renale cronica (ACE inibitori e sartani, con ruolo alternativo). Nel caso invece di pazienti con pregressa malattia cerebrovascolare si registrano differenti raccomandazioni che considerano come alternative di prima scelta i diuretici tiazidici e gli ACE inibitori (CHEP e JNC VII), oppure i diuretici tiazidici come sola prima scelta (VA/DoD), o ancora l'equivalenza di diverse classi di farmaci (ESH/ESC). Per i pazienti affetti da diabete mellito il disaccordo è invece quasi completo, in quanto si registrano tre raccomandazioni alternative: equivalenza delle principali classi di farmaci (CHEP, JNC VII), oppure preferenza per ACE

inibitori e sartani (ESH/ESC), o ancora preferenza per diuretici tiazidici e ACE inibitori (VA/DoD).

Un'ultima nota riguarda l'atteggiamento delle LG rispetto alla classe dei sartani. In generale, essa è raccomandata solo in caso di intolleranza agli ACE inibitori da parte di tutte le LG, mentre nel caso della LG ESH/ESC tale classe viene considerata come alternativa paritaria agli ACE inibitori.



BIBLIOGRAFIA

- ACEDNTG 2001 - The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-9.
- ADA 2003 - American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S80-2.
- Adler 2000 - Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-29.
- Agabiti Rosei 1997 - Agabiti Rosei E, Dal Palù C, Leonetti G et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *Journal of Hypertension* 1997;15:1337-44.
- Agabiti Rosei 2002 - Agabiti Rosei E, Muesan ML, Trimarco B, et al. Changes of LV mass and ABPM during long-term antihypertensive treatment in ELSA [abstract]. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl 4):S4.
- Agodoa 2001 - Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285:2719-2728.
- Ahmed 2000 - Ahmed N, Näsman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000; 31:1250-5.
- AIRE 1993 - The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
- ALLHAT 2000 - The ALLHAT Officers and Co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75.
- ALLHAT 2002a - The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme

inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *Journal of the American Medical Association – Express* 2002;288:2981–97.

- ALLHAT 2002b - The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to Pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002;288:2998–3007.
- Amery 1991 - Amery A, Birkenhager W, Bulpitt CJ, et al. Syst-Eur: a multicenter trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly objectives, protocol, and organisation. *Ageing* 1991;3:287–302.
- Andersen 2005 - Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, et al. Longterm dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28: 273-7.
- Anderson 1991a - Anderson KM, Odell PM, et al. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-298.
- Anderson 1991b - Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356-362.
- Appel 1997 - Appel LJ, Robinson KA, Guallar EG, et al. Utility of Blood Pressure Monitoring Outside of the Clinic Setting. Evidence Report/Technology Assessment Number 63. AHRQ Publication No. 03-E004. 1997.
- Arima 2006 - Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201-8.
- Asayama 2004 - Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prediction of stroke by self-measurement of blood pressure at home versus casual screening blood pressure measurement in relation to the Joint National Committee 7 classification: the Ohasama study. *Stroke*. 2004; 35:2356-61.
- Assman 1993 - Assman G. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: primary prevention, diagnosis and therapy guidelines for general practice. 2nd ed. München, Germany: MMV Medizin Verlag, 1993.
- Atkins 2005 - Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-7.
- AUS 1989 - Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989; i: 399-402.
- Bachmann 2002 - Bachmann LM, Steurer J, Holm D, et al. To what extent can we trust home blood pressure measurement? A randomized controlled trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002; 4: 405-7, 412.
- Bangalore 2006 - Bangalore S, Kamalakkannan G, Panrath G, et al. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. (abstr) *J Clin Hypertens* 2006; 8 (Suppl A):A72.
- Barnett 2005 - Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1): S42-S49.
- BCS 1998 - British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80:Suppl 2 S1-29.
- BCS 2000 - British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *Br Med J* 2000;320:705-708.
- Beevers 2001a - Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. ABC of hypertension: blood pressure measurement, part I. *Br Med J* 2001;322:981-985.
- Beevers 2001b - Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement part II. *Br Med J* 2001;322:1043-1047.
- Benetos 1999 - Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52.
- BHAT 1982 - β -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-14.
- BHS IV 2004 - Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society Guidelines – Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 - BHS IV. *Journal of Human Hypertension* 2004; 18:139-185
- Birtwhistle 2004 - Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD et al. Randomised equivalent trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004; 328:204
- Black 1996 - Black HR. The evolution of low-dose diuretic therapy: the lessons from clinical trials. *Am J Med* 1996;101:47S-52S.
- Black 2003 - Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
- Bobrie 2001 - Bobrie G, Genes N, Vaur L, et al. Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001;161:2205-2211.
- Bobrie 2004 - Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342-9.
- Borhani 1996 - Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *JAMA* 1996;276:785–91.
- Bosch 2002 - Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 699-701.
- Boulware 2001 - Boulware LE, Daumit GL, Frick KD, et al. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med*. 2001; 21:221-32.
- BPLTTC 2000 - Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356:1955–1964.
- BPLTTC 2003 - Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of

randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527-35.

