



Ghidul Societății Europene de Hipertensiune - Societății Europene de Cardiologie privind evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale

Comitetul de redacție : A. Zanchetti (Coordonator), R. Cifkova, R. Fagard, S. Kjeldsen, G. Mancia, N. Poulter, K.H. Rahn, J.L. Rodicio, L.M. Ruilope, J. Staessen, P. van Zwieten, B. Waeber, B. Williams.

Comitetul pentru ghiduri: G. Mancia (președinte), Italia; E. Agabiti Rosei, Italia; R. Cifkova, Cehia; G. DeBacker, Belgia; S. Erdine, Turcia; R. Fagard, Belgia; C. Farsang, Ungaria; A.M. Heagerty, Marea Britanie; K. Kawecka-Jaszcs, Jagellonian University, Polonia; W. Kiowski, Elveția; S. Kjeldsen, Norvegia; T. Lüscher, Elveția; G. McInnes, Marea Britanie; J.M. Mallion, Franța; C.E. Mogensen, Danemarca; E.O. Brien, Irlanda; N.R. Poulter, Marea Britanie; S.G. Priori, Italia; K.H. Rahn, Germania; J.L. Rodicio, Spania; L.M. Ruilope, Spania; M. Safar, Franța; J.A. Staessen, Belgia; P. van Zwieten, Olanda; B. Waeber, Elveția; B. Williams, Marea Britanie; A. Zanchetti, Italia; F. Zannad, Franța.

Introducere și scop

Pentru pregătirea acestui ghid, Comitetul stabilit de Societatea Europeană de Hipertensiune (European Society of Hypertension, ESH) și Societatea Europeană de Cardiologie (European Society of Cardiology, ESC) și-au propus să ofere cea mai corectă informație disponibilă tuturor celor implicați în managementul hipertensiunii arteriale (HTA). Comitetul este conștient că este mai ușor să elaborezi indicații generale, decât să particularizezi pentru fiecare pacient, ale cărui caracteristici individuale necesită sfatul și intervenția medicului. Comitetul a încercat evitarea implementării unor reguli rigide, care ar putea limita evaluarea și managementul pacienților care se deosebesc prin caracteristicile lor personale, medicale și culturale.

În trecut, ESH și ESC nu și-au trasat date specifice referitoare la hipertensiune, alegând indicațiile elaborate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Societatea Internațională de Hipertensiune (ISH) - Comitetul de Legătură [1,2], pe care le-au integrat, cu unele modificări, în recomandările europene privind prevenția bolii coronariene [3,4].

Din 1999 s-au acumulat noi dovezi consistente referitoare la subiecte importante rămase nefinalizate în indicațiile OMS/ISH din 1999, ceea ce a necesitat actualizarea ghidului de HTA. În plus, ghidurile OMS/ISH au fost elaborate pentru o populație din țări care diferă considerabil ca dezvoltare a sistemelor de sănătate și disponibilitate a resurselor. Europa este o comunitate mult mai omogenă, cu populații

mai longevive, dar suferind mai mult de boli cronice cardiovasculare, deși sistemele de sănătate sunt bine dezvoltate și alocă resurse importante prevenției bolilor. În elaborarea acestor indicații, ESC și ESH răspund sugestiilor OMS/ISH, urmând ca experții regionali să implementeze recomandări adecvate managementului pacienților din regiunea lor [2]. Având în vedere aceste aspecte, indicațiile de față au fost aprobate de ISH.

Aceste indicații au fost elaborate pe baza celor mai bune informații disponibile pentru toate indicațiile de bază și urmând principiul că un ghid trebuie să fie informativ și nu numai prescriptiv. Membrii Comitetului au înțeles că, în pofida informațiilor oferite de marile studii controlate, randomizate și a metaanalizelor efectuate, care aduc cele mai solide argumente asupra unor aspecte de terapie, informația științifică rezultă din multe surse și, unde a fost necesar, au fost folosite toate acestea. Așadar, comitetul a evitat o clasificare rigidă a recomandărilor sale influențate de valoarea datelor disponibile. Totuși, pentru cititorii care preferă o evaluare mai riguroasă a acestor date, recomandările au fost însoțite și de articolele bazate pe largi trialuri randomizate, metaanalize și ample studii observaționale, clar identificate. În plus, pentru acei practicieni care doresc să aibă date concise, aceste indicații vor fi completate printr-un rezumat de Recomandări Practice.

Membrii Comitetului, stabiliți de ESH și ESC, care au participat în mod independent la elaborearea acestui document, au pregătirea academică și experiența clinică necesară, abordând o examinare obiectivă și critică a întregii literaturi de specialitate. Acest efort s-a realizat în colaborare cu industria farmaceutică, asociații guvernamentale sau clinici private de sănătate (prin studii de cercetare, conferințe, consultații), fără ca aceste activități să le influențeze judecata proprie. Cea mai bună garanție a independenței lor este valoarea activității trecute și activitatea științifică actuală. Totuși, pentru a asigura transparență, legăturile autorilor cu industria farmaceutică, guvernele și clinicile particulare sunt menționate în appendixul de la sfârșitul acestui ghid. Cheltuielile pentru redactarea acestui ghid și elaborarea sa au fost suportate în totalitate de ESH.

Caseta 1 Scopul ghidului

- Recomandările au fost elaborate de un Comitet specializat, întrunit de ESH și ESC și avizat de ISH.
- Aceste recomandări au fost formulate pe baza celor mai importante date actuale referitoare la toate problemele medicale care necesită recomandări, cu mențiunea că ele ar trebui să aibă un scop informațional și nu numai unul de prescriere terapeutică.
- Deși studiile ample, controlate, randomizate și metaanalizele lor au adus cele mai solide dovezi despre câteva aspecte de terapie, datele științifice se conturează din mai multe surse și când a fost necesar toate sursele au fost valorificate.

Definiția și clasificarea HTA

Tensiunea sistolică, diastolică și presiunea pulsului ca factori predictivi

În trecut s-a accentuat importanța pe care tensiunea arterială diastolică (TAd) o avea față de cea sistolică (TAs), ca factor predictiv de boală cerebrovasculară și coronariană. Acest aspect a fost reflectat în designul studiilor majore, controlate, randomizate, privitoare la managementul HTA, pentru că până în 1990 [5] ele utilizau drept criteriu de includere un prag al TAd. Subiecții cu HTA sistolică izolată erau excluși prin definiție din aceste trialuri. Cu toate acestea, revizuirea atentă a observațiilor dinainte [6] și de după 1990 [7] confirmă că atât TAs, cât și TAd sunt în relație independentă, continuă și gradată cu riscul de accident vascular cerebral (AVC) și de evenimente coronariene.

În contextul european, legătura dintre TAs și riscul relativ de AVC este mai puternică decât cea pentru evenimente coronariene, ceea ce reflectă o relație etiologică mai strânsă cu AVC. Totuși, riscul atribuit – care reprezintă numărul de decese atribuite creșterii TA – este mai ridicat pentru evenimente coronariene, decât pentru AVC, exprimând incidența mai mare a bolii coronariene în majoritatea țărilor Europei. În pofida acestor date, riscul relativ de AVC crește la populația vârstnică, așa cum demonstrează trialurile recente randomizate controlate [8].

Relația directă aparent simplă dintre creșterea TAs și TAd și riscul cardiovascular este complicată de faptul că TAs crește cu vârsta la

populația adultă europeană (ca și la multe populații non-europene), în timp ce TAd atinge un vârf la bărbații de 60 de ani și la femeile de 70 de ani, scăzând apoi treptat [9]. Aceste fenomene reprezintă rezultatul unor procese patologice care stau la baza HTA și a bolii cardiovasculare [10].

La populația vârstnică cel puțin, aceste obser-vații au ajutat la explicarea constatării că o presiune a pulsului ridicată (TAs – TAd) a fost un factor predictiv mai puternic pentru evenimentele adverse cardiovasculare în câteva studii observaționale, comparativ cu TAs și TAd și a fost utilă în identificarea pacienților cu HTA sistolică, care sunt în mod special la risc înalt. Aceste studii [11-14] au raportat că pentru un nivel dat al TAs, TAd variază invers proporțional cu riscul cardiovascular. Totuși, în cele mai ample metaanalize ale unor date observaționale obținute de la cca 1 milion de pacienți din 61 de studii (70% fiind în Europa) [7], atât TAs cât și TAd au fost predictorii independenți de mortalitate prin AVC sau boală coronariană, mai mult decât presiunea pulsului. Cu toate acestea, și în aceste metaanalize, contribuția presiunii pulsului la riscul cardiovascular a crescut după vârsta de 55 de ani.

În practică, deoarece există date din trialuri randomizate, controlate care susțin beneficiul tratamentului HTA sistolice [15-16] și diastolice izolate [5], este necesară utilizarea în continuare atât a TAs, cât și a TAd pentru valoarea prag a TA de la care se începe terapia. În scopul clasificării și evaluării riscului (vezi tabelele 1 și 2), deși s-ar putea argumenta că utilizarea TAs este suficientă, folosirea ambelor valori (ale TAs și TAd) în definirea nivelurilor de control ale TA și astfel a riscului global rămâne un mod de abordare simplu și pragmatic.

Clasificarea HTA

Relația continuă dintre nivelul TA și riscul cardiovascular face ca orice clasificare și definiție numerică a HTA să fie arbitrară. Cea oferită de Rose [17], cu mai mult de 30 de ani în urmă, (“Hipertensiunea ar trebui definită ca acel nivel al TA de la care investigarea și tratamentul fac mai mult bine decât rău”), indica de asemenea că orice definiție numerică trebuie să fie una flexibilă, obținută din evidențierea riscului și disponibilitatea unui tratament eficace și bine tolerat.

În consecință, ar fi mai indicată utilizarea unei clasificări a TA fără menționarea termenului de “hipertensiune”. Aceasta ar duce însă la confuzii și ar putea distra atenția de la

investigarea mecanismelor de creștere a TA, diminuând necesitatea unui control strict al TA [18]. Totuși, clasificarea din 1999 a OMS/ISH [2] a fost redată în tabelul 1, cu rezerva că adevăratul prag pentru HTA trebuie să fie flexibil, fiind mai mare sau mai mic în funcție de riscul cardiovascular total al fiecărui individ. Ca urmare, definiția de “TA normal înaltă” include valori care pot fi considerate înalte (de exemplu hipertensiune), la pacienți cu risc crescut sau normale la cei cu risc mic. Drept urmare, subgrupul “HTA de graniță” din ghidul 1999 al OMS/ISH [2] nu a mai fost păstrat în clasificarea actuală.

Riscul cardiovascular global

Din punct de vedere istoric, nivelele de intervenție terapeutică pentru tratamentul factorilor de risc cardiovasculari ca hipertensiunea, colesterolul și glicemia se bazează pe valori variabile arbitrare ale factorilor de risc individuali. Deoarece factorii de risc se cumulează la fiecare pacient [19,20] și există o asociere gradată între fiecare factor de risc și riscul global cardiovascular [21], modalitatea actuală de abordare a tratamentului este determinarea nivelurilor prag, cel puțin pentru scăderea TA și a colesterolului, în funcție de calcularea și evaluarea riscului coronarian [3,4] sau cardiovascular (coronarian plus AVC) [22], pe o perioadă definită și relativ scurtă (de exemplu 5-10 ani).

Au apărut astfel metode complexe, compu-terizate, pentru estimarea riscului pe termen scurt. Majoritatea sistemelor de estimare a riscului se bazează pe datele din studiul Framingham [23]. Deși această bază de date s-a dovedit a fi aplicabilă și pentru populații europene [24], aprecierea riscului impune adaptarea la alte populații [25], datorită unor diferențe importante în incidența accidentelor coronariene și cerebrale. În prezent devin disponibile estimări relevante cu privire la diferite populații europene sau specifice pacienților cu HTA [26-32] și, de curând, proiectul SCORE a oferit tabele care calculează riscul de boală cardiovasculară fatală la 10 ani, separat pentru țările cu risc înalt din nordul Europei și pentru cele cu risc scăzut din sudul Europei [33]. Principalul dezavantaj asociat nivelurilor de intervenție terapeutică bazate pe riscul absolut pe termen relativ scurt este că subiecții tineri (mai ales femei) ajung rareori să atingă nivelele prag pentru inițierea terapiei, deși sunt la risc înalt comparativ cu indivizii normali similari ca vîrstă, având deci mai mult de un

factor de risc major. Prin contrast, majoritatea bărbaților vârstnici (ex. cei de peste 70 de ani) vor atinge nivelele de debut al terapiei cu multă ușurință, deși au un risc foarte scăzut comparativ cu grupa de vârstă corespunzătoare. Consecința este că majoritatea resurselor se concentrează asupra subiecților vârstnici, a căror speranță de viață este relativ limitată, cu toate intervențiile terapeutice, în timp ce tinerii, cu risc relativ mare, rămân netratați – deși, în absența intervenției terapeutice, apare o reducere mai mare a speranței lor de viață potențial mai lungă [34,35]. O simplă abordare pentru compensarea lipsei de a cântări câștigul în ani de viață la subiecții tineri cu risc relativ înalt, este determinarea momentului de intervenție terapeutică folosind riscul estimat proiectat până la vârsta de 60 de ani [3,4]. Alternativ, momentul intervenției s-ar putea baza pe riscul relativ al subiecților mai tineri de 60 de ani, și pe riscul absolut al indivizilor mai vârstnici [26].

Tabel 1 – Definiția și clasificarea nivelelor hipertensiunii arteriale (mmHg)

Categorii	Sistolică	Diastolică
Optimă	< 120	< 80
Normală	120-129	80-84
Normal înaltă	130-139	85-89
HTA grad I (ușoară)	140-159	90-99
HTA grad II (moderată)	160-179	100-109
HTA grad III (severă)	≥ 180	≥ 110
HTA sistolică izolată	≥140	< 90

Când TA sistolică și diastolică se încadrează în categorii diferite, se va aplica categoria mai înaltă. HTA sistolică izolată poate fi de asemenea împărțită în grade diferite (gradul 1, 2, 3) în concordanță cu valorile tensiunii arteriale sistolice în gradele indicate, tensiunea arterială diastolică având valori furnizate, mai mici de 90.

Pe baza celor descrise, tabelul 2 sugerează o clasificare folosind stratificarea pentru riscul cardiovascular global, după ghidul OMS/ISH din 1999 [2], dar extinsă astfel încât să indice riscul adițional (added-risk) la unele grupuri cu TA normală sau normal-înaltă. Termenii risc adițional "scăzut", "moderat", "înalt" și "foarte înalt", sunt calibrate să indice un risc absolut aproximativ de boală cardiovasculară la 10 ani de <15%, 15-20%, 20-30% și >30%, conform criteriilor Framingham [23] sau un risc absolut aproximativ de boală cardiovasculară fatală de <4%,

4-5%, 5-8% și >8%, conform graficului SCORE [33]. Aceste categorii se pot folosi și ca indicatori de risc relativ, lăsând la libera alegere a medicului să utilizeze o abordare sau alta, fără constrângerea unui prag absolut arbitrar, bazat pe o probabilă subestimare a beneficiilor tratamentului [35,36]. Distincția între "înalt" și "foarte înalt" s-a păstrat, în special pentru menținerea unui rol clar al prevenției secundare (pacienți cu condiții clinice asociate), deși se admite că astfel nu sunt influențate semnificativ deciziile de management.

Tabelul 3 indică cei mai frecvenți factori de risc, afectarea organelor țintă, diabetul zaharat (DZ) și condițiile clinice asociate care sunt folosite pentru stratificarea riscului.

Acest tabel actualizează pe cel similar din ghidul OMS/ISH din 1999 [2], în câteva aspecte majore:

1. Obezitatea este definită ca "obezitate abdominală", acordându-i-se o atenție specială, ca un semn important de sindrom metabolic [37].
2. DZ este notat ca un criteriu separat, pentru sublinierea importanței sale ca factor de risc, cel puțin dublu ca valoare față de cei care nu au DZ [33,38,39].
3. Microalbuminuria este cotate ca semn de afectare de organe țintă, dar proteinuria este considerată semn de afectare renală (condiție clinică asociată).
4. Creșterea ușoară a creatininei serice (107-133 micrograme/l sau 1,2-1,5 mg/dl) este semn de afectare organe țintă, pe când concentrații mai mari de 133 micrograme/l sau 1,5 mg/dl reprezintă o condiție clinică asociată [39,40].
5. Proteina C reactivă a fost adăugată printre factorii de risc (sau marker) datorită dovezilor că ea constituie un predictor de evenimente cardio-vasculare cel puțin la fel de important ca LDL-colesterolul [41] și datorită asocierii sale cu sindromul metabolic [42].
6. Îngustarea generalizată sau focalizată a arterelor retiniene este omisă din semnele de afectare organe țintă, de vreme ce se evidențiază la subiecții de peste 50 de ani sau mai mult [43], dar hemoragiile retiniene, exsudatele și edemul papilar sunt condiții clinice asociate.

Comitetul este conștient că utilizarea tabelelor de clasificare, mai degrabă decât a ecuațiilor bazate pe variabile continue, poate avea limitări [44], iar acea evaluare de risc cardiovascular este o știință inexactă [36]. În plus, amploarea afectării organelor țintă în determinarea riscului global poate fi puternic dependentă de rapiditatea cu

Tabel 2 – Stratificarea riscului în cuantificarea prognosticului

Alți factori de risc și istoric de boală	Tensiunea arterială (mmHg)				
	Normală TAs 120-129 sau TAd 80-84	Înalt normală TAs 130-139 sau TAd 85-89	Grad 1 TAs 140-159 sau TAd 90-99	Grad 2 TAs 160-179 sau TAd 100-109	Grad 3 TAs ≥ 180 sau TAd ≥ 110
Nici un alt factor de risc	Risc obișnuit	Risc obișnuit	Risc adițional scăzut	Risc adițional moderat	Risc adițional înalt
1-2 factori de risc	Risc adițional scăzut	Risc adițional scăzut	Risc adițional moderat	Risc adițional moderat	Risc adițional foarte înalt
3 sau mai mulți factori de risc sau AOT sau DZ	Risc adițional moderat	Risc adițional înalt	Risc adițional înalt	Risc adițional înalt	Risc adițional foarte înalt
CCA	Risc adițional înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt

CCA – condiție clinică asociată; AOT – afectare de organe țintă; TAS – tensiune arterială sistolică ; TAD – tensiune arterială diastolică

Tabel 3 Factori ce influențează prognosticul

Factori de risc cardiovasculari folosiți pentru clasificare	Afectare de organ țintă	Diabet zaharat	Condiții clinice asociate
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niveluri sistolice și diastolice ale TA ▪ Bărbați peste 55 ani ▪ Femei peste 65 ani ▪ Fumatul ▪ Dislipidemia (colesterol total > 6.5 mmol/l, > 250 mg/dl*, sau LDL-colesterol > 4.0 mmol/l, > 155 mg/dl*, sau HDL-colesterol M < 1.0, F < 1.2 mmol/l, M < 40, F < 48 mg/dl) ▪ Istoric familial de boală cardiovasculară prematură (la vârsta < 55 ani M, < 65 ani F) ▪ Obezitatea abdominală (circumferința abdominală M ≥ 102 cm, F ≥ 88 cm) ▪ Proteina C-reactivă ≥ 1 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertrofie ventriculară stângă (Electrocardiograma: Sokolow-Lyon>38mm; Cornell>2440mm*ms; Ecocardiogramă: LVMI M ≥ 125, F ≥ 110 g/m²) ▪ Dovezi ultrasonice de îngroșare a peretelui arterial (IMT carotidă ≥ 0.9 mm) sau placă aterosclerotică ▪ Ușoară creștere a creatininei serice (M 115-133, F 107-124 mg/μmol/l; M 1.3-1.5, F 1.2-1.4 mg/dl) ▪ Microalbuminuria (30-300 mg/24 h; raportul albumină/creatinină M ≥ 22, F ≥ 31 mg/dl; M ≥ 2.5, F ≥ 3.5 mg/mmol) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucoza plasmatică à jeune 7.0 mmol/l (126 mg/dl) ▪ Glucoza plasmatică postprandială > 11.0 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Boala cerebrovasculară: accident vascular ischemic; hemoragie cerebrală; atac ischemic tranzitor ▪ Boala cardiacă: infarct miocardic; angină; revascularizare coronariană; insuficiență cardiacă congestivă ▪ Boală renală: nefropatie diabetică; insuficiență renală (creatinina serică M > 133, F > 124 μmol/l; M > 1.5, F > 1.4 mg/dl); proteinurie (>300mg/24h) ▪ Boală vasculară periferică ▪ Retinopatie avansată: hemoragii sau exsudate, papiledem

M, masculin; F, feminin; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; LVMI, index masa ventriculara stanga; IMT, intima-media thickness. *Nivele mai scazute de colesterol total si de LDL – colesterol sunt cunoscute ca marcand crestere de risc, dar nu au fost folosite in clasificare

care este atinsă această afectare [45]. Acest aspect va fi dezbătut în secțiunea dedicată diagnosticului.