- BPLTTC 2005 - Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410-9.
- Brenner 2001 - Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
- Brindle 2003 - Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *Br Med J* 2003;327:1267-70.
- Brook 2000 - Brook RD. Home blood pressure: accuracy is independent of monitoring schedules. *Am J Hypertens* 2000;13:625-631.
- Brown 2000 - Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
- Brown 2001 - Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Principal results from the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *European Heart Journal* 2001;3:B20-B26.
- Bruce 1999 - Bruce MP, Saty BM, Furberg CD. British guidelines on managing hypertension. *Br Med J* 1999;319:589-590.
- Canzanello 2001 - Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz GL. Are aneroid sphygmomanometers accurate in hospital and clinic settings? *Arch Intern Med* 2001;161:729-31.
- CAPRICORN 2001 - The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- Casas 2005 - Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-33.
- CDMRG 1988 - Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988;259:539-44.
- Celis 1996 - Celis H, Yodfat Y, Thijs L et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. *Family Practice* 1996;13: 138-43.
- Chalmers 1996 - Chalmers J, Zanchetti A. The 1996 report of a World Health Organization expert committee on hypertension control. *J Hypertens* 1996;14:929-33.
- CHEP 2006 - Hemmelgarn BR, McAlister FA, Grover S, et al. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part I--Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol*; 2006; 22:573-581.
- CIBIS 1994 - CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765-73.
- CIBIS-II 1999 - CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Clement 2003 - Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-15.
- Coats 1992 - Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, et al. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 385-91.
- Cockcroft 1976 - Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Cohn 1991 - Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
- Cohn 2001 - Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- Collins 1990a - Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-839.
- Collins 1990b - Collins R, Peto R, Godwin J, et al. Blood pressure and coronary heart disease. *Lancet* 1990;336:370-1.
- Collins 1994 - Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-98.
- Conn 1965 - Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965; 273: 1135-43.
- Conroy 2003 - Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- CONSENSUS 1987 - CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- Coope 1993 - Coope J, Warrender TS. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986; 293:1145-1152
- COSSACS 2005 - COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23: 455-8.
- Curb 1996 - Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276:1886-92.
- Cuspidi 2002 - Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, et al. on behalf of the CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J*

Hypertens 2002; 20:2293–2300.

- Cutler 1989 - Cutler JA, MacMahon SW, Furberg CD. Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension review. *Hypertension* 1989;13:136-44.
- DAG 1996 - Dyslipidemia Advisory Group, on behalf of the Scientific Committee of the National Heart Foundation of New Zealand. 1996 National Heart Foundation guidelines for the assessment and management of dyslipidemia. *N Z Med J* 1996;109:224-32.
- D'Agostino 2000 - D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000;139:272-281.
- D'Agostino 2001 - D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286:180-187.
- Dahlöf 1993 - Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH et al. STOP-Hypertension-2: a prospective intervention trial of newer versus older treatment alternatives in old patients with hypertension. *Blood Pressure* 1993;2:136–41.
- Dahlof 2002a - Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. 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.
- Dahlof 2002b - Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20:1855–1864.
- Dahlof 2005 - Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
- Dalla Vestra 2004 - Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 259-66.
- de Leeuw 1997 - de Leeuw PW, Notter T, Zilles P. Comparison of different fixed antihypertensive combination drugs: a double-blind, placebo-controlled parallel group study. *J Hypertens*. 1997 Jan;15(1):87-91.
- de Zeeuw 2004 - de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-7.
- De Zeeuw 2006 - De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, et al. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006; 367: 899-900.
- Deanfield 1999 - Deanfield J (ed.) *CardioRisk Manager - A program for the prevention of heart disease and stroke*. London: Br Med J Books 1999.
- Deber 1996 - Deber RB, Kraetschmer N, Irvine J. What role do patients wish to play in treatment decision making? *Arch Intern Med* 1996;156:1414-20.
- Devereux (anno mancante) - Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Regression of left ventricular hypertrophy: treatment effects and prognostic implications in the LIFE trial [abstract]. *J Hypertens* 20 (suppl 4):S4.
- Devereux 2001 - Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104:1248–1254.
- Devereux 2004a - Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-6.
- Devereux 2004b - Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-62.
- Dickerson 1999 - Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-13.
- Dickinson 2006 - Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24: 215-33.
- Dickstein 2002 - Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
- Dolan 2005 - Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; 46: 156-61.
- Dzau 2006 - Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850-70.
- Ebrahim 1998 - Ebrahim S. Detection, adherence and control of hypertension for the prevention of stroke: a systematic review. *Health Technology Assessment*, 1998; 2(11):1-78.
- ESC 2003 - Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
- ESH/ESC 2003 - ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003; 21:1779-86.
- Estacio 2000 - Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2):B54–B64.
- Estacio 2006 - Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, et al. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1241-8.
- EUROPA 2003 - The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with

stable coronary artery disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.

- Evans 1971 - Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27:37-42.
- Exner 2001 - Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2001; 344:1351-7.
- Fagard 1997a - Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 22-9.
- Fagard 1997b - Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to anti-hypertensive therapy. *J Hypertens* 1997; 15: 1493-502.
- Fagard 2004 - Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 1663-6.
- Fagard 2005 - Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 801-7.
- Feringa 2006 - Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166: 529-35.
- Ferrari 2002 - Ferrari P, Marti HP, Pfister M, et al. Additive antiproteinuric effect of combined ACE, inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20: 125-30.
- FJTF 2007 - Fourth Joint Task Force of European, other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007, in preparation.
- Flack 1996 - Flack JM, Cushman WC. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am J Med* 1996;101:53S-60S.
- Flather 2000 - Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355:1575-81.
- Fogari 1993 - Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, et al. Ambulatory Blood Press Monit in normotensive and hypertensive type 2 diabetics. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens* 1993;6:1-7.
- Forette 1998 - Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352:1347-51.
- Formoso G, Marata AM, Capelli O, Nonino F, Maltoni S, Maestri E, Magrini N. Antipertensivi e prevenzione del rischio cardiovascolare. Tra evidenze consolidate e nuovi studi. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2006;1:1-12 <http://www.ceveas.it>
- Franklin 1997 - Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308-15.
- Franklin 2005 - Franklin SS, Wachtell K, Papademetriou V et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with lower versus higher risk: a LIFE substudy. *Hypertension* 2005;46:492-9.
- Franse 2000 - Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35:1025-30.
- Freemantle 1999 - Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
- Garg 1995 - Garg R, Yusuf S. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-56.
- Gerin 2002 - Gerin W, Schwartz AR, Schwartz JE, et al. Limitations of current validation protocols for home blood pressure monitors for individual patients. *Blood Press Monit* 2002;7:313-8.
- Giannattasio 2002 - Giannattasio C, Achilli F, Failla M, et al. Radial, carotid, aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1275-82.
- Gibbons 2003 - Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-68.
- GISEN 1997 - The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
- GISEN 1997 - The GISEN Group: Randomized placebo-controlled trial of effects of Ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuria, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
- Gosse 2000 - Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18:1465-1475.
- Granger 2003 - Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
- Grimm 1997 - Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997;29:8-14.
- Grover 1998 - Grover SA, Paquet S, Levinton C, et al. Estimating the benefits of modifying risk factors of cardiovascular disease: a comparison of primary vs secondary prevention. *Arch Intern Med* 1998;158:655-62.
- Grover 2006 - Grover SA, Hemmelgarn B, Joseph L, et al. The role of global risk assessment in hypertension

- therapy. *Can J Cardiol*; 2006; 22:606-13.
- Grover 2007 - Grover SA, Lowensteyn I, Joseph L, et al. Patient knowledge of coronary risk profile improves the effectiveness of dyslipidemia therapy: the CHECK-UP study: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167:2296-2303.
 - Grundy 1990 - Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose R, et al. Coronary heart disease in high risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990;11:462-471.
 - Grundy 1999 - Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the Am Heart Assocn and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-1492.
 - Gueyffier 1997 - Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, et al. 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; 126:761-7.
 - Hallan 2004 - Hallan S, Asberg A, Lindberg M, et al. 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.
 - Hansen 2005 - Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, et al. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005; 45: 499-504.
 - Hansson 1998 - Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
 - Hansson 1999a - Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
 - Hansson 1999b - Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. 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;354:1751-6.
 - Hansson 2000a - Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
 - Hansson 2000b - Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial. *Blood Pressure* 2000;9:17-20.
 - HDFP 1979 - Hypertension Detection and Follow-up Program. *JAMA*. 1979 Dec 7;242(23):2572-7.
 - Helderman 1983 - Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106-11.
 - Hingorani 1999 - Hingorani AD, Vallance P. A simple computer program for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing. *Br Med J* 1999;318:101-105.
 - Hoes 1995 - Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, et al. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; 123: 481-7.
 - HOPE 2000 - Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
 - Hulley 1989 - Hulley SB, Furberg CD, Gurland B et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *American Journal of Cardiology* 1985;56:913-20.
 - Hunt 2001 - Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
 - Ibsen 2005 - Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. 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.
 - Ibsen 2006 - Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006; 29: 595-600.
 - Imai 1996 - Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1: 251-4.
 - Institute of Medicine 1990 - Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*, M.J. Field and K.N. Lohr (eds.), 1990 Washington, DC: National Academy Press.
 - IPPPSH 1985 - IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985;3:379-392.
 - Iskedjian 2002 - Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002; 24:302-316.
 - Isles 2000 - Isles CG, Ritchie LD, Murchie P, et al. Risk assessment in primary prevention of coronary heart disease: randomised comparison of three scoring methods. *Br Med J* 2000; 320:690-691.
 - Jackson 2000 - Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *Br Med J* 2000;320:709-710.
 - Jafar 2001 - Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73-87.
 - Jafar 2003 - Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-52.
 - James 1996 - James MA. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering in prevention of coronary