Evaluarea diagnostică

Procedurile diagnostice se referă la: (1) stabilirea nivelului TA; (2) identificarea cauzelor de HTA secundară; (3) evaluarea riscului cardiovascular global, prin căutarea altor factori de risc, afectarea organelor țintă și boli concomitente sau condiții clinice asociate [46].

Procedurile diagnostice cuprind:

- 1) Măsurări repetate ale TA
- 2) Anamneza
- 3) Examenul obiectiv
- 4) Examine de laborator și paraclinice, dintre care unele pot fi considerate ca parte a abordării de rutină a tuturor pacienților cu HTA, recomandate și folosite intensiv (cel puțin în sistemele de sănătate bine dezvoltate din Europa), iar altele doar când sunt sugerate de examinări ale cordului sau de evoluția clinică a pacientului.

Măsurarea tensiunii arteriale

Tensiunea arterială se caracterizează prin variații importante atât în cadrul unei zile, cât și între zile diferite [47]. De aceea, diagnosticul hipertensiunii trebuie să se bazeze pe multiple măsurări ale TA, efectuate în momente separate. Dacă TA este doar ușor crescută, sunt necesare repetări ale măsurării TA peste câteva luni, deoarece adesea există reveniri la nivelurile normale. Dacă un pacient are o creștere a valorii tensionale mai importantă, repetarea măsurărilor trebuie făcută după perioade mai scurte de timp, săptămâni sau zile, deoarece există dovezi de afectare de organ datorată hipertensiunii sau un profil crescut sau foarte crescut de risc cardiovascular. TA poate fi măsurată de medic sau de asistentă în cabinet sau în spital (tensiune de spital sau de cabinet), de pacient acasă sau măsurare automată pe o perioadă de 24 ore. Procedurile de măsurare a TA au fost discutate în extenso într-un document recent al Grupului de Lucru al Societății Europene de Hipertensiune [48]. Aceste proceduri pot fi sumarizate în cele ce urmează.

Măsurarea TA în spital sau cabinet

TA poate fi măsurată cu un tensiometru cu mercur, cu condiția păstrării în condiții corespunzătoare a variatelor sale componente

(tuburi de cauciuc, valve, cantitate de mercur etc.). Alte dispozitive non-invasive (aneroide și auscultatorii sau dispozitive oscilometrice semiautomate) pot de asemenea să fie utilizate și chiar mai mult, se pare că acestea vor deveni din păcate, din ce în ce mai importante datorită restricțiilor progresive legate de folosirea mercurului în țările europene. În orice caz, aceste dispozitive trebuie să fie validate în concordanță cu protocoale standardizate [49], iar acuratețea acestora trebuie să fie verificată periodic prin comparație cu valorile obținute cu tensiometrul cu mercur. Proceduri pentru măsurarea TA în cabinet sunt enumerate în Caseta 2.

Caseta 2 Proceduri de măsurare a TA

Când se măsoară TA trebuie acordată atenție următoarelor aspecte:

- Permiteți pacientului să stea câteva minute într-o cameră liniștită înaintea începerii măsurării TA;
- Efectuați cel puțin 2 determinări la o distanță de 1-2 minute între ele completate de determinări suplimentare dacă primele două sunt foarte diferite;
- Folosiți o manșetă standard (12-13 cm lățime și 35 cm lungime), dar să aveți și o manșetă mai mare și alta mai mică la dispoziție pentru brațe mai groase, respectiv mai subțiri. Folosiți manșeta cea mai mică la copii.
- Manșeta trebuie să fie poziționată la nivelul inimii indiferent de poziția pacientului.
- Folosiți faza 1 și 5 (dispariția) a sunetelor Korotkoff pentru a identifica tensiunea arterială sistolică, respectiv diastolică.
- Măsurați TA la ambele brațe la prima vizită pentru a putea detecta eventuale diferențe datorate unei afecțiuni vasculare periferice. În cazul acesta luați ca referință valoarea mai mare, atunci când folosiți metoda auscultatorie. Măsurați TA la 1, respectiv 5 minute după poziționarea ortostatică a pacienților în vârstă, pacienții diabetici și în alte condiții în care hipotensiunea ortostatică poate fi frecventă sau suspectată.
- Măsurați frecvența cardiacă prin palparea pulsului (30 s) după a doua

Măsurarea TA în ambulator

Sunt disponibile o serie de dispozitive (în principal oscilometrice) care permit monitorizarea automată a TA ducând astfel la obținerea unui comportament aproape normal. Astfel de sisteme pot furniza informații asupra profilului TA pe 24h, precum și asupra limitelor valorii tensionale pe 24h sau pe perioade mai restrânse precum ziua, noaptea și dimineața [48]. Această informație nu trebuie să fie considerată ca substituit pentru informația derivată din măsurarea convențională a TA. În orice caz, poate fi considerată ca aducând informație clinică suplimentară având în vedere faptul că studiile au arătat că TA de cabinet are o relație limitată cu TA pe 24h [50]. Aceste studii au arătat și faptul că TA ambulatorie: (1) este corelată cu afecțiunea hipertensivă de organ mai mult decât TA de cabinet [51-54]; (2) prezintă riscul cardiovascular aditiv la predicția adusă de valorile de cabinet, atât în cadrul populației generale cât și la pacienții hipertensivi [55-58]; și (3) măsoară cu acuratețe mai mare decât TA de cabinet gradul de reducere al TA indus de tratament, datorită absenței efectului de "halat alb" [59] și placebo [60], având o reproductibilitate în timp [61]. Deși unele dintre avantajele menționate mai sus pot fi obținute prin creșterea numărului de măsurări ale TA în cabinet [62], monitorizarea ambulatorie a TA pe 24h înainte și în timpul tratamentului poate fi recomandată în unele circumstanțe pe perioada diagnosticului și ocazional în timpul tratamentului.

Când se măsoară TA pe 24h [48], trebuie acordată atenție următoarelor:

- Folosiți numai aparate validate de protocoalele din standardele internaționale;
- Folosiți manșete de dimensiuni corespunzătoare și comparați valorile inițiale cu cele ale unui tensiometru pentru a verifica dacă diferențele nu sunt mai mari de ± 5 mmHg;
- Setări ca citirea automată să nu se facă la intervale mai mari de 30 min pentru a obține un număr adecvat de valori și pentru a avea cât mai multe ore reprezentate dacă unele citiri sunt respinse datorită artefactelor;
- Instruiți pacienții să efectueze activități normale dar să se abțină de la exerciții extenuante și să țină brațul întins și nemișcat pe perioada măsurătorii;
- Cereți pacientului să menționeze într-un jurnal evenimentele neobișnuite precum și durata și calitatea somnului nocturn. Deși în cadrul populației și la pacienții hipertensivi, TA nocturnă și vespérală indică în mod normal o corelare strânsă, există dovezi ca subiecții la care hipotensiunea nocturnă este joasă precum și la cei

cu o relativ înaltă TA noc-turnă pot avea un prognostic nefavorabil [63];

- Efectuați o altă monitorizare ambulatorie dacă prima examinare are mai puțin de 70% din valorile estimate datorită unui număr crescut de artefacte;
- Țineți minte că TA ambulatorie este de obicei cu câțiva mmHg mai redusă decât cea de cabinet [64-66]. După cum se indică în tabelul 4, în cadrul populației valorile tensi-onale de cabinet de 140/90 mmHg corespund cu aproximație unei valori medii pe 24h de 125/80 mmHg. Valorile medii vespérală și nocturnă sunt cu câțiva mmHg mai ridicate, respectiv mai joasă, decât media pe 24h, dar valorile reper sunt mult mai dificil de stabilit datorită faptului că acestea sunt puternic influențate de comportamentul vespéral sau nocturn.

Deciziile clinice se pot baza pe media din 24h, vespérală sau nocturnă dar de preferat pe valoarea medie de 24h. Alte informații derivate din TA ambulatorie (exemplu deviația standard a TA) sunt promițătoare ca valoare pentru clinică, dar încă în faza de cercetare.

Tabel 4 Reperele valorilor tensionale (mmHg), pentru definirea HTA funcție de diferite tipuri de măsurări

	TAs	TAd
Cabinet	140	90
24 h	125	80
Acasă	135	85

TAs – TA sistolică; TAd – TA diastolică.

TA măsurată la domiciliu

Automăsurarea TA la domiciliu nu poate furniza informație extensivă pe 24h precum monitorizarea ambulatorie de 24h a TA. Poate furniza valori pentru diferite zile în timpul unor comportamente cât mai apropiate de condițiile zilnice de viață. Media pentru o perioadă de câteva zile a acestor valori a prezentat unele avantaje comune cu cele rezultate din măsurarea TA ambulatorie și anume faptul că nu apare efectul de "halat alb", este mai reproductibilă și este mai bun predictor pentru prezența și progresia afecțiunii de organ decât valorile de cabinet [51,67]; de aceea, automăsurarea pe perioade corespunzătoare (de exemplu câteva săptămâni) înainte și după tratament poate fi și ea recomandată deoarece, prin costul redus, se poate îmbunătăți complianța pacientului la tratament [68].

Când se recomandă automăsurarea TA la domiciliu [48] trebuie acordată atenție următoarelor aspecte:

- Recomandați numai folosirea aparatelor validate; nici unul dintre aparatele disponibile în prezent cu măsurarea TA la nivelul articulației pumnului nu au fost validate corespunzător; la utilizarea acestor aparate pacientul trebuie să fie instruit să țină brațul la nivelul inimii în timpul utilizării;
- Recomandarea unui dispozitiv semi-automat în locul unui aparat cu mercur pentru a evita dificultatea instruirii pacienților și eroarea datorată problemelor de auz la pacienții în vârstă;
- Instruiți pacientul să facă măsurătoarea în poziție șezândă după câteva minute de odihnă și informați-l că valorile pot diferi între măsurători datorită variabilității spontane a TA;
- Evitați cererea unui număr excesiv de măsuri și asigurați-vă că unele dintre acestea sunt făcute înainte de luarea medicației pentru a oferi informații asupra duratei efectului tratamentului;
- În ce privește măsurarea ambulatorie a TA, a se ține cont că valorile normale sunt mai joase pentru automăsurare comparativ cu măsurarea de cabinet (tabel 4);
- Oferiți pacientului instrucțiuni clare asupra necesității informării medicului cu documentație corespunzătoare despre valorile măsurate și menționați necesitatea urmării tratamentului prescris fără modificări din propria inițiativă.

Recent a fost propusă transmiterea telefonică a valorilor tensionale pentru a scurta perioada de stabilire a tratamentului și pentru îmbunătățirea controlului asupra TA, dar metoda este în fază preliminară [69].

Măsurarea tensiunii arteriale sistolice în timpul exercițiului fizic sau testelor de laborator

Măsurarea TA în timpul exercițiului la bicicletă (nu au fost efectuate încă studii sistematice în timpul muncii de rutină) a fost propusă ca fiind un indicator mai sensibil al gradului de creștere a TA, a riscului cardiovascular sau posibilității ca indivizi normotensivi să dezvolte hipertensiune (valorile tensionale diastolice în timpul exercițiului pot fi incorecte și sunt slab reproductibile). Deși valoarea prag a TA din timpul exercițiului de la care se poate face deosebirea dintre subiecții normotensivi și cei hipertensivi nu a fost identificată corespunzător [70], valoarea acestei metode în completarea metodei măsurării TA la individul în repaus este susținută de studii mari pe termen lung [71,72]. O creștere a TA sistolice în timpul exercițiului la peste 200 mmHg în

timpul primelor 6 min de exercițiu cu bicicleta are o valoare predictivă de dublare a ratei mortalității cardiovasculare la bărbatul de vârstă medie. Cu toate acestea, dacă o creștere excesivă a TA în timpul exercițiului aduce sau nu precizie diagnostică pentru HTA în repaus depinde de răspunsul debitului cardiac; dacă creșterea debitului cardiac indusă de exercițiu la hipertensivi este redusă, TA din timpul exercițiului nu mai are putere prognostică independentă [73]. În ansamblu, deși potențial valoroasă, măsurarea TA sistolice în timpul exercițiului nu este recomandată ca procedură de rutină la hipertensivi.

Valorile tensionale obținute în timpul testelor de laborator nu sunt dovedite cert ca fiind factori predictivi utili [74].

Caseta 3 Măsurarea tensiunii arteriale

- Valorile tensionale măsurate în cabinetul medical sau clinică trebuie considerate în general ca referință;
- Monitorizarea ambulatorie de 24h a TA poate fi considerată ca având o valoare clinică suplimentară atunci când:
 - este descoperită o variabilitate importantă a TA de cabinet în cadrul aceleiași vizite sau în vizite diferite;
 - a fost măsurată o TA de cabinet ridicată la pacienți cu un risc cardiovas-cular global scăzut;
 - există o discrepanță marcată între valorile TA măsurate în cabinet și acasă;
 - este suspectată rezistența la tratamentul medicamentos;
 - pentru cercetare.
- Automăsurarea TA la domiciliu trebuie să fie încurajată pentru:
 - a aduce mai multe informații în sprijinul deciziei medicale;
 - îmbunătățirea compliancei pacientului la regimurile de tratament.
- Automăsurarea TA la domiciliu trebuie să fie descurajată ori de câte ori:
 - cauzează anxietate pacientului;
 - induce automodificarea regimului de tratament.
- Valorile normale sunt diferite pentru TA de cabinet, ambulatorie sau automăsurată la domiciliu (tabel 4).

Hipertensiunea izolată de cabinet sau de “halat alb”

La unii pacienți tensiunea arterială de cabinet este persistent ridicată în timp ce tensiunea vespérală sau valorile tensionale din 24h sunt normale. Această situație este pe larg cunoscută ca “hipertensiunea de halat alb” [75], deși termenul mai descriptiv și mai puțin mecanicist de „hipertensiune izolată de cabinet (de spital)” este de preferat, deoarece diferența între TA de cabinet și TA ambulatorie nu se corelează cu creșterea TA în cabinet sau spital indusă de răspunsul alert la prezența doctorului sau a asistentei medicale, deci cu adevăratul „efect de halat alb” [76]. Indiferent de terminologie, există astăzi dovezi că hipertensiunea izolată de cabinet nu este rară (aproximativ 10% în populația generală [77]). De asemenea, s-a dovedit faptul că la indivizii cu hipertensiune izolată de cabinet, riscul cardiovascular este mai mic decât la indivizii cu valori tensionale arteriale crescute atât în cabinet cât și ambulator [77]. Cu toate acestea, câteva studii, deși nu toate, au raportat că aceste condiții pot fi asociate cu afectare de organe țintă și anomalii metabolice ceea ce sugerează că se poate ca aceste fenomene să nu fie în totalitate inocente din punct de vedere clinic [78].

Tabel 5 Hipertensiunea izolată de cabinet (hipertensiunea de halat alb)

Diagnostic	TA de cabinet $\geq 140/90$ (la câteva vizite); TA ambulatorie 24 h $< 125/80$ mmHg
Investigații	Posibili factori de risc metabolic; posibile afectări de organe țintă
Prescripții	Modificări ale stilului de viață și urmărire apropiată; tratament medica-mentos dacă există dovezi de afectare

După cum este indicat în tabelul 5, medicii ar trebui să diagnosticheze hipertensiunea izolată de cabinet întotdeauna când aceasta $\geq 140/90$ mmHg la câteva vizite în timp ce tensiunea arterială ambulatorie din 24h este mai mică de 125/80 mmHg. Diagnosticul poate de asemenea să fie bazat pe valorile tensionale arteriale automăsurate la domiciliu (media câtorva zile de citire să fie mai mică de 135/85 mmHg). Trebuie căutați factorii de risc metabolic și afectările de organ țintă. Tratamentul trebuie instituit atunci când există

dovezi de afectare de organ sau de profil de risc cardiovascular crescut. Modificări ale stilului de viață și o urmărire atentă ar trebui implementate la toți pacienții cu hipertensiune izolată la care medicii optează pentru neînceperea unui tratament farmacologic.

Deși mai puțin frecvent, un fenomen care este reversul *hipertensiunii izolate de cabinet* poate apare la pacienți cu tensiunea arterială de cabinet normală (sub 140/90 mmHg), aceștia putând avea valori tensionale ambulatorii ridicate (“hipertensiune izolată ambulatorie”) [79]. Acești indivizi s-au dovedit a avea o prevalență a afectării de organe țintă mai mare decât cei cu TA normală [80].

Antecedente personale și heredo-colaterale

Antecedentele heredo-colaterale (Caseta 4) se vor obține dacă se poate în mod amănunțit, insistându-se în mod particular asupra existenței HTA, a DZ, dislipidemie, AVC sau a afecțiunilor renale.

Antecedentele personale se referă la:

1. existența și durata episoadelor hipertensive anterioare;
2. simptomatologia sugestivă pentru cauze secundare de hipertensiune, cât și pentru ingestia de substanțe care pot induce creșteri ale TA, de exemplu cocaina, amfetaminele, contraceptivele orale, steroizii, AINS, eritropoietina, ciclospirolinele;
3. dieta, insistându-se pe ingestia de grăsimi, sare și alcool, fumatul, activitatea fizică, creșterea în greutate.
4. simptomatologia sugestivă pentru boală coronariană, insuficiență cardiacă, afectare cerebrovasculară sau boală vasculară periferică, afectare renală, diabet zaharat, gută, dislipidemie, bronhospasm sau orice alte afecțiuni semnificative, cât și medicația utilizată în tratarea acestora;
5. terapia antihipertensivă utilizată, rezultatele obținute și reacțiile adverse pe care aceasta le-a provocat;
6. factori personali, familiali și de mediu care pot influența TA, riscul cardiovascular, cât și evoluția și rezultatul tratamentului.

Caseta 4 Aspecte importante în evaluarea antecedentelor personale și heredo-colaterale

1. Durata și nivelul anterior al creșterii TA.
2. Elemente de hipertensiune secundară:
 - a) antecedente de boală renală (ex. rinichi polichistic)
 - b) boală renală, infecții ale tractului urinar, hematurie, abuz de substanțe analgetice (afectare parenchim renal);
 - c) ingestia de cocaină, amfetamine, steroizi, AINS, ciclosporină;
 - d) episoade de anxietate, palpitații (feocromocitom), cefalee;
 - e) episoade de slăbiciune musculară și tetanie (aldosteronism).
3. Factori de risc:
 - a) hipertensiune și boală cardiovasculară;
 - b) hiperlipidemie;
 - c) diabet zaharat;
 - d) fumat;
 - e) dietă;
 - f) obezitate; gradul de sedentarism;
 - g) personalitate.
4. Simptome ale leziunii de organ:
 - a) cefalee, vertij, AIT, deficit motor/senzorial
 - b) palpitații, dureri precordiale, dispnee
 - c) sete, poliurie, nicturie, hematurie
 - d) extremități reci, claudicație intermitentă.
5. Terapie antihipertensivă utilizată anterior:
 - a) medicamente utilizate, eficacitatea acestora și reacțiile adverse raportate.
6. Factori personali, familiali și de mediu

Examenul clinic

În plus față de măsurarea TA, examenul clinic ar trebui orientat spre evidențierea unor factori de risc adiționali (în special obezitate), cât și spre semne sugestive pentru hipertensiunea secundară sau afectarea de organ (Caseta 5).

Examenle paraclinice

Investigațiile de laborator (Caseta 6) vor fi orientate spre evidențierea unor factori de risc adiționali, căutându-se elemente de hipertensiune secundară sau prezența/absența leziunii de organ. Numărul minim de investigații de laborator care ar trebui incluse este încă un subiect de dezbatere dar s-a căzut de acord că ordinea acestora va fi

de la simplu la complex. Cu cât pacientul este mai tânăr, TA mai mare și dezvoltarea HTA mai rapidă, cu atât fișa de diagnostic paraclinic va fi mai complexă.

Caseta 5 Hipertensiunea secundară și leziunea de organ: examenul clinic

Semne care sugerează existența hipertensiunii secundare și a leziunii de organ

- Sindromul Cushing.
- Neurofibromatoză (feocromocitom).
- Nefromegalie (rinichi polichistic).
- Auscultația de sufluri abdominale (hipertensiune reno-vasculară).
- Auscultație precordială/toracică (coarctare de aortă/boală aortică).
- TA redusă la nivel femural (coarctare de aortă/boală aortică).

Semne care sugerează leziunea de organ

- Creier: suflu la nivel carotidian, deficit motor sau senzorial.
- Retina: anomalii la examenul fundului de ochi.
- Cord: aritmie, galop ventricular, raluri pulmonare, edem periferic.
- Artere periferice: reducerea, absența sau asimetria pulsului, extremități reci; apariția de leziuni tegumentare datorate ischemiei.

În contextul european destul de uniform, unde boala cardiovasculară reprezintă prima cauză de morbiditate și mortalitate, examenul paraclinic de rutină ar trebui să includă următoarele investigații: glicemia, colesterolul total, HDL-colesterolul, trigliceridele, ureea, creatinina, sodiul, potasiul, hemoglobina și hematocritul; sedimentul urinar; electrocardiograma. Dacă glicemia à jeune depășește 6,1 mmol/l (110 mg/dl), ar trebui determinată glicemia post-prandială sau efectuat un test de toleranță la glucoză [81,82]. O glicemie à jeune de 7 mmol/l (126 mg/dl) sau o glicemie la 2 ore post-prandial de 11 mmol/l (198 mg/dl) este considerată actual etalon pentru diabetul zaharat [81,82]. Argumentele în favoarea utilizării proteinei C reactive în prevenția primară [41] recomandă determinarea ei, în special la pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic [42], mai ales în condițiile existenței la ora actuală a unor teste accesibile, cu sensibilitate ridicată.