heart disease. *Lancet* 1996;347:46

- Jennings 1997 - Jennings GL, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension, Vol 18: Assessment of hypertensive organ damage*. Amsterdam: Elsevier; 1997, pp. 184–229.
- JNC VII 2004 - National High Blood Pressure Education Program. *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH Publication No. 04-523, 2004
- Johnson 1978 - Johnson AL, Tayolo DW, Sackett DL, et al. Self-recording of blood pressure in the management of hypertension. *Can Med Ass J* 1978; 119:1034-1039
- Johnson 1999 - Johnson K, Partsch A, Pharm DJ, et al. Reliability of Self-reported Blood Pressure Measurements. *Arch Intern Med* 1999;159:2689-2693.
- Jones 2001 - Jones A F, Walker J, Jewkes C, et al. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients. *Heart* 2001;85:37-43.
- Jula 1999 - Jula A, Puukka P, Karanko H. Multiple clinic and home blood pressure measurements versus ambulatory Blood Press Monit. *Hypertension* 1999;34:261-6.
- Julius 2004 - Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*; 2004;363:2022-31.
- K/DOQI 2002 - National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246.
- Kannel 1987 - Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
- Karalliedde 2006 - Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 239-53.
- Khattar 1999 - Khattar RS, Swales JD, Banfield A, et al. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory Blood Press Monit in essential hypertension. *Circulation* 1999;100:1071-6.
- Kikuya 2005 - Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45: 240-5.
- Kincaid-Smith 2002 - Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 597-601.
- King 2006 - King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, et al. Longterm prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 796-800.
- Kober 1995 - Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
- Kok 1999 - Kok RH, Beltman FW, Terpstra WF, et al. Home blood pressure measurement: reproducibility and relationship with left ventricular mass. *Blood Press Monit*. 1999;4:65-69.
- Kothari 2002 - Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002;33:1776-1781.
- Kuwajima 2001 - Kuwajima I, Kuramoto K, Ogihara T et al. Tolerability and safety of a calcium channel blocker in comparison with a diuretic in the treatment of elderly patients with hypertension: Secondary analysis of the NICS-EH. *Hypertension Research* 2001;24:475–80.
- Lakshman 1999 - Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, et al. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 1999;159:551-8.
- Laurent 2001 - Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
- Law 2003 - Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.
- Lee 2004 - Lee VC, Rhew DC, Dylan M, et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693-704.
- Leizorovicz 2002 - Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, et al. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies-CIBIS and CIBIS II. *Am Heart J* 2002;143:301-7.
- Levey 1999 - Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? *Modification of Diet in Renal Disease Study group*. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2426-39.
- Levy 1945 - Levy RL, White PD, Stroud WD, et al. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585-8.
- Levy 1994 - 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.
- Lewis 1993- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
- Lewis 2001 - Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. 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.
- Lindholm 2000 - Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish trial in old patients with hypertension – 2. *Journal of Hypertension* 2000;18:1671–5.
- Lindholm 2002a - Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–10.

- Lindholm 2002b - Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Journal of Hypertension* 2002;20:1879-86.
- Lithell 2003 - Lithell H, Hansson L, Skogg I, et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21; 875-886.
- Little 2002 - Little P, Barnett J, Barnsley L, et al. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure. *BMJ* 2002; 325:254-259.
- Liu 1999 - Liu JE, Roman MJ, Pini R, et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999;131:564-572.
- Liu 2005 - Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157-72.
- Lonn 2001 - Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103:919-925.
- Lubsen 2005 - Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 641-8.
- MacKinnon 2006 - MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8-20.
- MacMahon 1990 - MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74
- MacMahon 2000 - MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438-443.
- Mallion 2001 - Mallion JM, Genes N, Vaur L, et al. Blood pressure levels, risk factors and antihypertensive treatments: lessons from the SHEAF study. *J Hum Hypertens* 2001;15:841-848.
- Malmqvist 2001 - Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19:1167-1176.
- Mancia 1994 - Mancia G, Ulian L, Parati G, et al. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12: 469-73.
- Mancia 1995a - Mancia G, Ombroni S, Parati G, et al. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311-5.
- Mancia 1995b - Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377-90.
- Mancia 1995c - Mancia G, Ombroni S, Ravogli A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995; 4: 148-56.
- Mancia 1997 - Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-70.
- Mancia 2001a - Mancia G, Ombroni S, Parati G, et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 1755-63.
- Mancia 2001b - Mancia G, Parati G, Hennig M, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19: 1981-9.
- Mancia 2005 - Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1): S17-S25.
- Mancia 2007a - Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7.
- Mancia 2007b - Mancia G, Parati G, Bilo G, et al. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007; 25: 1087-94.
- Mancia 2007c - Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, eds. *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart Diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier, 2007: 571-5.
- Mann 2003 - Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, et al. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 936-42.
- Mann 2006 - Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitors. *Lancet* 2006; 367: 900.
- Marchioli 2001 - Marchioli F, Avanzini F, Barzi C, et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001;22:2085-2103.
- Marre 2004 - Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-22.
- Materson 1990 - Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Treatment of hypertension in the elderly. I. Blood pressure and clinical changes. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990;15:348-60.
- Materson 1993 - Materson BJ, Reda DJ, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993;328:914-21.
- Materson 1996 - Materson BJ, Reda DJ, Williams D. Lessons from combination therapy in Veterans Affairs Studies. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1996; 9:187S-191S.

- Mathew 2001 - Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104:1615–1621.
- McAlister 2001 - McAlister FA, Straus SE. Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review. *BMJ* 2001; 322:908-11.
- McCormack 1997 - McCormack JP, Levine M, Rangno RE. Primary prevention of heart disease and stroke: a simplified approach to estimating risk of events and making drug treatment decisions. *CMAJ* 1997;157:422-428.
- McManus 2002 - McManus RJ, Mant J, Meulendijks CF, Salter RA, Pattison HM, Roalfe AK, Hobbs FD. Comparison of estimates and calculations of risk of coronary heart disease by doctors and nurses using different calculation tools in general practice: cross sectional study. *Br Med J* 2002;324:459-64.
- McMurray 2003a - McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: Baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail* 2003;5:261-70.
- McMurray 2003b - McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
- Menotti 2000 - Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21:365-370.
- MERIT-HF 1999 - MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Messerli 1998 - Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279:1903-7.
- MICROHOPE 2000 - Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
- Mogensen 1982 - Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285: 685-8.
- Mogensen 2000 - Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4.
- Mogensen 2003 - Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063-71.
- Moser 1998 - Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998;279:1813-6.
- MRC 1985 - Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985;291:97–104.
- MRC 1992 - MRC Working Party. Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405–12.
- Muiesan 1995 – Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091–1095.
- Muiesan 1996 - Muiesan ML, Pasini G, Salvetti M, et al. Cardiac and vascular structural changes: Prevalence and relation to ambulatory blood pressure in a middle-aged general population in Northern Italy: The Vobarno study. *Hypertension* 1996;27:1046-1052.
- Mulrow 2001 - Mulrow CD. Evidence Based Hypertension. *Br Med J Books* 2001. ISBN 0727914383.
- Myers 1999 - Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1999; 12:1149 –57.
- Nakao 2003 - Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
- NCEP 2001 - Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- NCEP 2002 - Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- Neal 2000 - Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet* 2000;356:1955-64.
- Nelson 2003 - Nelson MR, Reid CM, Krum H, Ryan P, Wing LM, McNeil JJ; Management Committee, Second Australian National Blood Pressure Study. Short-term predictors of maintenance of normotension after withdrawal of antihypertensive drugs in the second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Am J Hypertens* 2003 ;16:39-45
- NICSEH 1999 - National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129–1133.
- Nissen 2004 - Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.
- O'Brien 2003 - O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
- O'Brien 2001a - O'Brien E, Beevers G, Lip GYH. ABC of hypertension: Blood pressure measurement part IV. *Br Med J* 2001;322:1167-1170.
- O'Brien 2001b - O'Brien E, Waeber B, Parati G, et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001;322

531-536.