Caseta 6 Examenе paraclinice

Investigații de rutină

- Glicemie
- Colesterol total
- HDL-colesterol
- Trigliceride
- Acid uric
- Creatinină serică
- Hemoglobină/hematocrit
- Sumar de urină (completat cu examenul sedimentului urinar)
- Electrocardiograma

Investigații recomandate

- Ecocardiograma
- Ultrasonografie carotidiană (și femurală)
- Proteina C-reactivă
- Microalbuminuria (esențială în cazul pacienților cu diabet zaharat)
- Proteinuria (cantitativă)
- Examenul fundului de ochi (în HTA severă)

Investigații complementare (de specialitate)

- În HTA complicată: evaluarea funcției cerebrale, cardiace și renale
- Identificarea HTA secundare prin: măsurarea nivelului reninei, aldosteronului, corticosteroidilor, catecolaminelor; arteriografie; ultrasonografie, atât renală, cât și a corticosuprarenalei; tomografie computerizată (CT); creier: rezonanță magnetică nucleară (RMN)

Identificarea leziunii organului țintă

Datorită importanței pe care o are afectarea organului țintă în determinarea riscului global cardiovascular la pacientul hipertensiv (tabele 2 și 3), evidențierea acesteia va trebui tratată cu cea mai mare atenție. Studii recente au arătat ca în lipsa unor investigații ecografice cardiovasculare pentru evidențierea hipertrofiei ventriculare stângi cât și a îngroșării peretelui carotidian (existența plăcii ateromatoase), până la 50% dintre pacienții hipertensivi pot fi clasificați în mod eronat ca având un risc minor sau moderat, în timp ce prezența leziunii cardiace sau vasculare îi plasează în grupul pacienților cu risc înalt [45]. Ecocardiografia și ultrasonografia vasculară pot fi deci considerate ca teste recomandate, în special la pacienții la care

leziunea de organ nu este evidențiată în urma investigațiilor de rutină. În același timp, identificarea microalbuminuriei este recomandată deoarece există din ce în ce mai multe dovezi că ea reprezintă un marker sensibil al leziunii de organ, nu numai în diabet, ci și în hipertensiunea arterială.

Datorită importanței pe care o are leziunea de organ, nu numai în diagnosticarea riscului cardiovascular, dar și în urmărirea evoluției pacienților și utilizarea factorilor complementari pentru determinarea rezultatelor tratamentului la acești pacienți, metodologia evaluării leziunii de organ va fi prezentată la nivel de detaliu mai jos.

Cord

Electrocardiograma ar trebui să fie inclusă în toate investigațiile de rutină la pacienții cu TA ridicată pentru evidențierea ischemiei, tulburărilor de conducere cât și a aritmiilor. Sensibilitatea acesteia în detectarea hipertrofiei ventriculare stângi este scăzută dar, în același timp, pozitivitatea indicelui Sokolow-Lyon ($SV_1 + RV_{5-6} > 38 \text{ mm}$) sau a indicelui Cornell modificat ($> 2440 \text{ mm} \cdot \text{ms}$) s-au demonstrat a fi predictorii independenți ai evenimentelor cardiovasculare [83]. Produsul de voltaj Cornell pentru durata QRS a fost utilizat cu succes pentru detectarea pacienților cu hipertrofie ventriculară stângă cu scopul includerii acestora într-un studiu intervențional [84]. Electrocardiograma poate fi utilizată și în identificarea supraîncărcării ventriculare, fenomen ce indică un risc mai sever [83]. Ecocardiografia este fără îndoială mult mai sensibilă decât electrocardiograma în diagnosticarea hipertrofiei ventriculare stângi [85]; în plus, reprezintă și un predictor al riscului cardiovascular [86]. Disponibilitatea ecocardiografiei a crescut în Europa, iar în momentul în care există dubii în ceea ce privește decizia terapeutică, un examen ecocardiografic poate fi important în clasificarea mai precisă a nivelului global de risc al respectivului pacient hipertensiv, cât și în orientarea tratamentului [45]. Evaluarea ar trebui să includă măsurarea septului intraventricular, cât și a grosimii peretelui posterior și a diametrului ventriculului stâng la sfârșitul diastolei, împreună cu determinarea masei ventriculare (stângi) utilizându-se formulele disponibile [87]. În pofida faptului că există o relație directă între indicele masei ventriculului stâng și riscul cardiovascular, valorile de 125 g/m^2 pentru bărbați și 110 g/m^2 pentru femei sunt utilizate pe scară largă pentru estimări mai curând

conservatoare ale hipertrofiei ventriculului stâng. Clasificarea în hipertrofii concentrice sau excentrice și remodelarea concentrică - utilizându-se raportul rază/perete ventricular (valorile $>0,45$ definesc forma concentrică) - s-au dovedit de asemenea a avea rol predictiv pentru riscul cardiovascular [88]. Metodele ultrasonografice pentru evaluarea cantitativă a fibrozei care însoțește hipertrofia (ecoreflectivitate [89], dispersie inversată – back scattering [90]) au fost descrise dar până în prezent se utilizează mai curând la nivel de cercetare. Ecocardiografia oferă în plus mijloacele evaluării funcției ventriculare stângi sistolice, inclusiv scurtarea fracționată a peretelui mijlociu, ceea ce s-a dovedit a fi un predictor valabil al evenimentelor cardiovasculare [91,92]. De asemenea, distensia ventriculară stângă în diastolă poate fi determinată prin metoda Doppler de măsurare a raportului dintre undele E și A ale fluxului sangvin transmitral (și, mai precis, prin determinarea timpului de relaxare diastolică precoce, cât și a pattern-ului fluxului venos pulmonar în atriul stâng) [93]. În prezent există un interes dovedit pentru a se determina în ce măsură disfuncția diastolică poate fi un predictor al apariției dispneei și al toleranței scăzute la efort fără dovada existenței disfuncției sistolice, manifestări ce apar frecvent, atât în hipertensiune, cât și la persoanele în vârstă (așa-numita insuficiență cardiacă diastolică) [92]. În final, ecocardiografia poate oferi dovezi ale existenței defectelor de contractilitate ale peretelui ventricular, urmare a ischemiei sau a unui infarct, cât și a disfuncției sistolice. Alte metode de diagnostic, cum ar fi rezonanța magnetică nucleară, scintigrafia cardiacă, testul de efort și angiografia coronariană, sunt rezervate pentru indicații specifice (boală coronariană, cardiomiopatie). Examenul radiologic toracic reprezintă de cele mai multe ori un instrument adițional util în diagnostic, atunci când se cer informații legate de arterele intra-toracice mari sau de circulația pulmonară.

Vasele sangvine

Examinarea ultrasonografică a arterelor carotide cu determinarea grosimii complexului intimă-medie și stabilirea prezenței plăcii de aterom [94] s-a dovedit în mod repetat utilă în predicția atât a accidentului vascular cerebral, cât și a infarctului de miocard [95-100]. O evaluare recentă a indicat ca utilă folosirea ecocardiografiei în stratificarea precisă a nivelului de risc la pacienții hipertensivi [45]. Relația dintre indicele intimă-medie și

evenimentele cardiovasculare este directă, dar o valoare $\geq 0,9$ mm poate fi considerată ca o estimare conservatoare a alterării semnificative a vasului.

Interesul crescut în determinarea TA sistolice ca predictor al evenimentelor cardiovasculare [101], interes stimulat și de dovezile apărute în urma studiilor de scădere a TA la vârstnici și în HTA sistolică izolată, au condus la dezvoltarea tehnicilor de măsurare a complianței arterelor mari. Aceasta a condus la acumularea unei cantități mari de informație atât în plan fiziologic și fiziopatologic, cât și în plan farmacologic și terapeutic [102,103]. Două dintre tehnici ce permit măsurarea vitezei undei pulsatile au fost dezvoltate până la nivelul utilizării lor ca proceduri de diagnostic și anume dispozitivul de măsurare a vitezei undei de puls [104] și a indicelui de augmentație [10,105]. Ambele sunt de o importanță reală, în special din poziția afirmației că TA intraortică (și deci TA exercitată în inimă și creier) poate fi diferită de cea măsurată în mod curent în braț și poate fi un factor predictor pentru rezultate (terapeutice) [104,106], dar poate fi influențată în mod diferit de diversele clase terapeutice antihipertensive. Cu toate acestea, ambele tehnici vor trebui testate în studii prospective pentru a li se stabili valoarea predictivă.

Există în prezent un interes larg pentru studiul disfuncției sau lezării endoteliale ca marker timpuriu al leziunii cardiovasculare [107, 108]. Deși investigațiile au dus la un progres considerabil în înțelegerea HTA și a consecințelor acesteia, dovezile că disfuncția endotelială izolată are o valoare predictivă în hipertensiune sunt mai curând nesemnificative. În plus, tehnicile folosite în prezent în investigarea răspunsului endotelial la diferiți stimuli sunt fie invazive, fie prea laborioase și mari consumatoare de timp pentru a fi utilizate în evaluarea clinică a pacientului hipertensiv. Cu toate acestea, studiile recente cu markeri circulanți ai activității endoteliale în sensul disfuncției sau lezării (NO și metaboliții acestuia, endoteline, citokine, molecule de adeziune etc.) pot furniza în curând metode simplificate pentru evaluarea disfuncției și lezării endoteliale în scopul utilizării clinice a acestora [110], un exemplu în acest sens fiind proteina C-reactivă [41].

Rinichi

Diagnosticul leziunilor renale induse de HTA se bazează pe identificarea unui nivel

crescut de creatinină serică, a unui clearance scăzut (mă-surat sau estimat) al acesteia sau pe microalbu-minurie/macroalbuminurie, acestea fiind limitele metodelor uzuale de laborator pentru detecția proteinuriei. Prezența insuficienței renale mode-rate a fost definită recent astfel: creatinina serică $\geq 133\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl) la bărbați și $124\mu\text{mol/l}$ (1,4 mg/dl) la femei [111,112] sau un clearance al creatininei de 60-70 ml/min [40]. O estimare a valorii clearance-ului creatininei în absența colectării unei probe de urină în 24 h se poate obține prin ecuații de predicție corectate în care sunt incluse vârsta, sexul și masa corporală [112]. O ușoară creștere a creatininei serice și a ureei sangvine poate uneori să apară la instituirea sau intensificarea terapiei antihipertensive, dar aceste rezultate nu se vor interpreta ca o deteriorare progresivă a funcției renale. Hiperuricemia se observă frecvent la pacienții hipertensivi netratați și s-a dovedit că aceasta se corelează cu existența nefrosclerozei [113].

În timp ce o concentrație crescută a creatininei serice conduce la scăderea ratei filtrării glomerulare, o creștere a excreției albuminei sau proteinelor demonstrează o disfuncție la nivelul barierei de filtrare glomerulare [114]. S-a demonstrat că microalbuminuria are rol predictor în dezvoltarea unei nefropatii diabetice evidente atât în DZ tip 1, cât și tip 2 [115], în timp ce prezența proteinuriei în general indică existența leziunii parenchimoase constituite [114]. La pacienții hipertensivi non-diabetici microalbuminuria, chiar sub valorile etalon [116], s-a dovedit a avea rol în predicția evenimentelor cardiovasculare [117-119], iar o relație directă între excreția albuminei și atât mortalitatea cardiovasculară, cât și non-cardiovasculară a fost demonstrată într-un studiu populațional recent [120].

Identificarea unei disfuncții renale la pacientul hipertensiv (demonstrată prin existența oricărui parametru de mai sus) este frecventă și constituie un foarte puternic predictor al evenimentelor cardiovasculare viitoare și/sau decesului (de cauză vasculară) [39,40,121,122]. Din acest motiv se recomandă ca nivelul de creatinină serică (și posibil și clearance-ul de creatinină estimat în funcție de vîrstă, sex și dimensiunile corporeale) [112], ureea serică și proteinele din urină (cu test semicantitativ de culoare) să fie măsurate la toți pacienții hipertensivi. Microalbuminuria va trebui măsurată la toți pacienții diabetici și, acolo unde va fi posibil, la toți pacienții hipertensivi non-diabetici printr-o metodă de laborator validă,

bazată pe probe de urină colectate în timpul nopții [115,123].

Examenul fundului de ochi

În contrast cu anii '30, când s-a formulat clasi-ficarea în patru grade a modificării aspectului fundului de ochi la pacientul hipertensiv (Keith Wagener și Baker) [124], în prezent pacienții hipertensivi cu exsudate hemoragice (grad 3) și edem papilar (grad 4) precoce sunt foarte rar depistați. Gradele 1 și 2 de modificare arteriolară sunt frecvent identificate, dar nu există o dovadă clară că acestea au o valoare prognostică semnificativă. O evaluare recentă a 800 de pacienți hipertensivi nespitalizați [43] a arătat că pre-valența gradelor 1 și 2 de modificare retiniană a atins 78% (în contrast cu 43% pentru plăci de aterom la nivel carotidian, 22% pentru hiper-trofia ventriculară stîngă și 14% pentru microal-buminurie). Prin urmare există îndoieli în ce măsură gradele 1 și 2 de afectare retiniană pot fi folosite ca dovadă pentru leziunea de organ în stratificarea nivelului global de risc cardio-vascular, în timp ce în mod clar gradele 3 și 4 reprezintă markeri siguri pentru complicațiile hipertensive severe. Metode de investigare mai selective sunt încă în stadiu de cercetare [125].

Creier

La pacienții care au avut deja un AVC, tehnicile imagistice din prezent permit un diagnostic îmbunătățit al existenței, naturii și locației leziunii [126]. Tomografia computerizată (CT) cerebrală reprezintă procedura standard de diagnosticare a accidentului vascular cerebral dar, cu excepția identificării rapide a hemoragiei intracraniene, tomografia computerizată este înlocuită progresiv cu rezonanța magnetică nucleară. RMN bazată pe difuziune poate identifica leziunea ischemică în câteva minute de la instalarea ocluziei arteriale. Mai mult, RMN, în special în varianta FLAIR (fluid-attenuation inversion recovery), este evident superioară CT în identificarea infarctelor cerebrale silențioase, majoritatea dintre acestea fiind mici sau profunde (așa numitele infarcte lacunare)

În două studii populaționale, Cardiovascular Health Study [127] și Atherosclerosis Risk in Community Study [128], RMN a detectat infarcte cerebrale silențioase mai mari de 3 mm în diametru la 28%, respectiv 11% dintre subiecți. În ciuda relevanței clinice a acestor constatări, disponibilitatea limitată,

consumul mare de timp la utilizare și costul RMN nu permit o utilizare a acestuia pe scară largă în eva-luarea diagnostică a pacienților hipertensivi în vârstă, dar o utilizare mai largă poate fi accep-tabilă la pacienți cu tulburări neurologice, în special pierderi de memorie. Deoarece majorita-tea tulburărilor cognitive la pacienții în vârstă sunt legate, cel puțin în parte, de hipertensiune [129,130], testele de evaluare a stării cognitive ar trebui folosite mai frecvent la acești pacienți pentru completarea diagnosticului.

Screening-ul pentru detectarea formelor de hipertensiune secundară

La o minoritate dintre pacienții adulți cu hipertensiune (de la sub 5% până la 10%) poate fi identificată o cauză specifică a creșterii presiunii arteriale. Un screening simplu pentru formele de hipertensiune secundară poate fi obținut din corelarea antecedentelor clinice, a examenului fizic și a investigațiilor de laborator uzuale (Casetele 4-6). În plus, o hipertensiune secundară este sugerată de o creștere severă a valorilor presiunii arteriale, instalarea bruscă a hipertensiunii și răspunsul modest la tratamentul medicamentos. În asemenea cazuri devin necesare proceduri diagnostice specifice, care vor fi detaliate în continuare.

Hipertensiunea reno parenchimotoasă

Boala renală parenchimotoasă reprezintă cea mai frecventă cauză de hipertensiune secundară. Descoperirea prin examen clinic a unor mase abdominale bilaterale orientează diagnosticul către boala renală polichistică și trebuie să conducă la examinare ecografică abdominală. Ecografia renală a înlocuit aproape complet urografia intravenoasă în explorarea anatomică a rinichiului. În timp ce urografia necesită injec-tarea de substanță de contrast potențial nefro-toxică, ecografia este o metodă neinvazivă care poate furniza toate datele anatomice necesare despre mărimea și forma rinichilor, grosimea zonei corticale, gradul de obstrucție al tractului urinar, prezența maselor renale [131]. Evaluarea prezenței proteinelor, eritrocitelor și leucocitelor în urină, ca și determinarea concentrației creati-ninei serice reprezintă testele funcționale de screening suficiente în boala renală parenchima-toasă. Aceste teste sunt obligatorii pentru toți pacienții hipertensivi [132,133]. Boala renală parenchimotoasă poate fi exclusă dacă examenul biologic al urinei și concentrația creatininei

serice sunt normale la determinări repetate. Prezența în urină a eritrocitelor și leucocitelor trebuie confirmată prin examen microscopic. Dacă testele de screening confirmă boala renală parenchimotoasă, se impune explorarea detaliată a funcției renale.

Hipertensiunea renovasculară

Hipertensiunea renovasculară este a doua cauză comună de hipertensiune secundară. La aproxi-mativ 75% dintre pacienți stenoza de arteră renală este cauzată de ateroscleroză (în special la populația vârstnică). Displazia fibromusculară este responsabilă de până la 25% din cazurile totale (și este cea mai obișnuită formă la adultul tânăr). Semnele sugestive pentru stenoze de arteră renală sunt constituite de prezența unui suflu arterial abdominal lateralizat, hipokaliemie, poliglobulie și de scăderea progresivă a funcției renale. Aceste semne lipsesc la mulți pacienți cu hipertensiune renovasculară. Suflul arterial abdominal este prezent, de pildă, doar la 40% dintre pacienții cu stenoză de arteră renală. Determinarea ecografică a diametrului longitudinal al rinichiului poate fi utilizată ca procedură de screening. O diferență de peste 1,5 cm în lungime între cei doi rinichi, aspect care de regulă pune diagnosticul de stenoză de arteră renală, se întâlnește doar la 60-70% dintre pacienții cu hipertensiune renovasculară. Examinarea Doppler color cu calculul vitezei sistolice maxime și al indicelui de rezistență a arterei renale poate conduce la detectarea steno-zelor de arteră renală, îndeosebi a celor localizate aproape de originea vasului [134]. Această tehnică are o înaltă sensibilitate și specificitate atunci când este utilizată de un examinator performant [135]. Există dovezi că investigarea vaselor renale prin tehnica angiografiei RMN tridimensionale de contrast cu gadolinium în apnee ("breath hold") poate deveni procedura diagnostică de elecție pentru diagnosticarea hipertensiunii renovasculare [136]. Unii autori comunică o sensibilitate a acestei metode de peste 95% [137]. O altă procedură imagistică cu sensibilitate similară este tomografia computerizată spirală care necesită utilizarea unui mediu de contrast care conține iod și expunerea la raze X în doze destul de mari. În cazul unei suspiciuni mari de stenoza de arteră renală confirmarea trebuie obținută prin arteriografie renală digitală cu substrație. Această procedură invazivă rămâne standardul de aur pentru detectarea stenozei de arteră renală. Determinarea raportului de renină la nivelul venelor renale necesită cateterizarea ambelor

vene renale și colectarea de probe simultane din fiecare venă renală și din vena cavă. În pofida anumitor opinii exprimate, acest test nu a întrunit o specificitate și o sensibilitate acceptabile și nu poate fi recomandat ca procedeu de screening. Sunt multe date care întăresc valoarea acestei proceduri pentru explorarea semnificației funcționale a unei stenoze de arteră renală detectate arteriografic, dar aspectul este controversat încă.

Feocromocitomul

Feocromocitomul este o formă foarte rară de hipertensiune secundară. Determinarea nivelului de catecolamine (noradrenalina și adrenalina) ca și a metanefrinelor în probe urinare succesive per 24 de ore este o metodă de încredere pentru detectarea bolii. Sensibilitatea metodei crește semnificativ, peste 95%. La majoritatea pacienților cu feocromocitom excreția urinară de noradrenalină, adrenalina, normetanefrină și metanefrină este atât de crescută încât nu este necesară o confirmare diagnostică suplimentară. Dacă excreția urinară de catecolamine și a metaboliților acestora este numai ușor crescută sau în limite normale, deși există o mare suspiciune clinică de feocromocitom, poate fi aplicat testul de stimulare glucagonică. Acest test necesită determinarea plasmatică a catecolaminelor și trebuie făcut după ce pacientul a fost tratat eficient cu un alfa-blocant. Acest pre-tratament previne creșteri marcate ale tensiunii arteriale după injecția de glucagon. Testul lipsei de răspuns la clonidină necesită de asemenea determinarea catecolaminelor plasmatică. Acest test este utilizat pentru identificarea pacienților cu hipertensiune esențială și cu activitate crescută a sistemului nervos simpatic care determină creșteri ușoare ale eliminărilor urinare de catecolamine și metaboliți ai acestora [139]. După stabilirea diagnosticului de feocromocitom este necesară localizarea tumorii. Întrucât feocromocitoamele au deseori dimensiuni mari și sunt localizate în interiorul sau în imediata vecinătate a glandelor suprarenale, diagnosticul se pune deseori ecografic. O procedură imagistică mai sensibilă este tomografia computerizată. Tomografia cu metaiodobenzilguanidină (MIBG) este utilă în localizarea feocromocitoamelor extra-glandulare și a metastazelor celor 10% dintre feocromocitoame care sunt de natură malignă.

Aldosteronismul primar

Determinarea nivelului de potasiu seric este considerată test de screening al bolii. Totuși, doar aproximativ 80% dintre pacienți au

hipokaliemie într-o fază precoce [140] și anumiți autori consideră că hipokaliemia poate fi absentă chiar în cazuri severe [141]. În mod particular la pacienții cu hiperplazie suprarenală bilaterală nivelele serice de potasiu pot fi normale sau doar puțin scăzute [142]. Diagnosticul este confirmat [după întreruperea medicamentelor care interferează cu producerea reninei, cum ar fi beta-blocantele, inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei, blocanții de receptori ai angiotensinei și diureticele] printr-un nivel scăzut de activitate a reninei plasmatice ($<1\text{ng/ml}$ pe oră) și nivele crescute de aldosteron plasmatic. Un raport scăzut între aldosteronul plasmatic (ng/dl) și activitatea reninei plasmatice (ng/ml pe ora) > 50 este înalt sugestiv de aldosteronism primar [142]. Diagnosticul de aldosteronism primar este confirmat de testul de supresie la fludrocortizon: în prezența aldosteronismului primar administrarea de fludrocortizon timp de 4 zile reduce suplimentar activitatea reninei plasmatică fără să scadă aldosteronul plasmatic sub un nivel prag de 95 ng/dl [143]. Procedurile imagistice cum ar fi tomografia computerizată și rezonanța magnetică sunt utilizate pentru localizarea unei tumori secretante de aldosteron, dar morfologia suprarenalelor se corelează slab cu funcția lor și ca urmare recoltarea de probe venoase, deși metodă invazivă și dificil de realizat, este considerată de unii cercetători ca o procedură sigură [141, 144].

Sindromul Cushing

Hipertensiunea este foarte frecventă în sindromul Cushing, afectând aproximativ 80% dintre pacienți. Sindromul este deseori sugerat de statusul clinic tipic al habitusului pacientului. Determinarea excreției urinare de cortizol este cel mai practic și corect index al secreției de cortizol și orice valoare care depășește 110 nmol ($40\text{ }\mu\text{g}$) este înalt sugestivă pentru existența sindromului. Diagnosticul este confirmat de testul cu durată de 2 zile de răspuns la o doză mică de dexametazonă ($0,5\text{ mg}$ la fiecare 6 ore timp de 8 doze) sau de testul nocturn de răspuns la dexametazonă (1 mg administrat la orele 23:00). Dacă la testul cu durată de 2 zile excreția urinară de cortizol în ziua a doua este mai mare de 27 nmol ($10\text{ }\mu\text{g}$) pe zi, diagnosticul de sindrom Cushing este sigur. Același diagnostic este validat dacă concentrația plasmatică de cortizol depășește 140 nmol/l ($5\text{ }\mu\text{g/dl}$) la orele 08:00 în cazul testului nocturn. Un rezultat normal la oricare din cele două teste exclude diagnosticul de sindrom Cushing. [145]. Teste și proceduri imagistice suplimentare trebuie

folosite pentru a diferenția variatele forme ale sindromului. [146].

Coarctarea de aortă

Coarctarea de aortă este o cauză rară de hipertensiune la copii și adulții tineri. Diagnosticul este de obicei evident din examenul fizic. Un suflu mezosistolic, care poate deveni continuu în timp, este audibil în partea anterioară a peretelui toracic iradiind și posterior. Pulsul femural este defazat față de pulsul radial. Hipertensiunea este prezentă bilateral la membrele superioare concomitent cu presiuni scăzute sau nedeterminabile la nivelul membrelor inferioare.

Hipertensiunea indusă medicamentos

Substanțele sau medicamentele care pot crește tensiunea arterială includ: licvoriția, contraceptivele orale, steroizii, antiinflamatoarele nesteroidiene, cocaina și amfetaminele, eritropoietina, ciclosporinele. Pacientul trebuie interogată specific în timpul anamnezei despre aceste substanțe, iar utilizarea acestora, dacă este necesară, trebuie monitorizată cu atenție.

Studiul genetic

Studiul genetic nu are încă un rol clar în examinarea de rutină a persoanelor hipertensive. Deși deseori există un istoric familial de hipertensiune la aceste persoane, sugerând contribuția moștenirii genetice la patogeneza acestei condiții, cea mai comună formă de hipertensiune – hipertensiunea esențială – are un caracter puternic heterogen, ceea ce indică o etiologie multifactorială și anomalii poligenice [147, 148]. Variații ale anumitor gene ar putea determina ca o anumită persoană să fie mai mult sau mai puțin sensibilă la un anumit factor din mediul înconjurător [149] sau la medicamente [150]. Un număr de mutații la nivelul genelor care codifică sistemele majore care controlează tensiunea arterială (cum ar fi enzima de conversie a angiotensinei, angiotensinogenul, receptorul de angiotensină II, alfa-aducina și canalul epitelial de sodiu sensibil la amilorid [ENaC]) au fost descrise la om, dar rolul exact al acestora în patogeneza hipertensiunii esențiale este încă neclar [147, 148]. Prin urmare, căutarea genelor candidate la mutații la persoanele hipertensive nu este foarte utilă în momentul de față. În formele monogenice mai rare de hipertensiune moștenită, analiza genetică poate fi utilă pentru a confirma sau pentru a exclude diagnostice specifice. Formele monogenice de hipertensiune sunt sindromul Liddle, cauzat de

activarea mutațiilor ENaC [151]; sindromul de exces aparent de mineralocorticoizi datorat inactivării mutațiilor în gena care codifică enzima 11 β -hidroxisteroid dehidrogenaza tip 2 (enzima care convertește cortizolul în cortizon), generând o stimulare crescută a receptorului mineralocorticoid de către cortizol [152]; a aldosteronismului glicocorticoid-dependent reversibil, care rezultă (1) din prezența în zona glomerulară a suprarenalei a unei gene hibride care codifică atât sintaza de aldosteron cât și 11 β -hidroxilaza și, deoarece activitatea 11 β -hidroxilazei este ACTH-dependență, și (2) de prezența sintezei crescute de aldosteron.

Abordare terapeutică

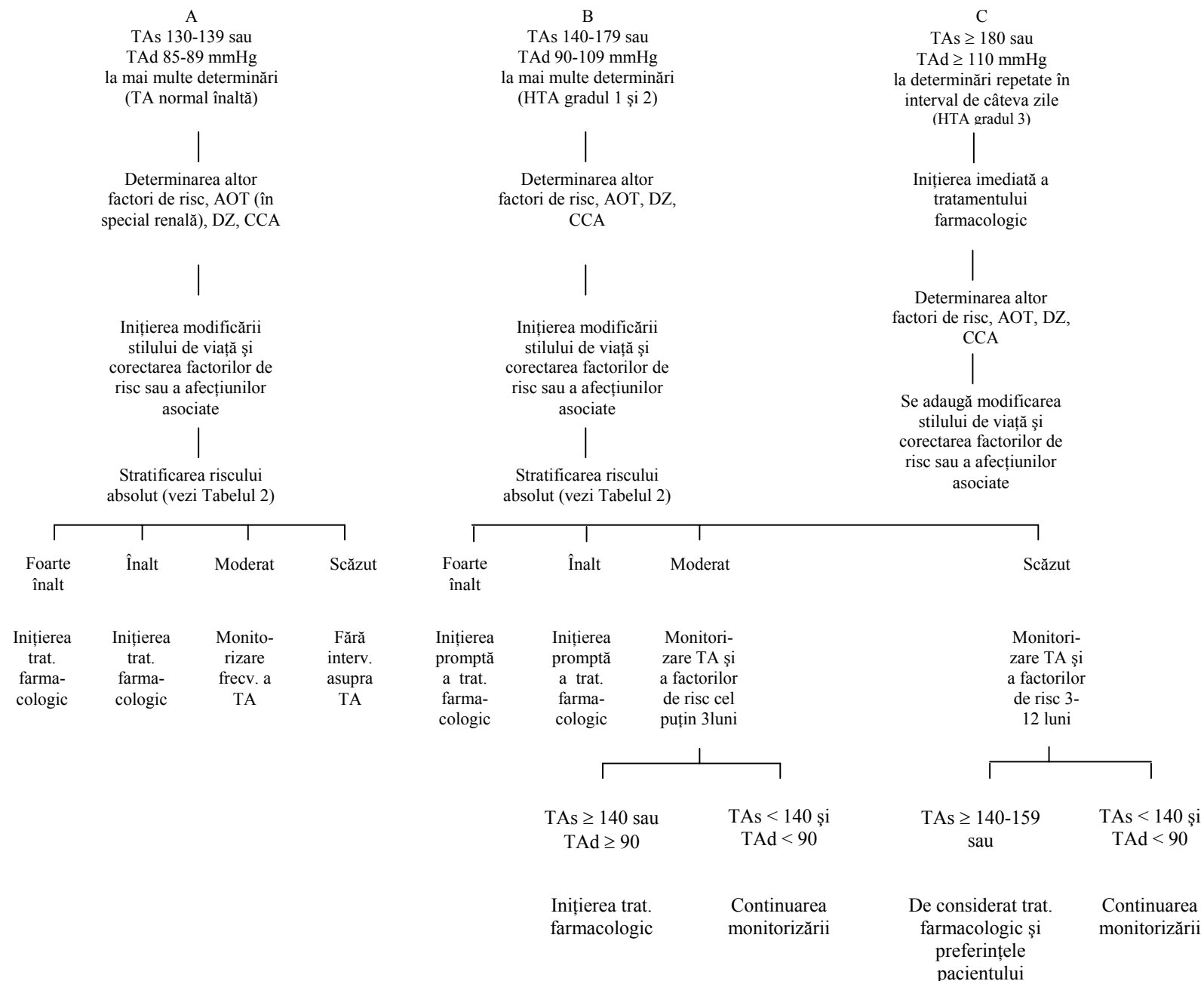
Momentul inițierii tratamentului antihipertensiv

Ghidurile pentru inițierea tratamentului antihipertensiv se bazează pe 2 criterii: (1) nivelul riscului cardiovascular global, după cum este indicat în Tabelul 2; și (2) nivelul tensiunii arteriale sistolice și diastolice (Tabel 1). Nivelul total de risc cardiovascular reprezintă criteriul principal pentru intervenția terapeutică în timp ce valori scăzute sau crescute ale presiunii arteriale reprezintă mai mult sau mai puțin criterii pentru inițierea terapiei, care să conducă la scăderea presiunii arteriale. Comparativ cu ghidurile anterioare ale Societăților Europene [3, 4] sau ghidurile WHO/ISH [2], recomandările rezumate în Figura 1 nu mai sunt limitate doar la subiecți cu hipertensiune de gradele 1 și 2 ci se extind și la subiecți cu valori normal-înalte ale presiunii arteriale. Recomandările actuale detaliază suplimentar modul de abordare al pacienților cu hipertensiune gradul 3.

Includerea persoanelor cu tensiune arterială sistolică între 130-139 mmHg și tensiune arterială diastolică 85-89 mmHg în cadrul subiecților la care este posibilă inițierea de tratament antihipertensiv se bazează pe următoarele dovezi recente:

1. Studiul PROGRESS [154] a demonstrat că pacienții cu accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor în antecedente și tensiune arterială < 140/90 mmHg. Dacă nu primesc tratament (placebo), au o incidență a evenimentelor cardiovasculare de aproximativ 17% în 4 ani (risc foarte mare conform ghidurilor) risc care este scăzut cu 24% prin reducerea tensiunii arteriale.

Fig. 1



Inițierea tratamentului antihipertensiv. Decizie bazată pe nivelul inițial al TA (A, B, C) și pe nivelul riscului global
 TA tensiune arterială; TAs tensiune arterială sistolică; TAd tensiune arterială diastolică; AOT afectarea organelor țintă; CCA condiții clinice asociate

2. Date similare a adus și studiul HOPE [155] pentru pacienți „normotensivi” cu risc coronarian înalt.

3. Studiul ABCD [156] a demonstrat că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și tensiune arterială < 140/90 mmHg ar putea de asemenea beneficia de o scădere agresivă a presiunii arteriale, cel puțin în ceea ce privește prevenirea accidentului vascular cerebral și progresia proteinuriei.

4. Studiul Framingham Heart Study [157] a demonstrat că subiecții de sex masculin cu tensiune arterială normal înaltă au o incidență de boală cardiovasculară la 10 ani de 10%, adică în intervalul definit de aceste ghiduri ca risc adițional scăzut.

Întrucât dovada beneficiilor scăderii tensiunii arteriale la pacienții cu tensiune arterială normal înaltă este deocamdată limitată la pacienții cu accident vascular cerebral [154], boală coronariană [155] și diabet [156], tratamentul antihipertensiv în acest interval de valori ale TA poate fi recomandat doar pacienților cu risc înalt. Monitorizarea atentă a tensiunii arteriale fără intervenție medicamentoasă este recomandată pacienților cu scor de risc moderat sau scăzut care se considera ca beneficiază îndeosebi de pe urma modificării stilului de viață și a corectării altor factori de risc (de ex. renunțarea la fumat).

Prevederile ghidurilor anterioare [2] se reconfirmă la pacienții cu hipertensiune de gradele 1 și 2 cu recomandarea de a verifica constant valorile tensiunii arteriale, de a iniția măsuri de modificare a stilului de viață și de stratificare a riscului. Tratamentul medicamentos antihipertensiv trebuie inițiat prompt la subiecții clasificați ca fiind cu risc mare sau foarte mare, în timp ce subiecții aflați la risc scăzut sau moderat în ceea ce privește tensiunea arterială, ca și la cei cu alți factori de risc cardiovasculari trebuie monitorizați perioade îndelungate (cel puțin 3 ani) numai sub tratament non-farmacologic. Dacă după perioada de monitorizare extinsă valorile sistolice ≥ 140 mmHg sau valorile diastolice ≥ 90 mmHg persistă, tratamentul medicamentos antihipertensiv trebuie inițiat la pacienții cu risc moderat și luat în considerare la pacienții cu risc scăzut (a căror tensiune arterială se încadrează, prin definiție, în gradul 1; vezi Tabelul 2). La acest ultim grup de pacienți se recomandă ca preferințele și/sau resursele pacienților să influențeze decizia terapeutică, mai degrabă decât a aștepta un nivel mai înalt al valorilor tensionale pentru inițierea tratamentului (sistolice ≥ 150 mmHg sau diastolice ≥ 95 mm

Hg) [2-4]. Scăderea tensiunii arteriale la subiecții hipertensivi de grad 1 și 2 și cu risc scăzut sau moderat este, pe termen scurt, mai puțin eficientă în raport cu costul dar pacientul trebuie informat că mai multe studii care au testat medicația antihipertensivă, îndeosebi HDPF [158] și HOT [159] au arătat că, în pofida scăderii intensive a tensiunii arteriale, riscul rezidual cardiovascular rămâne mai mare la pacienții cu risc cardiovascular inițial crescut decât la pacienții cu risc inițial moderat. Acest lucru sugerează că anumite modificări cardiovasculare majore sunt greu reversibile și că a restrânge tratamentul antihipertensiv la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt, deși reprezintă o măsură cost-eficientă pentru casele de sănătate, poate reprezenta o abordare sub-optimală pentru pacient.

Figura 1 include de asemenea recomandări despre inițierea tratamentului la pacienții cu hipertensiune de gradul 3. La acești subiecți confirmarea nivelelor crescute ale tensiunii arteriale trebuie obținută în câteva zile și tratamentul trebuie instituit prompt, fără a fi nevoie să se determine preliminar riscul absolut (care este crescut chiar și în absența altor factori de risc). Identificarea completă a celorlalți factori de risc, a afectării organelor țintă sau a bolilor asociate pot fi determinate după inițierea tratamentului iar modificarea stilului de viață poate fi recomandată concomitent cu inițierea tratamentului medicamentos.

Obiective terapeutice

Principalul obiectiv al tratamentului la pacientul hipertensiv este de a obține reducerea maximă a riscului global de morbiditate și mortalitate cardiovasculară pe termen lung. Acest aspect necesită tratamentul tuturor factorilor de risc reversibili identificați, inclusiv fumatul, dislipidemia și diabetul, tratamentul adecvat al condițiilor clinice asociate precum și reducerea tensiunii arteriale *per se*.

În privința tensiunii arteriale țintă, mai multe dovezi există pentru tensiunea diastolică decât pentru cea sistolică. Studiile randomizate care au comparat tratamentul mai puțin intensiv cu tratamentul intensiv sunt puține (HOT [160], UKPDS [161], ABCD-HT [162], ABCD-NT [156]), majoritatea fiind limitate la pacienți diabetici astfel încât metaanaliza acestor studii, deși sugerează beneficii cu atât mai mari cu cât reducerea tensiunii arteriale este mai intensă [163], nu oferă date în privința extinderii acestei observații la persoanele non-diabetice. Singurul studiu care nu cuprinde numai pacienți diabetici, studiul HOT [160], care, din cauza diferențelor mici de tensiune diastolică (2 mm Hg)

înregistrate între grupurile de pacienți-țintă cu valori presionale adiacente (randomizate la ținta ≤ 90 , ≤ 85 , ≤ 80 mmHg), a fost incapabil să detecteze diferențe semnificative în ceea ce privește riscul de evenimente cardiovasculare (cu excepția infarctului de miocard) între aceste grupe monitorizate la tensiuni arteriale țintă. Oricum, rezultatele studiului HOT au confirmat inexistența vreunui risc cardiovascular crescut la pacienții randomizați în grupul tensiunii-țintă minime (valorile tensiunii diastolice medii atinse a fost de 81 mmHg). Deși analizele de subgrup au limitări evidente, o analiză recentă de subgrup a studiului HOT [164] sugerează faptul că o curbă de tip J poate exista doar pentru fumătorii activi. Odată eliminați fumătorii, scăderea tensiunii arteriale diastolice la o medie de 82 comparativ cu 85 mmHg reduce în mod semnificativ evenimentele cardiovasculare majore nu numai la persoanele diabetice dar și la pacienții cu risc mare și foarte mare (50% din totalul pacienților incluși în studiul HOT), ca și la pacienții cu boala cardiacă ischemică, pacienții cu vârstă peste 65 de ani și pacienții de sex feminin. La pacienții cu istoric de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor, studiul PROGRESS [154] a evidențiat beneficii obținute asupra mortalității și morbidității cardiovasculare prin scăderea tensiunii arteriale diastolice la 79 mmHg (grupul de tratament activ) față de 83 mmHg (grupul placebo), iar la pacienții cu boală coronariană studiul HOPE [155] a demonstrat aspecte similare, în pofida faptului că efectul datorat scăderii tensiunii arteriale în acest studiu este subiect de polemică.

În ceea ce privește tensiunea arterială sistolică, în majoritatea studiilor nu a fost posibilă atingerea unor valori medii sub 140 mmHg [165]. Oricum, într-o analiză de subgrup a studiului HOT care a arătat beneficii rezultate din scăderea valorilor diastolice la 82 mmHg față de 85 mmHg, tensiunea arterială sistolică atinsă a fost în medie cuprinsă între 142-145 mmHg și respectiv 145-148 mmHg [164]. În studiul PROGRESS [154] beneficiile au fost demonstrate pentru valori ale tensiunii arteriale sistolice de 132 mmHg versus 141 mmHg, iar în studiul HOPE [155] la valori de 140 mmHg versus 142 mmHg. În sfârșit, dacă ușoara reducere de accidente vasculare cerebrale recent raportată de studiul ALLHAT prin administrarea clortalidonei versus doxazosin [166] sau clortalidonă versus lisinopril [167] este în principal datorată diferențelor de tensiune arterială sistolică, atunci datele ALLHAT sugerează că valori sistolice de 134 mmHg ar

putea fi mai sigure decât valori sistolice de 136 mmHg.

Caseta 7 Obiective terapeutice

- Obiectivul principal de tratament al pacientului cu tensiune arterială crescută este acela de a obține reduceri maxime ale riscului cardiovascular total de morbiditate și mortalitate pe termen lung. Pentru aceasta este necesar tratamentul tuturor factorilor de risc reversibili identificați, incluzând fumatul, dislipidemia sau diabetul, tratamentul corespunzător al afecțiunilor clinice asociate precum și tratamentul hipertensiunii arteriale *per se*.
- Pe baza dovezilor actuale din studii se recomandă ca tensiunea arterială, atât cea sistolică cât și cea diastolică să fie scăzute intensiv la valori de cel puțin sub 140/90 mm Hg și chiar mai joase, dacă acest lucru este suportat de pacient, la toți pacienții hipertensivi și la valori de sub 130/80 mm Hg la diabetici, având în vedere că valori tensionale și sistolice sub 140 mmHg pot fi dificil de atins, îndeosebi la persoanele vârstnice.