- Ohkubo 1997 - Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens.* 1997;15:357-64.
- Ohkubo 1998a - Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens.* 1998;16:971-5.
- Ohkubo 1998b - Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; 32: 255-9.
- Ohkubo 2004 - Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. Ohasama Study. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004; 22:1099-1104.
- Olsen 2004 - Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 453-9.
- Olsen 2006 - Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; 24: 775-81.
- Opie 2002 - Opie LH, Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:315-22.
- Packer 1996a - Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- Packer 1996b - Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD et al for the PRECISE Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE Trial. *Circulation* 1996;94:2793-9.
- Packer 2001a - Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2001;141:899-907.
- Packer 2001b - Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Packer 2001b - Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Packer 2002 - Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
- Padwal 2001 - Padwal R, Straus S E, McAlister F A. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *Br Med J* 2001;322:977-980.
- Pahor 2000 - Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356:1949-54.
- Palatini 1994 - Palatini P, Mormino P, Canali C, et al. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. *Hypertension* 1994;23:211-6.
- Palatini 1997a - Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, et al. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; 30: 1267-73.
- Palatini 1997b - Palatini P, Julius S, Collatina S, et al. Optimizing the assessment of the elderly patient with borderline hypertension: the Hypertension and Ambulatory Recording in the OLD (HAROLD) study. *Aging Clin Exp Res* 1997;9:365-371.
- Palatini 2002 - Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive value of clinic, ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2313-21.
- Palatini 2006 - Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; 24: 603-10.
- Papademetriou 1988 - Papademetriou V, Burriss JF, Notargiacomo A, et al. Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension. *Arch Intern Med* 1988;148:1272-6.
- Parati 1985 - Parati G, Pomidossi G, Casadei V, et al. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7: 597-601.
- Parving 2001a - Parving HH, Hommel E, Jensen BR, et al. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 60: 228-34.
- Parving 2001b - Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-878.
- PATS 1995 - Post-Stroke Anti-hypertensive Treatment Study. A Preliminary Result. PATS Collaborating Group. *Chinese Medical Journal.* Year 1995; 108:710-7 (abstract only)
- PCG 2001 - 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; 358:1033-41.
- PEACE 2004 - The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
- Pepine 2003 - Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
- Pepine 2006 - Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L, INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 547-51.
- Perlini 2001 - Perlini S, Muiasan ML, Cuspidi C, et al. Mid-wall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation* 2001; 103:678-683.

- Perloff 1993 - Perloff D, Grim C, Flack J, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88:2460-70.
- Perry 1986 - Perry HM, McDonald RH, Hulley SB et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program. Pilot Study (SHEP-PS): morbidity and mortality experience. *Journal of Hypertension* 1986;4:S21-S23.
- Perry 1989 - Perry HM, Jr., Smith WM, McDonald RH et al. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. *Stroke* 1989;20:4-13.
- Perry 2000 - Perry HM, Davis BR, Price TR et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000;284:465-71.
- Pfeffer 1992 - Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- Pfeffer 2003a - Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-6.
- Pfeffer 2003b - Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362:759-66.
- Pickering 1961 - Pickering G. The nature of essential hypertension. London: J & A Churchill, 1961: 1-151
- Pickering 1996 - Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens* 1996;9:1-11.
- Pickering 1999 - Pickering TG, Coats A, Mallion JM, et al. Blood pressure monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4:333-41.
- Pickering 2006 - Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354: 2368-74.
- Pitt 1999 - Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Pitt 2000 - Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-1510.
- Pitt 2003 - Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- Pocock 2001 - Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for prediction risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *Br Med J* 2001;323:75-81.
- Pohl 2005 - Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3027-37.
- Poole-Wilson 2004 - Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.
- Port 2005 - Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005; 11 (Suppl 1): 34-6.
- Potter 2005 - Potter J, Robinson T, Ford G, et al. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23: 649-55.
- PROGRESS 2001 - 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;358:1033-41.
- Psaty 1997 - Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and metaanalysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
- Psaty 2002 - Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of anti-hypertensive medications in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2325-32.
- Psaty 2003 - Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
- PSC 2002 - Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13
- Rahman 2005 - Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-46.
- Ramachandran 2000 - Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, Croft P, Neary RH. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *Br Med J* 2000;320:676-7.
- Rave 1999 - Rave K, Bender R, Heise T, et al. Value of blood pressure self-monitoring as a predictor of progression of diabetic nephropathy. *J Hypertens* 1999; 17:597-601.
- Redon 1996 - Redon J, Baldo E, Lurbe E, et al. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S81-S84.
- Redon 1998 - Redon J, Campos C, Narciso ML, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-8.
- Reims 2004 - Reims HM, Oparil S, Kjeldsen SE et al. Losartan benefits over atenolol in non-smoking hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Pressure* 2004;13:376-84.
- Riva Rocci 1897 - Riva Rocci S. La Tecnica della Sfigmomanometria. *Gazzetta Med Torino* 1897;10:181-191.