La pacienții diabetici, o revizuire recentă a studiilor de reducere mult mai puțin agresivă a tensiunii arteriale [168] a arătat că o reducere a morbidității cardiovasculare la pacienții diabetici tratați intensiv s-a asociat cu valori ale tensiunii sistolice/diastolice de 144/82 mmHg în studiul UKPDS [161], 144/81 mmHg în studiul HOT [160,164] și 140/77 mmHg în studiul MICROHOPE [169]. Ca urmare, valori diastolice cuprinse între 77 și 82 mmHg pot fi atinse și s-au demonstrat a fi benefice. Oricum, în majoritatea studiilor cu rezultate pozitive valorile tensionale sistolice au rămas peste 140 mmHg. Doar în cele 2 studii ABCD au fost atinse valori joase ale tensiunii arteriale (132/78 mmHg în studiul ABCD-HT [162], respectiv 128/75 în studiul ABCD-NT [156], dar în ambele studii beneficiile tratamentului mai agresiv asupra bolii cardiovasculare nu au fost impresionante (reducere semnificativă doar a mortalității generale în studiul ABCD-HT [162] și a accidentului vascular cerebral în studiul ABCD-NT [156]. În sfârșit, o analiză observațională prospectivă în cadrul programului UKPDS [170] a demonstrat o legătură semnificativă între tensiunea arterială sistolică monitorizată și incidența complicațiilor micro- și macrovasculare la pacienții diabetici, cu o creștere continuă a complicațiilor la valori >120 mmHg.

Pentru pacienții cu boală renală nondiabetică sunt disponibile puține date despre efectele reducerii mai mult sau mai puțin agresive ale tensiunii arteriale: în studiul HOT nu a fost raportată o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare la subsetul de pacienți cu creatinina plasmatică >115 μmol/l (>1,3 mg/dl) [164] sau > 133 μmol/l (>1,5 mg/dl) [40] la scădere mai intensivă versus mai puțin intensivă a tensiunii arteriale (139/82 versus 143/85). Oricum, nici unul dintre aceste studii nu sugerează o creștere a riscului cardiovascular la cea mai joasă valoare atinsă a tensiunii arteriale.

În concluzie, pe baza dovezilor actuale din studii, se recomandă ca tensiunea arterială, atât cea sistolică cât și cea diastolică să fie scăzute agresiv la valori de cel mult sub 140/90 mmHg și chiar mai joase, dacă sunt tolerate, la toți pacienții hipertensivi și la valori de sub 130/80 mmHg la diabetici (vezi mai jos). Nivelul-țintă care trebuie atins, ca și nivelul realizat practic, depind de valorile tensionale preexistente, în special valorile sistolice, iar valori tensionale sistolice sub 140 mmHg pot fi dificil de atins, îndeosebi la persoanele vârstnice. Nivelele-țintă recomandate nu trebuie considerate ca fiind mai puțin riguroase decât cele din ghidurile anterioare [2], ci ca o recomandare mai flexibilă care să-l responsabilizeze suplimentar pe medic pentru o decizie terapeutică individualizată.

Atunci când determinările tensiunii arteriale obținute la domiciliu sau ambulator sunt folosite pentru evaluarea eficienței tratamentului, trebuie avut în vedere că valorile obținute prin astfel de determinări, în comparație cu valorile determinărilor din cabinetul medical, sunt în medie cu cel puțin 5-15 mmHg mai joase în cazul valorilor sistolice și respectiv cu 5-10 mmHg în cazul valorilor diastolice, deși aceste diferențe sunt în mod normal mai mari când tensiunea arterială determinată în cabinet este mare, și tind să devină mai mici la valori tensionale mai mici, ca și acelea recomandate ca valori țintă [65].

Modificări ale stilului de viață

Corectarea stilului de viață ar trebui instituită de câte ori este posibil la toți pacienții, inclusiv la persoanele cu TA "normal înaltă" și la pacienți care necesită tratament medicamentos. Obiectivul este de a reduce tensiunea arterială și de a controla alți factori de risc și condițiile clinice asociate. Modificările condițiilor de viață care sunt larg acceptate ca fiind eficiente în reducerea tensiunii arteriale sau a riscului

cardiovascular sunt: încetarea fumatului; scăderea în greutate; scăderea aportului excesiv de alcool; exerciții fizice; reducerea aportului de sare; și creșterea consumului de fructe și legume, precum și evitarea ingestiei de grăsimi saturate. Alimentația sănătoasă ar trebui promovată întotdeauna.

Oricum, nu s-a dovedit că modificarea stilului de viață ar preveni complicațiile cardiovasculare la pacienții hipertensivi și nu ar trebui niciodată amânată inutil inițierea tratamentului medicamentos, în special la pacienții cu nivele crescute de risc sau complianța terapeutică redusă.

Caseta 8 Modificările stilului de viață

- Măsurile de modificare a stilului de viață ar trebui instituite la toți pacienții, inclusiv la persoane cu tensiunea arterială normal înaltă și pacienți care necesită tratament medicamentos. Scopul este scăderea tensiunii arteriale și controlul altor factori de risc și a condițiilor clinice asociate.
- Modificările stilului de viață care sunt răspunzătoare de scăderea tensiunii arteriale și care ar trebui luate în considerare, sunt:
 1. Întreruperea fumatului
 2. Scăderea în greutate
 3. Reducerea consumului de alcool
 4. Exercițiul fizic
 5. Reducerea ingestiei de sodiu
 6. Creșterea consumului de fructe și legume și reducerea consumului total de grăsimi, și în special a celor saturate.

Întreruperea fumatului

Întreruperea fumatului este probabil cea mai puternică măsură care previne bolile cardiovasculare și non-cardiovasculare, incluzând accidentul vascular cerebral și boala cardiacă ischemică [171]. Aceia care întrerup fumatul înainte de vârsta medie au o speranță de viață care nu diferă ca durată de cea a nefumătorilor. Deși efectul independent și cronic al fumatului asupra tensiunii arteriale este mic [172], iar încetarea fumatului nu reduce presiunea arterială [173], riscul cardiovascular total este mult crescut de fumat [171]. De aceea, hipertensivii fumători ar trebui să fie sfătuiți să întrerupă fumatul. În plus, există dovezi că fumatul poate interfera cu efectele benefice ale unor medicamente antihipertensive (de exemplu β-betablocantele). Acolo unde este necesar, înlocuirea nicotinei [176,177] sau terapia cu buspironă [177,178] ar trebui luată în

considerație deoarece ea pare sigură în HTA și este eficientă în facilitarea încetării fumatului.

Reducerea consumului de alcool

Există o relație directă între consumul de alcool, nivelul tensiunii arteriale și prevalența hipertensiunii în populație [179]. Dincolo de acest aspect, nivelele înalte ale consumului de alcool sunt asociate cu risc de accident vascular cerebral [180]; această asociere este evidentă mai ales la marii băutori. Alcoolul atenuează efectele terapiei antihipertensive, dar acest efect este cel puțin parțial reversibil la 1-2 săptămâni de diminuare a consumului de alcool cu 80% [181].

Marii potatori (5 sau mai multe măsuri standard/zi) pot prezenta o creștere a tensiunii arteriale după întreruperea acută a consumului și sunt mai susceptibili în a fi diagnosticați ca hipertensivi la începutul unei săptămâni dacă ei au un model de comportament de tip băutor de weekend.

În consecință, pacienții hipertensivi care beau alcool ar trebui avizați să-și reducă consumul la maximum 20-30 g etanol/zi - bărbați și 10-20 g etanol/zi - femei. Ei ar trebui să fie avertizați cu privire la riscul unui accident vascular cerebral asociat cu excesul de alcool.

Scăderea în greutate și exercițiile fizice

Excesul ponderal predisune la creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune [182]. Scăderea în greutatea corporală conduce la reducerea tensiunii arteriale la pacienții supraponderali și are efecte benefice asupra factorilor de risc asociați, cum ar fi rezistența la insulină, diabetul, hiperlipidemia și hipertrofia de ventricul stâng. Efectul de scădere a tensiunii arteriale prin reducerea greutății corporale poate fi sporit de creșterea simultană a nivelului exercițiilor fizice [183], moderarea ingestiei de alcool la băutorii supraponderali [184] și reducerea consumului de sodiu [185]. Nivelul de antrenament fizic este un puternic predictor de mortalitate cardiovasculară, independent de tensiunea arterială și de alți factori de risc [186]. Astfel, pacienții sedentari ar trebui sfătuiți să efectueze exerciții aerobice la nivele modeste, în mod regulat, cum ar fi mersul pe jos, alergatul sau înotul pentru 30-40 min., de trei-patru ori pe săptămână [187]. Extinderea evaluării înainte de inițierea programului de reabilitare fizică va depinde de întinderea în timp a programului de exerciții și de simptomele, semnele și riscul total cardiovascular al pacientului, ca și de prezența condițiilor clinice asociate. Chiar și exercițiile

fizice moderate pot reduce tensiunea arterială cu 4-8 mmHg [188-190]. Totuși, exercițiile izometrice ca ridicatul greutăților pot avea un efect presor și ar trebui evitate. Când hipertensiunea este prost controlată, ca și întotdeauna în hipertensiunea severă, exercițiile fizice intense trebuie descurajate sau amânate până la instituirea unei terapii medicamentoase corespunzătoare și eficiente.

Reducerea consumului crescut de sare și alte schimbări ale dietei

Studii epidemiologice sugerează că ingestia de sare în dietă contribuie la creșterea tensiunii arteriale și la prevalența hipertensiunii [191]. Efectul pare să fie sporit de o dietă săracă în potasiu. Trialuri controlate randomizate la pacienți hipertensivi indică faptul că reducerea consumului de sodiu cu 80-100 mmol/zi (4,7-5,8 g/zi) de la un consum inițial de aproximativ 180 mmol/zi (10,5 g/zi) va contribui la scăderea tensiunii arteriale în medie cu 4-6 mmHg [192] sau chiar mai mult dacă se combină cu alte măsuri de regim dietetic [193] și va spori efectul de reducere a tensiunii arteriale oferit de medicație. Pacienții ar trebui avizați să evite adausul de sare, să evite alimentele sărate, în particular semipreparatele și să mănânce mai multă mâncare gătită din ingrediente proaspete (neconservate) cu conținut crescut în potasiu. Sfaturile date de dieteticieni pot fi utile. Pacienții hipertensivi ar trebui de asemenea sfătuiți să mănânce mai multe fructe și legume [194], să consume mai mult pește [195] și să reducă consumul de grăsimi saturate și colesterol. Recentul studiu DASH a arătat că o astfel de dietă poate influența benefic alți factori de risc și reduce tensiunea arterială.

Terapia farmacologică

Introducere

Recomandările privind terapia farmacologică sunt precedate de analiza dovezilor disponibile (așa cum sunt furnizate de marile trialuri randomizate care au la bază morbiditatea și mortalitatea) privind beneficiile obținute prin terapia antihipertensivă și beneficiile comparative obținute cu diverse clase de agenți. Acesta este cel mai puternic tip de probă disponibilă. Totuși, este acceptat faptul că trialurile terapeutice randomizate bazate pe evenimente au anumite limitări. Acestea includ criterii speciale de selecție a subiecților randomizați; selecția frecventă a pacienților cu risc înalt pentru a crește puterea trialului, astfel

încât majoritatea vastă a hipertensivilor necompliați sau cu risc scăzut este rar reprezentată. Programele terapeutice folosite în aceste studii adesea diverg de la practica terapeutică uzuală; programele stricte de

Caseta 9 Valori și limite ale evenimentelor bazate pe trialuri clinice randomizate

VALORI

- Randomizarea este cea mai sigură metodă care asigură imparțialitate
- Numărul mare de pacienți garantează puterea de a detecta diferențe privind obiectivul primar
- Cele mai multe evenimente folosite ca obiective sunt evenimente bine definite și au relevanță clinică

LIMITE

- Selecția pacienților (adesea pacienți cu risc cardiovascular crescut): extrapolarea la pacienții cu nivele diferite de risc este îndoielnică
- cele mai multe trialuri nu au putere statistică în ceea ce privește obiectivele secundare.
- Programele terapeutice din trialuri diverg adesea de la acelea folosite în practica clinică
- Complianța pacienților în trialuri este mult mai înaltă decât în practica clinică
- Trialurile randomizate controlate durează 4-5 ani, în timp ce speranța de viață la hipertensivii de vârstă medie este de 20-30 ani.

monitorizare impun o complianță bună pacienților, dincolo de cea obținută în practica medicală comună. Poate că cea mai importantă limitare este durata scurtă a trialurilor controlate (în majoritatea cazurilor 4-5 ani), în timp ce speranța de viață și, din acest motiv, durata terapeutică pentru un hipertensiv de vârstă medie, este de 20-30 ani [34,197]. Beneficiile terapeutice pe termen lung și diferențele corespunzătoare între variatele clase de medicamente pot fi evaluate, de asemenea, prin folosirea obiectivelor intermediare (de exemplu, afectarea subclinică de organ). Aceste obiective nu constituie dovezi la fel de puternice ca cele „tari” („hard”), cum ar fi infarctul de miocard fatal și non-fatal sau accidentul vascular cerebral, mortalitatea cardiovasculară sau generală, dar câteva dintre trialurile recente disponibile au folosit și obiective „slabe” („soft”), și anume insuficiența cardiacă congestivă (clinic relevantă, dar adesea bazată pe un diagnostic subiectiv), zile de spitalizare, angină pectorală și revascularizare coronariană (acesta depinzând și

de obiceiurile locale și disponibilitățile clinicii), etc. Se admite că regresia sau întârzierea subclinică a bolii de organ este asociată cu reducerea evenimentelor cardiovasculare, dar în mare măsură indirect pentru că multe dintre probele existente conchid că aceste afectări ale organelor au valoare predictivă pentru evenimente fatale și non-fatale ulterioare (vezi mai sus). De aceea, dovezile din majoritatea studiilor randomizate ce urmăresc obiective intermediare au fost rezumate. Tratamentul poate induce alterări ale parametrilor metabolici, cum ar fi LDL-colesterolul sau HDL-colesterolul seric, potasiul seric, toleranța la glucoză, inducerea sindromului metabolic sau, mai rar, a diabetului zaharat, deși cu greu poate fi așteptată o creștere a incidenței evenimentelor cardiovasculare în timpul unui trial pe termen scurt, ele pot avea impact de-a lungul vieții pacientului, și din acest motiv se ține cont de ele atunci când se apreciază riscul cardiovascular.

Studii care au ca obiective finale mortalitatea și morbiditatea prin comparația dintre tratamentul activ și placebo

Cele mai multe dintre aceste studii au fost folosite ca punct de plecare pentru metaanalize, în așa fel încât să se poată ajunge la concluzii mai precise și mai ușor generalizabile sau să se răspundă unor întrebări legate de anumite subgrupe de pacienți care nu pot fi abordați în studii individuale [198].

Tabelul 6 rezumă rezultatele meta-analizelor care au ca punct de plecare studii bazate pe hipertensiunea sistolo-diaștolică [5,199] și studii efectuate la pacienți vârstnici cu hipertensiune sistolică izolată [200].

Tratamentul antihipertensiv a indus reducerea similară și semnificativă a mortalității cardio-vasculare și mortalității de toate cauzele la ambele tipuri de pacienți hipertensivi. În ceea ce privește mortalitatea specifică, Collins și colab. [5], observă o reducere semnificativă a AVC fatal (-45%, $p < 0,001$), dar nu și a bolii coronariene fatale (-11%, NS). Acest din urmă rezultat poate fi corelat cu vârsta, pentru că mortalitatea coronariană a fost semnificativ redusă (26%, $p < 0,01$) la pacienți vârstnici cu HTA sistolo-diaștolică [201].

AVC fatal și non-fatal combinate și toate evenimentele coronariene au fost semnificativ reduse în cazul ambelor tipuri de HTA.

The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration [163] a

efectuat meta-analize separate ale studiilor cu control placebo în care tratamentul activ inițiat a fost un calciu-antagonist sau un IEC; reducerile obiectivelor cardiovasculare au fost similare celor demonstrate în studii în care medicația de bază a fost diuretic sau beta-blocant.

Riscul pentru evenimente cardiovasculare, în special pentru boală coronariană, diferă mult între femei și bărbați. Din studii nu reiese clar dacă efectul terapiei antihipertensive asupra scăderii riscului cardiovascular depinde de sex. Acest obiectiv a fost investigat de grupul de lucru INDANA, bazându-se pe o metaanaliză ce include șapte studii randomizate [202]. Meta-analiza a cuprins 40.777 pacienți din care 49% erau bărbați.

La bărbați odds-ratio care arată superioritatea tratamentului a fost statistic semnificativ pentru mortalitatea de toate cauzele (-12%, $p=0,01$), AVC fatal (-43%, $p<0,001$) și mortalitatea coronariană (-17%, $p<0,01$); totalul evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale a fost redus cu 22% ($p=0,001$), totalul AVC cu 34% ($p<0,001$), iar totalul evenimentelor coronariene cu 18% ($p<0,001$).

La femei aceste tipuri de evenimente au fost în general mai rare decât la bărbați, iar odds-ratio în favoarea tratamentului a fost statistic semnificativ pentru scăderea AVC fatal (-29%, $p=0,05$), pentru evenimente cardiovasculare fatale și non-fatale (-26%, $p=0,001$) și pentru AVC fatal și non-fatal (-38%, $p<0,001$), dar ne semnificativ în privința celorlalte obiective.

Oricum, reducerea de risc între grupul tratat și grupul de control nu diferă între femei și bărbați, indiferent de obiectiv și nu există interacțiuni semnificative între tipul de tratament și sex, în așa fel încât scăderea proporțională a riscului este similară la femei și la bărbați.

Informații adiționale au fost aduse de alte studii recente, neincluse în metaanaliza anterior menționată. În SCOPE [203], au fost randomizați 4973 de pacienți hipertensivi vârstnici să primească un BRA, candesartan sau placebo. Toți pacienții puteau primi orice alt tratament antihipertensiv în afara medicației de studiu pentru un mai bun control al tensiunii arteriale. Studiul a fost în final o comparație între grupul tratat cu candesartan și grupul de control care primea altă medicație antihipertensivă.

Reducerea tensiunii arteriale a fost puțin mai bună în grupul cu candesartan (3,2/1,6 mmHg), în care și obiectivul primar compus (AVC, infarct miocardic și mortalitate cardiovasculară) a avut tendința de a fi redus (-11%, $p=0,19$). Obiectivul secundar, AVC non-

fatal, a fost semnificativ redus (-28%, $p=0,04$). Alte studii cu control placebo vizau efectul altor BRA, losartan [204] și irbesartan [205,206] la pacienți cu diabet de tip II și nefropatie. Toate aceste studii au arătat ca medicația are efect renoprotector (a se vedea mai jos), dar nu există evidența beneficiilor pe obiective cardiovasculare secundare (pentru evaluarea cărora aceste studii nu au suficientă putere statistică). Din aceste studii recente, cu control placebo, se poate concluziona că reducerea TA cu ajutorul BRA poate aduce beneficii suplimentare, mai ales în prevenția AVC; la pacienți cu nefropatie diabetică poate încetini progresia bolii renale.

Studii care au ca obiective finale mortalitatea și morbiditatea prin comparația dintre medicamentul studiat și diverse alte clase terapeutice

În ultimii 5 ani mai multe studii randomizate au comparat loturi de pacienți tratați cu diverse clase terapeutice; cel mai adesea au fost comparate antihipertensive mai vechi (diuretice, beta blocante) cu agenți mai noi (Ca antagoniști, IEC, BRA, alfa blocante); numai ocazional au fost comparate clase terapeutice noi una cu cealaltă. Nouă studii [100,167,207-213], incluzând 67.435 de pacienți randomizați ce au comparat calciu-antagoniștii cu medicamente mai vechi au fost recent revizuite de Staessen și Wang [214]. Pentru nici unul dintre obiectivele considerate în această analiză (incluzând aici mortalitatea generală, mortalitatea cardiovasculară, evenimentele cardio-vasculare, AVC, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă) valorile lui p (de heterogenitate) nu au atins semnificația statistică ($0,11 < p < 0,95$). Odd ratio global ce exprimă potențialul beneficiu al calciu-antagoniștilor vs terapii mai vechi a fost apropiat de 1 și ne semnificativ pe mortalitatea globală (0,98, 95% interval de confidență IC 0,92-1,03; $p=0,42$), mortalitatea cardio-vasculară (1,03, 95% IC 0,95-1,11; $p=0,51$), toate evenimentele cardio-vasculare (1,03, 95% IC 0,99-1,08; $p=0,15$) și infarct miocardic (1,02, 95% IC 0,95-1,10; $p=0,61$). Calciu-antagoniștii oferă protecție ușor mai ridicată împotriva AVC fatal și non-fatal comparativ cu medicamentele mai vechi.

Pentru cele 9 studii combinate odd ratio pentru AVC a fost 0,92 (95% IC, 0,84-1,01; $p=0,07$). A atins semnificația statistică atunci când a fost exclus studiul CONVINCEN [213], un mare studiu cu Verapamil. Pentru insuficiența cardiacă calciu-antagoniștii par să asigure o mai mică protecție față de terapia convențională indiferent dacă studiul CONVINCEN a fost (1,33,

95% IC 1,22-1,44; $p < 0,0001$) sau nu a fost inclus (1,33, 95% IC 1,22-1,46; $p < 0,0001$) în datele analizate. Staessen și Wang au revăzut de asemenea cinci studii cu 46.553 de pacienți randomizați ce compară IEC cu terapii mai vechi [167,209,215-217]. Odd ratio global ce exprimă potențialul beneficiu al IEC vs terapie convențională a fost aproximativ 1 și nesemnificativ pentru mortalitatea generală (1,00, 95% IC 0,94-1,06; $p=0,88$), mortalitatea cardiovasculară (1,02, 95% IC 0,94-1,11; $p=0,62$), toate evenimentele cardiovasculare (1,03, 95% IC 0,94-1,12 $p=0,59$), infarctul miocardic (0,97, 95% IC 0,90-1,04; $p=0,39$) și insuficiența cardiacă (1,04, 95% IC 0,89-1,22; $p=0,64$). Comparativ cu terapiile mai vechi, IEC asigură ceva mai puțină protecție în privința AVC (1,10, 95% IC 1,01-1,20; $p=0,03$). Pentru mortalitatea de toate cauzele, mortalitatea cardiovasculară, AVC și infarct miocardic, valorile lui p au fost nesemnificative ($0,16 < p < 0,88$). În contrast, pentru totalitatea evenimentelor cardiovasculare ($p=0,006$) și pentru insuficiența cardiacă ($p=0,04$) heterogenitatea a fost semnificativă statistic datorită studiului ALLHAT [167].

În studiul ALLHAT, pacienții care au luat lisinopril, comparativ cu cei care au luat clortalidona, au avut risc mai mare de AVC (1,15, 95% IC 1,02-1,30; $p=0,02$), insuficiență cardiacă (1,19, 95% IC 1,07-1,31; $p < 0,001$) [167] și astfel de boală cardiovasculară combinată (1,10, 95% IC 1,05-1,16; $p < 0,001$) [167].

Rezultate similare fuseseră anterior raportate în compararea alfablocantului doxazosin cu clortalidona într-un braț al studiului ALLHAT care fusese întrerupt prematur [166].

În timp ce ALLHAT se detașează ca fiind cel mai mare studiu dublu orb ce implică pacienți hipertensivi, rezultatele sale sunt dificil de interpretat din câteva motive ce pot fi responsabile de heterogenitatea rezultatelor sale comparativ cu ale altor studii.

1. În ALLHAT 90% dintre pacienții randomizați erau deja sub terapie antihipertensivă, cel mai adesea diuretic; astfel, ALLHAT a testat continuarea diureticului vs. schimbarea claselor. Pacienților cu insuficiență cardiacă latentă sau compensată care primeau diuretic li s-a întrerupt tratamentul dacă nu erau în lotul cu clortalidona.

2. Tensiunea arterială obținută a fost mai mare în lotul cu doxazosin (+2 mmHg), Amlodipină (+1,1 mmHg) și Lizinopril (+2,3 mmHg și 4,4 mmHg la pacienții afroamericani) decât în lotul cu clortalidonă. Probabil acești factori explică de ce curbele Kaplan-Meyer devin divergente

imediat după randomizare pentru insuficiența cardiacă și după aproximativ 6 luni pentru AVC.

3. Agenții simpatolitici folosiți ca terapie suplimentară (atenolol, clonidină și/sau rezerpină la alegerea medicului) au dus la un tip de tratament oarecum artificial care nu reflectă practica clinică modernă, nu este utilizat în mod obișnuit și care este cunoscut că potențează efectul antihipertensiv al diureticelor mai mult decât efectul IEC sau alfablocantelor.

4. ALLHAT nu a inclus o evaluare sistematică a obiectivelor, ceea ce ar fi putut afecta evaluarea obiectivelor mai «slabe» (soft), de ex. insuficiența cardiacă congestivă.

În pofida acestor limitări, ALLHAT [166,167] singur sau alături de alte studii susține concluzia că beneficiile terapiei antihipertensive depind în mare măsură de scăderea tensiunii arteriale, ceea ce confirmă rezultatele preliminare ale meta-analizei B.P.L.T.T.C. (The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration) [163] și opinia exprimată în ghidurile OMS/ISH. Aceste concluzii sunt mai departe confirmate de rezultatele recente ale studiului INVEST (prezentate la întâlnirea ACC Chicago 2003), care compară un calciu antagonist – Verapamil – combinat cu un IEC – Trandolapril, cu un betablocant combinat cu un diuretic la pacienți hipertensivi cu boală coronariană. Nu s-a constatat nici o diferență semnificativă nici pe obiectivul primar (mortalitate de toate cauzele, infarct miocardic non-fatal și AVC), nici pe cele secundare.

Tabel 6 Reducerea relativă a riscului de evenimente fatale și combinat fatale și non-fatale la pacienți sub tratament antihipertensiv, versus placebo sau fără tratament.

	Hipertensiune sistolo-diastolică		Hipertensiune izolată sistolică	
	Reducerea riscului	P	Reducerea riscului	P
Mortalitate	-14%	<0,01	-13%	0,02
Cardiovasculară	-21%	<0,001	-18%	0,01
Non-cardiovasculară	-1%	NS		NS
Evenimente fatale și non-fatale				
Cerebrale	-42%	<0,001	-30%	<0,001
Coronariene	-14%	<0,01	-23%	<0,001

Două studii recente au abordat o clasă nouă, BRA. Studiul LIFE [218] a comparat losartanul cu atenolol la pacienții hipertensivi cu HVS timp de 4,8 ani (în medie); rezultatul a fost

o reducere semnificativă ($p=0,021$) 13% a evenimentelor vasculare majore, în cea mai mare parte datorată reducerii semnificative $p=0,001$ cu 25% a AVC. Nu au fost diferențe de tensiune arterială între cele două grupuri tratate. Studiul SCOPE [203] a fost inițiat ca o comparație a două loturi de pacienți vârstnici care primeau Candesartan sau placebo, dar din motive etice 85% dintre pacienții care inițial primeau placebo au primit terapie antihipertensivă (mai ales diuretice, betablocante sau antagoniști de calciu). În final, studiul este o comparație a tratamentelor antihipertensive cu/fără Candesartan. După 3,7 ani de tratament s-a găsit o reducere de 11% a evenimentelor vasculare majore (fără semnificație statistică) și o reducere semnificativ statistică ($p=0,02$) de 28% a AVC non-fatal la pacienții tratați cu Candesartan, în condițiile în care tensiunea arterială atinsă a fost mai mică în grupul cu Candesartan (cu 3,2/1,6 mmHg).

Studii randomizate bazate pe obiective intermediare

Hipertrofia ventriculară stângă

Multe studii au testat efectele diversilor agenți antihipertensivi asupra hipertensiunii asociate cu HVS. Cele mai multe au evaluat masa ventriculului stâng pe ecocardiogramă, dar puține dintre ele au urmat criteriile suficiente de stricte pentru a oferi informații de încredere, în consecință metaanalizele nu pot furniza dovezi certe [219,220]. Aceste studii la pacienți hipertensivi cu HVS nu pot avea lot placebo, dar pot compara terapii active; în studii trebuie inclus un număr mare de pacienți pentru a avea puterea statistică să detecteze mici diferențe între terapii și trebuie luate precauții speciale pentru a preveni regresia la medie sau erorile de citire dacă secvența evaluărilor nu este dublu orb.

Există foarte puține studii care respectă aceste criterii stricte și ele încă nu pot oferi rezultate incontestabile; studiul LIVE [221] aduce argumente în favoarea superiorității diureticului Indapamidă vs IEC – Enalapril după 12 luni, dar nu după 6 luni. Studiile ELLVERA [222], PRESERVE [223] și FOAM [224] au arătat regresie egală cu IEC (Lisinopril, Enalapril și respectiv Fosinopril) și cu antagoniști de calciu (Amlodipină, Nifedipină și Amlodipină). Studiul CATCH [225] demonstrează regresie egală cu BRA, Candesartan și cu IEC – Enalapril. Studiul ELSA [226] a raportat regresie egală după un an și patru ani cu un calciu-antagonist – Lacidipină și un betablocant – Atenolol. O serie de comparații între BRA și

betablocant – Atenolol au arătat o regresie semnificativ mai mare cu BRA [227-229].

Efectul benefic al regresiei HVS a fost documentat de observația că aceasta este însoțită de o îmbunătățire a funcției sistolice [230]. Un studiu mare, pe termen lung (5 ani), LIFE [218], este în mod particular relevant pentru acest fapt deoarece în același spirit cu datele din studiile Framingham și HOPE o reducere mai mare a HVS (diagnosticată ECG) cu Losartan a fost acompaniată de scăderea incidenței evenimentelor cardiovasculare. Aceleași rezultate au fost obținute și într-un substudiu din LIFE unde HVS a fost diagnosticată prin ecocardiografie [233] și care confirmă rezultate obținute anterior pe loturi mai mici de pacienți [234,235]. Este interesant de menționat că într-un alt studiu recent ce compară Losartan cu Atenolol (REGAAL) [229] deși diferența între reducerile masei ventriculului stâng a fost nesemnificativă statistic, s-au constatat efecte diferite pe concentrațiile peptidelor natriuretice (scăzute de Losartan, crescute de Atenolol) sugerând efecte opuse asupra complianței ventriculului stâng. Studii ulterioare vor investiga efectele terapiilor asupra indicilor de conținut de colagen și fibroză a peretelui ventricular mai degrabă decât efectele asupra masei ventriculului stâng.

Ateroscleroza peretelui arterial

Câteva studii randomizate compară efectele pe termen lung (2-4 ani) ale diferitelor tipuri de tratamente antihipertensive asupra grosimii intimă-medie în peretele arterei carotide. Dovezile arată în mod constant efectul benefic al antagoniștilor de Ca asupra acestui obiectiv. Un studiu placebo controlat a arătat superioritatea Amlodipinei vs placebo [236]; 3 studii au arătat superioritatea antagoniștilor de Ca (Isradipină [207], Verapamil [98], Nifedipină [237]) vs terapie diuretică; un alt studiu a arătat superioritatea antagonistului calcic Lacidipină vs betablocant – Atenolol [100]. Un studiu recent (ELSA) [100] a arătat un efect mai mare al Lacidipinei nu numai în încetinirea progresiei grosimii intimă-medie pe bifurcația arterei carotide comune, ci și în încetinirea progresiei plăcii, chiar regresia ei. Până de curând dovezile ce vizau IEC păreau contradictorii: un studiu placebo controlat arăta lipsa efectului ramiprilului asupra grosimii intimă-medie pe carotida comună [238] în timp ce un alt studiu arăta încetinirea semnificativă a progresiei grosimii intimă-medie măsurată la bifurcația carotidei, pe carotida internă și pe carotida comună [239]. Mai recent, rezultatele studiului

PHYLLIS reconciliază observațiile din cele două studii anterioare raportând că IEC – fosinopril previne progresia grosimii intimă-medie observată la pacienți cu hidroclorotiazidă, dar acest efect se limitează la bifurcația carotidei, cu efect minor sau fără efect asupra peretelui carotidei comune [240].

Funcția renală

Cele mai multe dovezi vizează funcția renală la pacienții diabetici. Acestea au fost recent revăzute [168]. Pe scurt analiza studiilor cu scădere tensională mai mult sau mai puțin importantă sau cu adăugare de terapie activă vs terapie placebo arată că la pacienții diabetici cu nefropatie avansată progresia disfuncției renale poate fi încetinită prin adăugarea de BRA (Losartan [204] sau Irbesartan [205]) vs placebo (cu o diferență de 3-4 mmHg a tensiunii sistolice). Efecte consistente ale scăderii mai intensive a tensiunii arteriale au fost demonstrate asupra excreției proteinelor, deopotrivă asupra proteinuriei și microalbuminuriei. În această reevaluare recentă [168] din cele 6 studii pe pacienți diabetici care compară terapii cu diferiți agenți 4 (unul cu IEC vs betablocant [215], unul cu Ca antagonist vs diuretic [212] și două cu IEC vs Ca antagonist [156,241]) nu au arătat nici o diferență între efectele renoprotective ale medicațiilor comparate; în schimb un studiu cu BRA (irbesartan) vs. Ca antagonist (Amlodipină) a arătat întârzierea dezvoltării insuficienței renale [205] iar un altul arată că BRA Losartan reduce incidența proteinuriei nou apărute mai bine decât betablocantul atenolol [242]. În studiul ALLHAT în care un mare număr de pacienți au fost randomizați să primească clortalidonă, amlodipină sau lisinopril și care a inclus în proporție de 36% pacienți cu diabet, rezultatele au fost neconcludente în detectarea unei diferențe în ceea ce privește funcția renală iar rezultatele în privința proteinuriei și microalbuminuriei nu sunt încă disponibile; acest rezultat se poate datora și faptului că în toate loturile s-a realizat un foarte bun control al tensiunii arteriale (134-136/75 mmHg) [167]. La pacienți cu boală renală nondiabetică, o metaanaliză recentă ce include 11 studii randomizate comparând diverse terapii antihipertensive incluzând și IEC arată o încetinire semnificativă a evoluției bolii la pacienți ce ating tensiunea arterială 139/85 mmHg mai degrabă decât la cei ce ating 144/87 mmHg. Oricum nu este clar dacă beneficiul poate fi atribuit IEC cum sugerează unii autori [243] sau scăderii tensiunii arteriale. Recent încheiatul studiu AASK [244] a eșuat în a

demonstra o reducere a progresiei disfuncției renale la pacienți afroamericani hipertensivi cu nefrosleroză prin reducerea tensiunii arteriale la 128/78 mmHg mai degrabă decât la 141/85 mmHg; totuși IEC s-au dovedit a fi oarecum mai eficienți decât betablocantele [244] sau calciu-antagoniștii [245] în încetinirea declinului ratei filtrării glomerulare. Astfel, se pare că la pacienți cu boală renală nondiabetică utilizarea IEC este mai importantă decât scăderea agresivă a tensiunii arteriale, în timp ce la pacienții diabetici controlul agresiv al tensiunii arteriale pare a avea o importanță egală cu blocarea sistemului renină angiotensină. Oricum pare prudent ca la pacienții cu boală renală nondiabetică tensiunea arterială să fie de asemenea scăzută.

Diabetul cu debut recent

Studiile care au monitorizat diabetul cu debut recent în timpul perioadei de urmărire au arătat că incidența diabetului zaharat nou descoperit scade când au fost folosiți IEC mai degrabă decât placebo [155], antagoniști de calciu vs diuretic sau betablocant [216], sau BRA vs betablocant [218,246] sau vs terapie uzuală [203]. ALLHAT [167] a raportat de asemenea o mai mică incidență a diabetului nou descoperit la pacienții ce primeau amlodipină sau lisinopril comparativ cu cei ce luau clortalidonă.

Strategii terapeutice

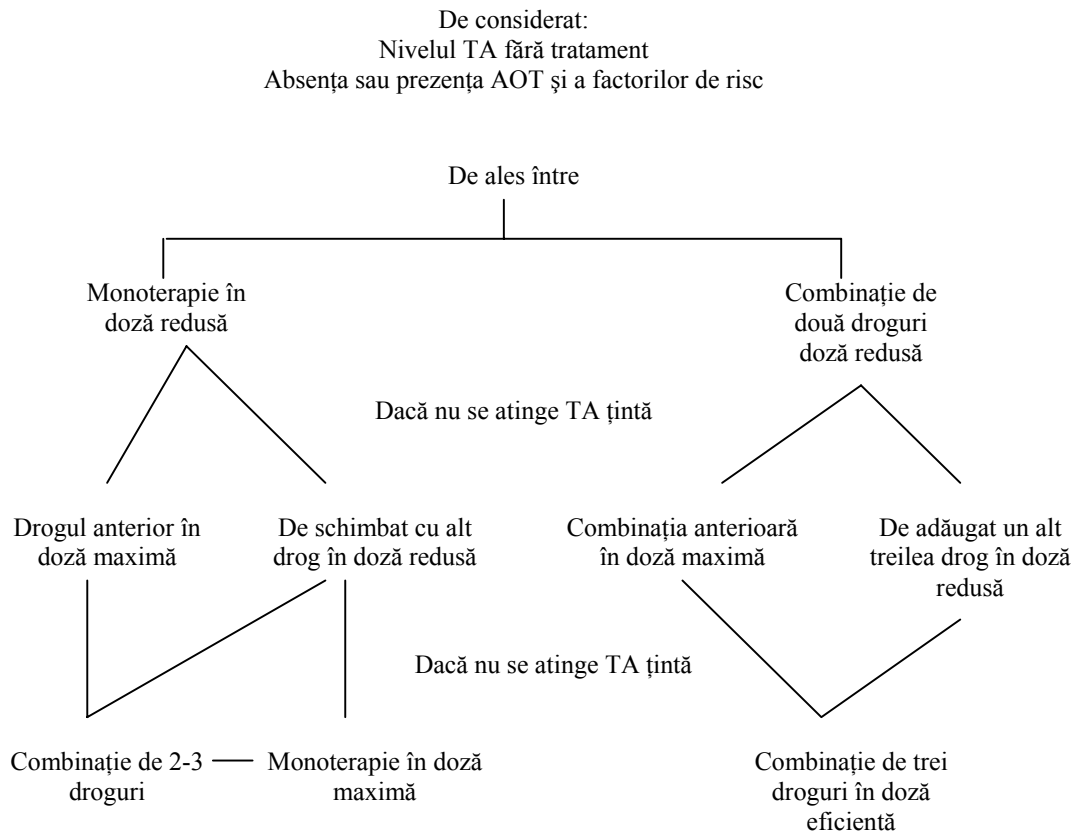
Principiile tratamentului medicamentos: monoterapie vs terapie combinată. Pentru mulți, dacă nu pentru toți pacienții hipertensivi, terapia trebuie începută gradat, urmărindu-se atingerea valorilor țintă ale tensiunii arteriale în câteva săptămâni. Pentru a atinge aceste valori țintă o mare categorie de pacienți vor necesita terapie cu mai mult de un singur agent antihipertensiv. Proporția pacienților care au nevoie de terapie combinată va depinde de valorile de bază ale TA. Astfel, la hipertensivii de grad I monoterapia pare să fie mai frecvent urmată de succes. În ALLHAT de exemplu, care a recrutat pacienți cu HTA de gradele I și II, cei mai mulți tratați cu monoterapie, 60% din ei au rămas pe monoterapie [167]. În studiul HOT [160] pacienții recrutați aveau HTA stadiile II și III, iar după schimbarea medicației de la intrarea în studiu doar 25-40% din ei au atins valorile țintă ale TA diastolice cu monoterapia. În trialurile cu diabetici, marea majoritate a pacienților aveau cel puțin o schemă cu două medicamente, iar în

două trialuri recente privind nefropatia diabetică [204,205] au fost necesare în medie 2,5 până la 3,0 medicamente din alte clase de antihipertensive care să fie adăugate la inhibitorul de receptor de angiotensină folosit în studiu.

Astfel, în acord cu valorile de bază ale TA și cu prezența sau absența complicațiilor, pare a fi rezonabilă inițierea tratamentului deopotrivă cu o doză redusă dintr-un sigur agent sau cu o combinație de doze mici din doi agenți hipertensivi diferiți (Figura 2). În acest sens, inițierea tratamentului cu terapie combinată a

fost testat în trecut în studiul VA [247,248] și mai recent în studiul PROGRESS [154]. Dacă monoterapia cu doză mică nu dă succes în controlul TA, pasul următor trebuie să fie ori schimbarea agentului hipotensor cu altul, tot în doză mică, ori creșterea dozei de agent hipotensor, de multe ori însoțită de creșterea ratei de reacții adverse, ori trecerea la terapia combinată. Dacă inițierea s-a făcut cu 2 agenți antihipertensivi în doze mici, în caz de eșec fie se cresc dozele folosite, fie se adaugă un al treilea agent hipotensor în doză redusă.

Fig. 2



Alegerea monoterapiei sau a terapiei combinate
TA – tensiune arterială; AOT – afectarea organelor țintă

Avantajul inițierii tratamentului cu monoterapie în doze mici este acela că, în cazul în care primul hipotensiv nu este bine tolerat se poate trece la un alt agent antihipertensiv, alegându-se în final medicamentul cu cel mai bun răspuns hipotensiv pentru fiecare pacient în parte (deopotrivă în termeni de eficacitate și tolerabilitate); medicația genetică va furniza un suport solid în viitor în cazul unei asemenea proceduri laborioase și uneori frustrante deopotrivă pentru medic și pacient.

Un dezavantaj evident al inițierii tratamentului hipotensiv cu 2 medicamente, chiar în doze mici este acela al potențialei expuneri a pacientului la un agent hipotensiv inutil, dar există și avantaje: [1] este de așteptat ca prin 2 medicamente cu mecanisme de acțiune diferite să fie controlate tensiunea arterială și complicațiile sale; [2] în terapia combinată se pot folosi doze mici din ambii agenți hipotensivi, ceea ce poate însemna o rată scăzută de reacții adverse și [3] în Europa, ca și pe alte piețe există la dispoziție combinații de 2 hipotensoare într-o singură tabletă, ceea ce duce la optimizarea compliancei.