- Rossing 2005 - Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, et al. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190-8.
- Ruggenenti 2004 - Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
- Ruggenenti 2005 - Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939-46.
- Sakuma 1997a - Sakuma M, Imai Y, Nagai K, et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10: 798-803.
- Sakuma 1997b - Sakuma M, Imai Y, Tsuji I, et al. Predictive value of home blood pressure measurement in relation to stroke morbidity: a population-based pilot study in Ohasama, Japan. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 1997;20:167-174.
- Schillaci 2000 - Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:580-586.
- Schjoedt 2006 - Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 536-42.
- Schmieder 1998 - Schmieder RE, Schlaich MF, Klingbeil AU, et al. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1998). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:564-569.
- Schmieder 2005 - Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, et al. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3038-45.
- Schrader 1998 - Schrader J, Röthemeyer M, Lüders S, et al. Hypertension and stroke--rationale behind the ACCESS trial. *Acute Candesartan Cilxetil Evaluation in Stroke Survivors. Basic Res Cardiol* 1998;93 Suppl 2:69-78.
- Schrader 2000 - Schrader J, Luders S, Zuchner C, et al. Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR Study): a randomised, prospective long-term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens* 2000;14:435-40.
- Schrader 2003 - Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703.
- Schrader 2005 - Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-26.
- Schrier 2002 - Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-97.
- Sega 1994 - Sega G, Bravi C, Cesana G, et al. Ambulatory and home blood pressure normality: the Pamela Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:Suppl 5:S12-5.
- Sega 2005 - Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83.
- Sever 2005 - Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005; 96: 39F-44F.
- Shaper 1986 - Shaper AG, Pocock SJ, Phillips AN, Walker M. Identifying men at high risk of heart attacks: strategy for use in general practice. *Br Med J* 1986;293:474-479.
- Shekelle 2003 - Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-38.
- SHEP 1988 - SHEP Cooperative Research Group. Rationale and design of a randomized clinical trial on prevention of stroke in isolated systolic hypertension. *Journal of Clinical Epidemiology* 1988;41:1197-208.
- SHEP 1991 - SHEP Cooperative 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.
- Sheridan 2003 - Sheridan S, Pignone M, Donahue K. Screening for high blood pressure: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2003;25:151-8.
- Shibata 2001 - Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:351-7.
- Sica 2002 - Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: The cycle repeats. *Drugs* 2002;62:443-62.
- Simon 2001 - Simon A, Garipey J, Moyses D, et al. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949-2954.
- Siscovick 1994 - Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852-7.
- SJTF 1998 - Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-1503.
- Sleight 2001 - Sleight P, Yusuf S, Pogue J. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001; 358:2130-1.
- SOLVD 1991 - The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- Staessen 1991 - Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, et al. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 723-7.
- Staessen 1994 - Staessen JA, Thijs L, Clement D, et al. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1035-9.

- Staessen 1997 - Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. 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;350:757-64.
- Staessen 1999 - Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA.* 1999; 282:539-46.
- Staessen 2000a - Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: metaanalysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
- Staessen 2000b - Staessen JA, Thijs L. Development of diagnostic thresholds for automated self-measurement of blood pressure in adults. *Blood Press Monit* 2000;5:101-109.
- Staessen 2003 - Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21:1055–1076.
- Staessen 2004 - Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:955-64.
- Stergiou 1998a - Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, et al. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 1998;16:725-31.
- Stergiou 1998b - Stergiou GS, Zourbaki AS, Skeva II, et al. White coat effect detected using self-monitoring of blood pressure at home; comparison with ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1998;11:820-827.
- Stergiou 2000 - Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva II, et al. Home blood pressure normalcy: The Didima study. *Am J Hypertens* 2000; 13:678-685.
- Stevens 2001 - Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-679.
- Straus 2002 - Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA.* 2002; 288:1388-95.
- Suzuki 2002 - Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, et al. Self-measured systolic blood pressure in the morning is a strong indicator of decline of renal function in hypertensive patients with non-diabetic chronic renal insufficiency. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24:249-260.
- Swales 1995 - Swales JD. *Manual of Hypertension.* Blackwell Science 1995. ISBN 0865428611.
- Tepper 1999 - Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Congest Heart Fail* 1999;5:184-5.
- Terpstra 2001 - Terpstra WL, May JF, Smit AJ, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303–309.
- Thijs 1992 - Thijs L, Fagard R, Lijnen P, et al. A metaanalysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10:1103–1109.
- Thijs 1998 - Thijs L, Staessen JA, Celis H, et al. Reference Values for Self-recorded Blood Pressure: A Meta-analysis of Summary Data. *Arch Intern Med* 1998;158:481-488.
- THOPESI 2000 - The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Thurmman 1998 - Thurmman PA, Kenedi P, Schmidt A, et al. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98:2037–2042.
- Topol 2003 - Topol EJ, Lauer MS. The rudimentary phase of personalised medicine: coronary risk scores. *Lancet*: 2003; 362:1776-7.
- Trenkwalder 2005 - Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005; 14: 31-7.
- Tsuji 1997 - Tsuji I, Imai Y, Nagai K, et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurement: prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens* 1997; 10:409-18.
- Tunstall-Pedoe 1991 - Tunstall-Pedoe H. The Dundee coronary risk-disc for management of change in risk factors. *Br Med J* 1991;303:744-747.
- Tuomilehto 1999 - Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med.* 1999; 340:677-84.
- Tzourio 2003 - Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:1069-75.
- UKPDS 33 1998 - UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.
- UKPDS 38 1998 - UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS38. BMJ* 1998; 317: 703-13
- UKPDS 39 1998 - UKPDS 39. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:713-20.
- UPSTF 2003 - U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure. *Am J Prev Med* 2003; 25:159-164.
- Vaccarino 2001 - Vaccarino V, Berger AK, Abramson J et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *American Journal of Cardiology* 2001;88:980–6.
- Vasan 2001a - Vasan R, Larson G, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682–86
- Vasan 2001b - Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardio-