Caseta 10 Monoterapie vs terapie combinată

- La mulți, dacă nu la toți hipertensivii, terapia trebuie inițiată gradat, iar valorile țintă ale TA se vor atinge progresiv, în câteva săptămâni.
- Pentru a atinge valorile țintă de TA pentru o largă categorie de pacienți, este preferabil să fie utilizată o combinație de agenți hipotensivi.
- În acord cu valorile de bază ale TA și prezența sau absența complicațiilor, pare rezonabilă inițierea tratamentului deopotrivă cu o doză redusă dintr-un singur agent sau combinație de agenți în doză redusă.
- Există avantaje și dezavantaje pentru ambele abordări.

Următoarele combinații de 2 agenți hipotensivi care s-au dovedit a fi eficiente și bine tolerate (Fig. 3):

- diuretic și beta-blocant
- diuretic și IEC sau antagonist de receptor de angiotensină

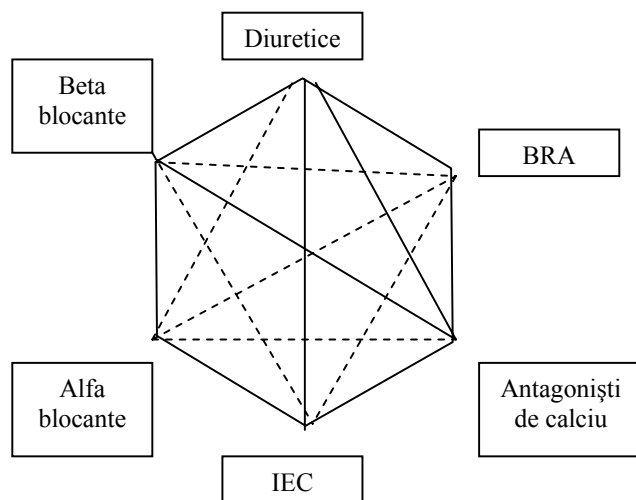
- antagonist de calciu (dihidropiridinice) și beta-blocant
- antagonist de calciu și IEC sau antagonist de receptori de angiotensină
- antagonist de calciu și diuretic
- alfa-blocant și beta-blocant
- alte combinații (de exemplu cu agenți hipotensivi cu acțiune centrală, de tipul agoniștilor de receptori alfa 2 sau modulatori de receptori de imidazolină I2, sau IEC și sartani) pot fi folosite dacă este necesar, iar în multe cazuri poate fi nevoie de 3 sau chiar 4 medicamente.

Este de recomandat folosirea preparatelor cu durată lungă de acțiune, care să asigure acoperirea pe 24 de ore și administrarea o dată pe zi. Acest tip de medicație asigură pe de o parte o bună compliance a pacientului la tratament și pe de altă parte o minimalizare a variabilității valorilor de tensiune arterială, asigurându-se în acest fel o protecție solidă împotriva riscului de evenimente cardiovasculare majore și afectarea organelor țintă [249,250].

O atenție specială trebuie acordată reacțiilor adverse, chiar și atunci când sunt simptome aparent minore pentru că ele pot constitui cauze importante de non-compliance. Pacienții trebuie chestionați despre posibile efecte adverse, iar dozele, precum și medicamentele, alese în consecință. Anumite reacții adverse pot fi apanajul clasei respective, cu o incidență similară pentru toți componenții clasei (de exemplu tusea la IEC), în timp ce, pentru unele reacții adverse există compuși din aceeași clasă care au o probabilitate mai mică de a induce reacții adverse specifice clasei (de exemplu fatigabilitate mai rar/mai puțin exprimată la unele beta-blocante sau sindrom Raynaud mai rar la cu medicamentele vasodilatatoare; dintre antagoniștii de calciu, dihidropiridinele nu induc constipație iar diltiazemul și verapamilul nu induc tahicardie).

Alegerea medicamentelor antihipertensive. Un număr mare de trialuri randomizate, deopotrivă cele care compară o medicație activă vs placebo sau două medicații active diferite confirmă concluziile precedentului ghid european de tratament al hipertensiunii arteriale [3,4] și ale OMS/ISH [2] și anume că principalele beneficii ale tratamentului antihipertensiv sunt determinate de scăderea *per se* a valorilor tensiunii arteriale.

Fig. 3



Posibile combinații ale diferitelor clase de agenți antihipertensivi. Combinațiile cele mai raționale sunt reprezentate cu linie continuă. În cazete sunt reprezentate clasele de agenți antihipertensivi dovediți a aduce beneficii în trialuri controlate intervenționale. IEC – inhibitori ai enzimei de conversie; BRA – blocanți ai receptorilor de angiotensină 1

Totuși, există și dovezi ale eficacității diferite ale diverselor clase de medicamente pe anumite grupuri de pacienți. De exemplu, antagoniștii de receptori de angiotensină par a fi mai eficienți în prevenția accidentelor vasculare cerebrale decât beta blocantele [218] sau terapia obișnuită [203], în special la cei cu hipertrofie ventriculară stângă [219] sau la vârstnici [203]; de asemenea diureticele tiazidice, singure sau în combinație cu alți compuși ar putea fi mai utile decât alți agenți hipotensori în prevenirea insuficienței cardiace congestive [212,167]; tratamentul cu IEC și antagoniștii de receptori de angiotensină a fost dovedit a întârzia rata de progresie a afectării renale în nefropatia diabetică și non-diabetică [206,243-245]; antagoniștii de receptori de angiotensină par a fi mai eficienți decât beta blocantele în regresia hipertrofiei ventriculare stângi [218,227-229]; antagoniștii de calciu s-au dovedit mai eficienți decât diureticele [98,207,237] sau beta blocantele [100], iar IEC sunt mai eficienți decât diureticele [204] în încetinirea procesului de ateromatoză carotidiană. Nu în ultimul rând, medicamentele nu sunt egale în ceea ce privește reacțiile adverse pentru fiecare pacient în parte, aspect care va influența și el alegerea medicației funcție de preferințele pacientului, pentru o mai bună complianță și succesul terapiei.

Așadar, se poate concluziona că principalele clase de hipotensoare – diuretice, beta-blocante, antagoniști de calciu, IEC și antagoniști de receptori de angiotensină – pot fi folosite la inițierea și menținerea terapiei antihipertensive. Deși întreruperea singurului trial care a testat un alfa-blocant (brațul cu doxazosin din ALLHAT [166]) a fost criticată, dovezile în favoarea utilizării unui alfa-blocant sunt mult mai sărace în raport cu cele ale beneficiului obținut prin utilizarea altor agenți hipotensori; totuși alfa-blocantele pot fi luate în considerare mai ales pentru terapia combinată. Hipotensoarele cu acțiune centrală (agoniștii adrenoreceptorilor alfa 2 și modulatorii receptorilor de imidazolină I2) pot fi de asemenea de folos în terapia combinată. Tentativa de a identifica prima clasă de medicamente cu care să fie inițiat tratamentul este probabil desuetă, mai ales că în marea majoritate a cazurilor pentru atingerea valorilor țintă ale tensiunii arteriale este nevoie de două sau mai multe medicamente, în special la cei cu tensiune arterială inițială mare și leziuni de organe țintă.

În cadrul paletelor de hipotensoare disponibile pe piață alegerea medicamentelor

antihipertensive va fi influențată de o serie de factori cum ar fi:

1. Experiența anterioară, favorabilă sau nefavorabilă a pacientului cu o anumită clasă de medicamente.
2. Costul medicamentelor, în raport cu posibilitățile fiecărui pacient sau cu sistemul de asigurări de sănătate, urmărindu-se ca prețul medicației să nu fie disproporționat în raport cu eficacitatea și tolerabilitatea pentru fiecare pacient în parte.
3. Profilul de risc cardiovascular apreciat individual.
4. Prezența de leziuni ale organelor țintă, de boală cardiovasculară evidențiată clinic, boală renală sau diabet zaharat.
5. Prezența patologiei asociate sau a factorilor care favorizează sau limitează utilizarea de medicamente hipotensoare.
6. Riscul interacțiunii medicamentoase cu alte medicamente folosite concomitent de pacient.

Caseta 11 Alegerea tratamentului antihipertensiv

- Beneficiile principale ale tratamentului antihipertensiv se datorează scăderii în sine a TA
 - De asemenea, există dovezi că anumite clase de droguri ar putea avea efecte diferite în sine sau la grupuri special de pacienți
 - Drogurile nu sunt echivalente din punct de vedere al reacțiilor adverse, mai ales la anumiți pacienți
 - Clasele principale de agenți antihipertensivi – diuretice, beta blocante, antagoniști de calciu, IEC, antagoniști de receptori de angiotensină – sunt corespunzătoare pentru inițierea și menținerea terapiei
 - A pune accentul pe identificarea clasei de inițiere a terapiei nu mai constituie la ora actuală o necesitate datorită faptului că pentru a atinge nivelul țintă al TA este necesară folosirea a două sau mai multe droguri în combinație
 - Având în vedere spectrul dovezilor disponibile alegerea drogurilor va fi influențat de mai mulți factori, inclusiv:
 - Experiența anterioară a pacientului cu droguri antihipertensive
 - Costul terapiei
 - Profilul de risc, prezența sau absența afectării de organe țintă, boala cardiovasculară sau renală clinic manifestă sau diabetul
 - Preferințele pacientului

Clinicianul trebuie să cântărească individual alegerea medicamentelor pentru fiecare pacient, ținând cont de toți factorii enumerați, ca și de preferința pacientului. Indicațiile sau contraindicațiile diverselor clase de medicamente sunt prezentate în Tabelul 7, iar alegerea tratamentului în condiții speciale vor fi discutate în secțiunea următoare.

Abordări terapeutice în condiții speciale

Vârstnici

În urma studiilor randomizate controlate placebo nu mai există decât puține dubii în ceea ce privește reducerea mortalității și morbidității cardiovasculare la hipertensivii vârstnici tratați, indiferent dacă acestia au hipertensiune sistolo-diastolică sau hipertensiune sistolică izolată [199, 200]. În timp ce studiile clinice randomizate cu medicație antihipertensivă la vârstnici includ de regulă pacienți în vârstă de cel puțin 60 de ani, o recentă metaanaliză arată că evenimentele cardiovasculare combinate fatale și nefatale sunt semnificativ reduse la subiecții de 80 de ani și peste, dar mortalitatea de cauză generală nu a fost redusă [251]. Cele mai mari studii randomizate cu control placebo care au folosit medicație antihipertensivă versus placebo sau nici un tratament, la pacienții vârstnici cu hipertensiune sistolo-diastolică au folosit ca primă linie de tratament un diuretic sau un beta blocant [201]. În studiile de hipertensiune sistolică izolată, prima linie de tratament a cuprins un diuretic [14] sau calciu blocant din clasa dihidropiridinelor [15].

Tratamentul a fost inițiat cu ultima clasă de medicamente în cele 2 studii mai puțin ortodoxe efectuate în China, unul pe pacienți cu hipertensiune sistolo-diastolică [252], celălalt pe pacienți cu hipertensiune sistolică izolată [253].

În toate aceste studii, terapia activă a fost superioară celei placebo sau lipsei tratamentului. Alte clase de medicamente au fost folosite în mod frecvent în studii în care medicamente “mai noi” erau comparate cu medicamente “mai vechi”. Studiul STOP-2 [209] a demonstrat că incidența evenimentelor cardiovasculare este similară la vârstnicii hipertensivi randomizați pentru a primi un antagonist de calciu, un IEC, sau o terapie convențională cu un diuretic și/sau un beta blocant, iar ALLHAT [167] a arătat că un diuretic, un antagonist de calciu sau un IEC influențează evenimentele cardiovasculare în aceeași măsură la pacienții vârstnici peste 65 de

ani. Studiul LIFE [218] a demonstrat că la pacienții hipertensivi cu vârste între 55 și 80 de ani și hipertrofie ventriculară obiectivată, antagonistul de receptor de angiotensină II losartan, s-a dovedit a fi mai eficace în reducerea evenimentelor cardiovasculare, în particular a accidentului vascular cerebral, decât beta blocantul - atenolol; același lucru este de asemenea demonstrat la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată [254]. SCOPE [203] a arătat o reducere a accidentelor vasculare nonfatale la pacienții hipertensivi cu vârste de 70 de ani și peste, tratați cu o schemă antihipertensivă conținând un antagonist de receptor al angiotensinei - candesartan în comparație cu pacienții care primeau un regim antihipertensiv fără candesartan. Este astfel evident faptul că există beneficii la pacienții vârstnici tratați cu cel puțin unul dintre următoarele clase medicamentoase: diuretice, beta blocante, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie și antagoniști ai receptorului de angiotensină.

Caseta 12 Tratamentul antihipertensiv la vârstnic

- Conform studiilor randomizate placebo-controlate nu există îndoială că vârstnicii beneficiază de terapia antihipertensivă în ceea ce privește reducerea mortalității și a morbidității cardiovasculare, indiferent dacă aceștia au hipertensiune sistolo-diastolică sau hipertensiune sistolică izolată.
- Inițierea tratamentului antihipertensiv la pacienții vârstnici trebuie să respecte recomandările generale, dar aceasta trebuie să fie făcută în mod gradat, în special la indivizii mai sensibili.
- Măsurarea presiunii arteriale ar trebui de asemenea să fie efectuată în ortostatism, pentru a exclude de la tratament indivizii cu hipotensiune ortostatică marcată.
- Mulți pacienți vârstnici au și alți factori de risc, afectări ale organelor țintă și condiții cardiovasculare asociate, caz în care alegerea primului medicament antihipertensiv trebuie atent cântărită.
- Mulți pacienți vârstnici necesită două sau mai multe antihipertensive pentru controlul tensiunii arteriale, în special pentru că adesea este dificil să scazi tensiunea arterială diastolică sub 140 mmHg.
- O metaanaliză recentă a concluzionat că la subiecții în vârstă de 80 de ani și peste, evenimentele cardiovasculare fatale și non-fatale, dar nu și mortalitatea, sunt reduse

Inițierea tratamentului antihipertensiv la pacienții vârstnici trebuie să urmeze recomandările generale ale ghidurilor. Mulți pacienți au și alți factori de risc, afectări ale organelor țintă și condiții cardiovasculare asociate, la care alegerea medicamentului de primă intenție trebuie atent cântărită. Mai mult, numeroși pacienți vor avea nevoie de două sau mai multe medicamente pentru controlul tensiunii arteriale, deoarece în mod particular este adesea dificil să cobori nivelul tensiunii arteriale sistolice sub 140 mmHg [165, 255]. Tensiunea arterială diastolică optimă este mai puțin clar definită. Într-o analiză importantă post-hoc investigatorii SHEP au evaluat rolul tensiunii arteriale diastolice de-a lungul tratamentului la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată [256]. Ei au ajuns la concluzia că atingerea unei valori a presiunii diastolice de sub 70 mmHg și în special sub 60 mmHg, identifică un grup la risc mare care are un prognostic mai prost. Acești pacienți au fost probabil supratratați. Sunt necesare studii ulterioare pentru a determina cât de mult poate fi scăzută presiunea arterială diastolică la pacienții vârstnici care au numai hipertensiune sistolică izolată la care tensiunea arterială sistolică nu este controlată sub tratament.

Diabetul zaharat

Incidența hipertensiunii arteriale este crescută la pacienții cu diabet zaharat [257]. Formele principale de tulburări hiperglicemice includ diabetul zaharat de tip 1 (distrucția celulelor beta pancreatice conducând de obicei la deficit absolut de insulină) și diabetul zaharat de tip 2 (situându-se între predominanța rezistenței la insulină cu deficit relativ de insulină și predominanța defectului de secreție cu rezistența la insulină) [258]. Tipul 2 de diabet este de departe forma cea mai des întâlnită, apărând cu o frecvență de 10-20 de ori mai mare decât tipul 1 [259]. Pacienții hipertensivi prezintă adesea o stare cunoscută ca "sindrom metabolic", care asociază rezistență la insulină (cu hiperinsulinemie concomitentă), obezitate centrală și dislipidemie caracteristică (trigliceride plasmatice crescute și HDL colesterol scăzut) [37,260]. Acești pacienți sunt predispuși la dezvoltarea tipului 2 de diabet [261].

În tipul 1 de diabet, hipertensiunea reflectă adesea debutul unei nefropatii [262] în timp ce o mare parte a pacienților hipertensivi au încă normoalbuminurie în momentul diagnosticării tipului 2 de diabet [263].

Caseta 13 Tratamentul antihipertensiv al diabeticului:

- Măsurile non-farmacologice (în special scăderea în greutate și reducerea aportului de sare) ar trebui încurajată la toți pacienții cu tip 2 de diabet, independent de existența hipertensiunii arteriale. Aceste măsuri ar putea fi suficiente pentru a normaliza tensiunea arterială la pacienții cu tensiune de graniță sau hipertensiune gradul 1 și este de așteptat să faciliteze controlul tensiunii arteriale de către agenții antihipertensivi.
- Valorile țintă ale tensiunii arteriale care trebuie atinse fie sub terapie comportamentală fie sub terapie farmacologică sunt de sub 130/80 mmHg.
- Pentru a atinge aceste ținte, cel mai adesea va fi nevoie de o combinație medicamentoasă.
- Este recomandat ca toți agenții antihipertensivi eficace și bine tolerați să fie folosiți în general în asociere.
- Datele existente arată că renoprotecția beneficiază de includerea în mod regulat a unui IEC în tipul 1 de diabet și a unui blocant de receptor de angiotensină în tipul 2 de diabet.
- La pacienții cu tip 2 de diabet cu tensiune arterială la limită, care pot atinge valorile țintă ale tensiunii arteriale sub monoterapie, medicamentul de inițiere ar trebui să fie un blocant al sistemului renină-angiotensină.
- Depistarea microalbuminuriei la diabeticii de tip 1 sau 2 reprezintă indicație de tratament antihipertensiv, în special cu un blocant al sistemului renină-angiotensină, independent de valorile tensiunii arteriale.

Prevalența hipertensiunii (definită ca tensiune arterială $\geq 140/90$ mmHg) la pacienții cu tip 2 de diabet și normoalbuminurie este foarte înaltă (71%), și crește încă și mai mult, până la 90% în prezența microalbuminuriei [264]. Coexistența hipertensiunii și a diabetului zaharat (fie tipul 1 sau 2) crește substanțial riscul complicațiilor macrovasculare, inclusiv a accidentului vascular cerebral, bolii ischemice coronariene, insuficienței cardiace și bolii vasculare periferice, și este responsabilă de mortalitatea cardiovasculară excesivă [262, 265].

Prezența microalbuminuriei este în egală măsură un marker al afectării renale cât și un indicator al riscului cardiovascular crescut [266,267]. Există de asemenea dovezi că hipertensiunea accelerează dezvoltarea

retinopatiei diabetice [268]. Nivelul tensiunii arteriale atins în timpul tratamentului influențează în mare măsură evoluția pacienților diabetici. La pacienții cu nefropatie diabetică, rata progresiei bolii renale este în relație directă cu tensiunea arterială până la valori de 130 mmHg pentru sistolică și 70 mmHg pentru diastolică [269, 270]. Tratamentul agresiv al hipertensiunii protejează pacienții cu tip 2 de diabet împotriva evenimentelor cardiovasculare.

După cum s-a menționat mai sus, obiectivul primar al tratamentului antihipertensiv este de a coborî tensiunea arterială sub 130/80 mmHg ori de câte ori este posibil, tensiunea arterială optimă fiind cea mai mică valoare tolerată.

Creșterea în greutate este un factor critic în progresia tipului 2 de diabet [271]. O componentă cheie a controlului este evitarea supraponderalității prin toate mijloacele indicate mai sus, în special prin restricție calorică și scăderea aportului de sare, deoarece există o relație puternică între obezitate, hipertensiune, sensibilitatea la sodiu și rezistența la insulină [272].

Nici un studiu major nu a fost efectuat pentru a evalua efectul scăderii tensiunii arteriale asupra morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții hipertensivi cu diabet de tip 1. Totuși, există dovezi solide că terapia antihipertensivă cu diuretice și beta blocante întârzie progresia nefropatiei la acești pacienți [273]. La pacienții cu albuminurie și tip 1 de diabet, cea mai bună protecție împotriva deteriorării funcției renale este realizată de inhibiția EC [274]. Rămâne necunoscut dacă antagoniștii de receptor de angiotensină II sunt la fel de eficace în această indicație.

În tipul 2 de diabet, efectele medicației antihipertensive asupra complicațiilor cardiovasculare au fost comparate în mai multe studii randomizate cu control placebo, care au fost reanalizate recent [168]. Dovezile de superioritate sau inferioritate ale diferitelor clase de antihipertensive sunt încă vagi și contradictorii. Din nefericire, cele mai multe comparații au fost făcute în studii relativ mici, sau substudii ale studiilor mai mari, fiecare în parte neavând puterea necesară pentru a testa diferențele relativ mici care sunt așteptate.