vascular disease. *New Engl J Med* 2001; 345:1291-7

- Vasan 2002 - Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287:1003-10
- Verdecchia 1990 - Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-36.
- Verdecchia 1994 - Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24:793-801.
- Verdecchia 1997 - Verdecchia P, Schillaci G, et al. Prognostic significance of the white coat effect. *Hypertension* 1997;29:1218-1224.
- Verdecchia 1998a - Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998;32:983-988.
- Verdecchia 1998b - Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48-54.
- Verdecchia 2000 - Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844-51.
- Verdecchia 2002 - Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, et al. Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:878-885.
- Verdecchia 2003 - Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895-9.
- Vetter 2000 - Vetter W, Hess L, Brignoli R. Influence of self-measurement of blood pressure on the responder rate in hypertensive patients treated with losartan: results of the SVATCH Study. Standard vs Automatic Treatment Control of COSAAR in Hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14:235-41.
- Viberti 2002 - Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
- Vogt 2005 - Vogt L, Navis G, Koster J, et al. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23: 2055-61.
- Voyaki 2001 - Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 511-9.
- Wachtell 2005a - Wachtell K, Lehto M, Gerdtts E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:712-9.
- Wachtell 2005b - Wachtell K, Horneftam B, Lehto M et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:705-11.
- Waeber 1999 - Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 973-85.
- Wallis 2000a - Wallis EJ, Ramsay LE, Ul Haq I, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *Br Med J* 2000;320:671-676.
- Wallis 2000b - Wallis EJ, Ramsay LE, Yikona JINM, et al. Comparison of methods of estimating coronary risk. *Br Med J* 2000;321:175.
- Weber 2004 - Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51.
- White 2003 - White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021-6.
- WHL 2003 - World Hypertension League. Measuring your blood pressure. Available at: <http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.html>. Accessed November, 2003.
- WHO 1999 - Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-83.
- WHO 2003 - World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.
- Wikstrand 1988 - Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al. Primary prevention with Metoprolol in patients with hypertension: mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259:1976-1982.
- Wilhelmssen 1987 - Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D et al. Beta Blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY Trial. *Journal of Hypertension* 1987;5:561-72.
- Willum-Hansen 2006 - Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-70.
- Wilson 1998 - Wilson PWF, D'Agostino RBD, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
- Wing 2003 - Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting—enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
- Wolf 1991 - Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-318.
- Wright 2000 - Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: what is the evidence? 2: Beta-blockers. *CMAJ*. 2000; 163:188-92.
- Wright 2002a - Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288:2421-2431.
- Wright 2002b - Wright JT, Agodoa L, Contreras G, et al.

Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-43.

- Yui 2004a - Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertension Research – Clinical & Experimental* 2004;27:181–91.
- Yui 2004b - Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K et al. Nifedipine retard was as effective as angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing cardiac events in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) subgroup analysis (erratum appears in *Hypertens Res.* 2004 Sep;27(9):695). *Hypertension Research – Clinical & Experimental* 2004;27:449–56.
- Yusuf 2000 - Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
- Yusuf 2003 - Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
- Yusuf 2004 - Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
- Zanchetti 1998 - Zanchetti A, Agabiti Rosei E, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *Journal of Hypertension* 1998;16:1667–76.
- Zanchetti 2001 - Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, et al. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [abstract]. *J Hypertens* 2001; 19 (suppl 2): S92.
- Zanchetti 2002a - Zanchetti A, Bond MG, Hennig M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–7.
- Zanchetti 2002b - Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099-110.
- Zanchetti 2003a - Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in hypertension: results of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study (PHYLLIS) [Abstract]. *J Hypertens* 2003; 21 (suppl 4): S346.
- Zanchetti 2003b - Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21: 797-804.
- Zanchetti 2004 - Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35:2807–12.
- Zarnke 1997 - Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, et al. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10: 58-67.