Superioritatea IEC în prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore este limitată la două studii, unul cu IEC vs. diuretice sau beta blocante [216], celălalt IEC vs. blocante ale canalelor de calciu [162], sau în analize ale evenimentelor de cauză specifică pentru care puterea studiului a fost încă și mai mică.

ALLHAT [167] nu a reușit să evidențieze diferențe între rata evenimentelor cardiovasculare la diabeticii de tip 2 incluși în număr mare în acest studiu, randomizați pentru a primi un diuretic, un blocant al canalelor de calciu sau un IEC. Date recente despre antagoniștii de receptor de angiotensină II au arătat o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare, a morții de cauză cardiovasculară și a mortalității globale la diabetici când losartanul a fost comparat cu atenololul [242]. Dacă obiectivele renale sunt de asemenea luate în considerare (vezi deasupra), beneficiile antagoniștilor de receptor de angiotensină II devin mai evidente. Studiul IDNT [205] a arătat o reducere a disfuncției și insuficienței renale prin folosirea irbesartanului în raport cu amlodipina, iar studiul LIFE [242] a arătat că losartanul reduce mai mult decât atenololul incidența proteinuriei nou diagnosticate.

În concluzie, în virtutea consensului că tensiunea arterială la pacienții diabetici de tip 2 trebuie scăzută, ori de câte ori este posibil, sub 130/80 mmHg, apare ca rezonabilă recomandarea ca toți agenții antihipertensivi eficace și bine tolerați pot fi folosiți, de obicei în combinație. Datele disponibile sugerează că renoprotecția se poate realiza prin includerea în mod regulat a antagonistului de receptor de angiotensină II în aceste combinații și că, la pacienții cu tensiune arterială de graniță la care uneori se pot atinge valorile țintă ale tensiunii arteriale cu monoterapie, primul medicament folosit ar trebui să fie antagonistul de receptor de angiotensină II. În fine, depistarea microalbuminuriei la tipul 1 sau 2 de diabet reprezintă indicație de terapie antihipertensivă, în special cu un blocant al sistemului renin-angiotensină, indiferent de valorile tensiunii arteriale.

Boala cerebrovasculară concomitentă

Datele despre beneficiile terapiei antihipertensive la pacienții care au suferit deja un AVC sau un AIT (prevenție secundară) au fost echivoce, și nu se puteau face recomandări clare, până când publicarea studiilor recente care au arătat clar beneficiile scăderii tensiunii arteriale la pacienții cu manifestări de boală cerebrovasculară în antecedente, chiar dacă tensiunea arterială inițială era în limite normale. Studiul PATS, studiu randomizat, dublu orb, cu control placebo [275] a demonstrat pe 5665 pacienți cu AIT sau istoric de AVC fără sechele severe că scăderea tensiunii arteriale cu 5/2mmHg cu un diuretic (indapamida) a redus

incidența accidentului vascular total cu 29% ($P < 0.001$), cu un beneficiu absolut la 3 ani de 29 evenimente la 1000 participanți; rezultatele au fost similare la pacienții hipertensivi și normotensivi. Studiul PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [154] a avut ca scop determinarea efectelor scăderii tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi și non-hipertensivi cu antecedente de AVC sau AIT (stabilit clinic). Tratatamentul activ constând într-un cocktail flexibil format dintr-un IEC, cu adăugarea indapamidei la discreția medicului curant, a redus incidența AVC cu 28% ($P < 0.0001$) și incidența evenimentelor cardiovasculare totale cu 26% ($P < 0.0001$). S-au înregistrat reduceri similare ale riscului de AVC și de evenimente cardiovasculare în subgrupurile de hipertensivi și non-hipertensivi (în total $P < 0.01$).

Este încă disputat dacă tensiunea arterială crescută în AVC acut ar trebui scăzută, în ce măsură, și cu ce mijloace, și există mai multe întrebări decât răspunsuri, dar se desfășoară încă studii în acest sens. O declarație a unui colectiv al ISH a fost publicată de curând [276].

Boala coronariană ischemică și insuficiența cardiacă asociate

Riscul unui eveniment recurent la pacienții cu boală coronariană ischemică este semnificativ influențat de nivelul tensiunii arteriale [277], iar hipertensiunea este frecvent o stare clinică prezentă sau trecută la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă [278]. Totuși, doar puține studii au testat efectele scăderii tensiunii arteriale la pacienții cu boală ischemică coronariană sau insuficiență cardiacă congestivă. La hipertensivii cu semne de boală cardiacă ischemică în antecedente studiul HOT a evidențiat o reducere semnificativă a AVC cu cât tensiunea arterială țintă a fost mai mică și nu a găsit nici o dovadă a curbei în forma de J. Recentul studiu INVEST a arătat că pacienții cu boală coronariană cunoscută au o incidență similară a evenimentelor coronariene noi atunci când sunt tratați cu o asociere de verapamil (plus eventual un IEC) sau un beta blocant (plus eventual un diuretic).

În afara studiului INVEST, mulți dintre agenții antihipertensivi mai comuni au fost evaluați la pacienții cu boală ischemică coronariană sau insuficiență cardiacă având obiective altele decât scăderea tensiunii arteriale. Beta blocantele, IEC și compușii antialdosteronici sunt bine integrați în regimurile terapeutice de prevenție a evenimentelor

cardiovasculare și în creșterea supraviețuirii pacienților care au suferit un IMA și cu insuficiență cardiacă [279-284], dar cât din beneficiu se datorează scăderii concomitente a tensiunii arteriale și cât acțiunii specifice a medicamentului nu a fost încă clarificat [285].

Marea majoritate (80%) a participanților în studiul HOPE aveau boală ischemică coronariană. La acești pacienți, tratamentul cu un IEC în plus față de altă medicație a redus în mod marcat evenimentele cardiovasculare și decesele comparativ cu placebo [155], dar aici scăderea tensiunii arteriale ar fi putut juca un rol major, argument susținut de datele recente din ALLHAT care arată o incidență similară a obiectivelor primare coronariene la pacienții tratați cu tiazidic sau un blocant al canalelor de calciu sau un IEC (mai mult de 50% din participanții în ALLHAT aveau antecedente sau semne de boală cardiovasculară aterosclerotică) [167]. ALLHAT a evidențiat de asemenea superioritatea diureticelor tiazidice față de un blocant al canalelor de calciu din clasa dihidropiridinelor și față de un IEC în prevenirea insuficienței cardiace congestive [167], dar superioritatea diureticului față de IEC ar putea depinde în mare măsură de controlul mai slab al tensiunii arteriale (în special la afroamericani) în grupul tratat cu IEC (prescris fără un diuretic în acord cu design-ul studiului). Diagnosticul de insuficiență cardiacă congestivă în ALLHAT a fost de asemenea îndoielnic [286]. Sunt de asemenea date care sprijină folosirea antagonistilor de receptor de angiotensină II în insuficiența cardiacă congestivă ca alternativă la IEC, sau în combinație cu IEC [288, 289]. Rolul blocanților de canale de calciu în prevenția evenimentelor coronariene a fost dovedit [290] în ALLHAT, care a arătat că tratamentul cu o dihidropiridină cu durată lungă de acțiune este la fel de eficace ca acela cu alți agenți antihipertensivi [167]. Blocanții canalelor de calciu par a fi mai puțin eficace în prevenirea insuficienței cardiace congestive, însă o dihidropiridină cu durată lungă de acțiune poate fi folosită dacă hipertensiunea este rezistentă la alți agenți [291].

Pacienții hipertensivi cu alterarea funcției renale

Vasoconstricția renală este întâlnită în stadiile inițiale ale hipertensiunii arteriale esențiale și este reversibilă după administrarea blocanților canalelor de calciu și a IEC [292]. În stadiile mai avansate ale bolii, rezistența vasculară renală este crescută permanent ca o consecință a leziunilor structurale ale vaselor

renale (nefroscleroză). Înainte ca terapia antihipertensivă să devină disponibilă, afectarea renală era frecventă la pacienții cu hipertensiune primară. În 1955 Perera a raportat că proteinuria era prezentă în 42% din cazuri și insuficiența renală cronică în 18%, dintr-o serie de 500 pacienți pe care i-a urmărit până la deces [293].

În această serie, speranța de viață după instalarea disfuncției renale a fost raportată a fi nu mai mare de 5-7 ani. După cum s-a discutat mai sus, protecția renală la diabetici necesită două condiții esențiale: în primul rând obținerea unui control foarte strict al tensiunii arteriale (<130/80 mmHg; și chiar mai mult, <125/75 mmHg, când proteinuria este peste 1g/zi); și în al doilea rând scăderea proteinuriei sau albuminuriei (micro- sau macro-) la valori cât mai apropiate de normal. Pentru obținerea celui de-al doilea obiectiv este necesară blocarea efectelor angiotensinei II (fie cu un IEC fie cu un antagonist de receptor al angiotensinei II).

Adăugarea unui diuretic ca a doua linie de tratament este de obicei recomandată (un diuretic de ansă dacă nivelul creatininei este >2mg/l), însă poate fi luată în considerare și altă combinație, în special cu un blocant al canalelor de calciu. Pentru a preveni sau întârzia dezvoltarea nefrosclerozei, cel puțin la pacienții hipertensivi afroamericani, blocada sistemului renină-angiotensină a fost raportată a fi mai importantă decât atingerea unor valori foarte scăzute ale tensiunii arteriale [244], însă nu este sigur dacă acest lucru este valabil pentru întârzierea insuficienței renale non-diabetice la alte grupuri etnice. Per total, pare prudentă inițierea terapiei la pacienții cu funcție renală redusă (diabetici sau non-diabetici) în special dacă este însoțită de proteinurie, cu un IEC sau cu un antagonist al receptorului de angiotensină II, și apoi adăugarea altor agenți antihipertensivi pentru a scădea intens tensiunea arterială. Un studiu recent sugerează că blocada duală a sistemului renină-angiotensină (cu un IEC și un antagonist al receptorului de angiotensină II) este foarte eficientă în scăderea tensiunii arteriale și a proteinuriei în stadiile avansate ale afectării renale [294]. În mod frecvent, o intervenție terapeutică integrată (antihipertensive, statine, antiagregante plachetare, etc.) (vezi deasupra) trebuie luată în considerare la pacienții cu disfuncție renală, în special diabetici, datorită creșterii concomitente a riscului cardiovascular total [295].

Hipertensiunea în sarcină

Tulburările hipertensive la femeile însărcinate rămân o cauză majoră a morbidității

și mortalității maternale, fetale și neonatale, nu numai în țările mai puțin dezvoltate, dar și în cele industrializate. Fiziologic, tensiunea arterială scade, în mod normal, în al doilea trimestru, atingând o medie cu 15 mmHg mai mică față de valorile dinaintea sarcinii. În al treilea trimestru, tensiunea arterială revine sau depășește nivelele din perioada dinaintea sarcinii. Această fluctuație are loc la femeile normotensive, la cele cu antecedente de hipertensiune, dar și la cele care vor dezvolta hipertensiune specifică perioadei de sarcină.

Caseta 14 Tratamentul antihipertensiv la pacienții cu disfuncție renală

- Înainte ca terapia antihipertensivă să devină disponibilă, afectarea renală era frecventă la pacienții cu hipertensiune esențială.
- Protecția renală la diabetici are două cerințe principale:
 - controlul strict al tensiunii arteriale (<130/80 mmHg și chiar mai puțin dacă proteinuria este >1g/zi);
 - scăderea proteinuriei la valori cât mai apropiate de normal.
- Scăderea proteinuriei fie cu un IEC fie cu un antagonist al receptorului de angiotensină II este necesară.
- Pentru atingerea valorilor țintă ale tensiunii arteriale, terapia combinată este deseori necesară, prin adăugarea unui diuretic sau a unui blocant al canalelor de calciu.
- Pentru a preveni sau întârzia nefroscleroza la pacienții hipertensivi non-diabetici, blocada sistemului renină-angiotensină pare a fi mai importantă decât atingerea unor valori foarte joase ale tensiunii arteriale, însă datele sunt până acum limitate la pacienții afroamericani, studii adecvate pe alte grupuri etnice fiind necesare. Pare a fi prudentă, totuși, scăderea agresivă a tensiunii arteriale la toți pacienții hipertensivi cu funcție renală modificată.
- O intervenție terapeutică integrată (antihipertensive, statine, antiagregante plachetare, etc.) constantă trebuie luată în considerare la pacienții cu leziuni renale.

Definirea hipertensiunii în perioada de sarcină nu este uniformă. Definiția hipertensiunii includea o creștere a tensiunii arteriale pe parcursul celui de-al doilea trimestru, de la valoarea de bază din primul trimestru. Acum însă, se prefera o definiție bazată pe valori absolute ale tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică mai mare sau egală cu 140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică mai mare sau egală cu 90 mmHg).

Este esențial să se confirme tensiunea arterială ridicată în două ocazii diferite. Se recomandă ca sunetele ambelor faze 4 și 5 Korotkoff să fie înregistrate. Faza 4 ar trebui folosită pentru inițierea investigației clinice.

Hipertensiunea în perioada de sarcină nu reprezintă o entitate individuală; ea cuprinde:

* *hipertensiune pre-existentă*, care complică 1-5% din cazurile de sarcină și este definită tensiune arterială mai mare sau egală cu 140/90 mmHg și care fie precedă sarcina, fie se dezvoltă în primele 20 săptămâni de gestație și, în mod normal persistă mai mult de 42 de zile postpartum. Se poate asocia cu proteinuria.

* *hipertensiunea gestațională*, care este cauzată chiar de sarcină, fără proteinurie. Hipertensiunea gestațională asociată cu proteinurie semnificativă (> 300 mg/l sau > 500 mg/24 h sau dipstick 2+ sau mai mult), este cunoscută sub numele de pre-eclampsie. Hipertensiunea se dezvoltă după 20 de săptămâni de gestație. În majoritatea cazurilor, dispăre în 42 de zile postpartum. Hipertensiunea gestațională este caracterizată de perfuzia deficitară a fătului.

* *hipertensiune pre-existentă + hipertensiune gestațională supraadăugată cu proteinurie*. Hipertensiunea pre-existentă este asociată cu agravarea tensiunii arteriale și excreția de proteine ≥ 3 g/zi, în urina colectată în 24 de ore, după 20 de săptămâni de gestație și corespunde terminologiei anterioare "hipertensiune cronică cu pre-eclampsie supraadăugată".

* *hipertensiune prenatală neclasificabilă*. Hipertensiunea cu sau fără manifestări sistemice, dacă tensiunea arterială a fost prima dată înregistrată după 20 de săptămâni de gestație. Reevaluarea este necesară la 42 de zile postpartum sau după această perioadă. Dacă hipertensiunea dispăre până atunci, situația ar trebui reclasificată ca hipertensiune gestațională cu sau fără proteinurie. Dacă hipertensiunea nu dispăre până atunci, diagnosticul pacientei va fi de hipertensiune pre-existentă.

Edemul se întâlnește în aproximativ 60% din sarcinile normale și nu mai este folosit în diagnosticarea pre-eclampsiei.

Tabel 8. Investigații paraclinice uzuale recomandate pentru monitorizarea pacientelor cu hipertensiune de sarcină	
Hemoglobina și hematocritul	Hemoconcentrația susține diagnosticul de hipertensiune gestațională cu sau fără proteinurie. Indică severitatea. Nivele reduse în cazuri foarte severe, datorită hemolizei.
Trombocite	Nivelele $< 100\ 000 \times 10^9/l$ pot sugera consum la nivelul microcirculației. Nivelele corespund severității și sunt predictive pentru rata de recuperare post-partum, mai ales la femeile cu sindrom HELLP
AST, ALT	Nivelele crescute sugerează afectare hepatică. Nivelele progresive sugerează severitatea agravării.
LDH	Nivelele crescute sunt asociate cu hemoliza și afectarea hepatică. Pot reflecta severitatea și pot fi predictive pentru potențialul de recuperare post-partum, mai ales la femeile cu sindrom HELLP
Proteinuria pe 24 de ore	Standard în cuantificarea proteinuriei. Dacă depășește 2g/zi este indicată monitorizarea foarte atentă. Dacă depășește 3g/zi, se va lua în considerare întreruperea sarcinii.
Sumar de urină	Testul de culoare semicantitativ pentru proteinurie (dipstick) are rate semnificative de teste fals-pozitive și fals-negative. Dacă testul dipstick este pozitiv (≥ 1), colectarea urinei pe 24 de ore este necesară pentru confirmarea proteinuriei. Rezultatul negativ la dipstick nu exclude proteinuria, mai ales dacă TAd > 90 mmHg.
Acid uric	Nivelele crescute sunt utile în diagnosticul diferențial al hipertensiunii gestaționale și pot reflecta severitatea
Creatinina serică	Nivelele scad în sarcină. Nivelele crescute sugerează severitate crescută a HTA; poate fi necesară cuantificarea clearance-ului la creatinina pe 24 de ore.
HELLP, hemoliză, nivele crescute de transaminaze și trombocitopenie; AST, aspartat amino transferază; ALT, alanin amino transferază; LDH, lactat dehidrogenază	

Dereglările hipertensive la femeile însărcinate, în special hipertensiunea, cu sau fără proteinurie, pot produce alterări hematologice, renale și hepatice, care pot afecta negativ prognosticul neonatal și matern. Investigațiile de bază, de laborator recomandate pentru monitorizarea pacientelor cu hipertensiune în perioada de sarcină sunt prezentate în tabelul 8.

Majoritatea femeilor cu hipertensiune pre-existentă perioadei de sarcină au hipertensiune ușoară sau moderată (140-179/90-109 mmHg) și au un risc scăzut de complicații cardiovasculare pe perioada scurtă a sarcinii. Femeile cu hipertensiune esențială și funcție renală normală au evoluție maternală și neonatală bună, sunt candidate la terapia fără medicamente pentru că nu există dovezi că tratamentele farmacologice au ca rezultat efecte neonatale favorabile.

Tratamentul non-farmacologic ar trebui folosit la femeile însărcinate cu TAs de 140-149 mmHg sau TAd de 90-99 mmHg sau ambele.

Tratamentul depinzând de TA, vârsta gestațională sau prezența factorilor de risc matern în asociere cu factori de risc fetal, presupune supraveghere atentă, limitarea

activităților și repaus la pat, păstrarea decubitului lateral stâng. Se recomandă o dietă normală, fără a fi interzisă sarea. Intervenții preventive, care au ca scop reducerea incidenței hipertensiunii gestaționale, în special a pre-eclampsiei, inclusiv surplusul de calciu (2g/zi), surplusul de ulei de pește și terapia cu doze mici de acid acetilsalicilic, nu au reușit să inducă beneficii constante, așa cum se aștepta, în special la fetus.

Aspirina, în doze mici, este administrată femeilor cu istoric de pre-eclampsie. Deși scăderea greutății poate ajuta în reducerea TA la femeile care nu sunt însărcinate, nu se recomandă pe perioada de sarcină la femeile obeze. Scăderea greutății poate fi asociată cu greutatea neonatală redusă și scăderea consecutivă a creșterii la copiii cu mama obeză supusă dietei.

Valoarea administrării continue de medicamente antihipertensive la femeile însărcinate și suferind de hipertensiune cronică, continuă să fie un subiect de dezbatere. În timp ce există un consens în faptul că tratamentul pe bază de medicamente al hipertensiunii severe la femeile însărcinate este necesar și benefic, tratarea hipertensiunii mai puțin severe este

controversată. Deși ar fi bine pentru mama cu hipertensiune să-și reducă tensiunea, tensiunea mai mică poate slăbi perfuzia utero-placentară și astfel să primejduiască dezvoltarea fetală. Din trialurile publicate, care au o putere statistică redusă pentru a detecta o reducere modestă a complicațiilor obstetricale, există multă incertitudine în privința reducerii tensiunii arteriale la femeile însărcinate, suferind de hipertensiune ușoară, preexistentă.

În timp ce scopul tratării hipertensiunii este de a reduce riscul matern, agenții selecțai trebuie să fie eficienți și să ofere siguranță pentru fetus. TAs ≥ 170 mmHg sau TAd ≥ 110 mmHg la o femeie însărcinată, ar trebui să fie considerată o urgență iar spitalizarea este absolut necesară. Tratamentul farmacologic cu labetalol intravenos sau metildopa administrat oral sau nifedipin, ar trebui luat în considerare.

Hidralazina intravenos nu ar mai trebui gândită ca o alegere de primă intenție deoarece folosirea acestui tratament este asociată cu mai multe efecte adverse perinatale decât oricare alte medicamente. Astfel, nivelul de la care se începe tratamentul antihipertensiv este de 140 mmHg pentru TAs și de 90 mmHg pentru TAd la femeile cu hipertensiune gestațională, fără proteinurie sau hipertensiune pre-existentă înainte de 28 de săptămâni de gestație; la cele cu hipertensiune gestațională și proteinurie sau simptome în orice moment pe perioada sarcinii; la cele cu hipertensiune pre-existentă și care prezintă condiții de afectare a organului țintă și la cele cu hipertensiune pre-existentă și hipertensiune gestațională supraadăugată. În alte circumstanțe, aceste valori sunt TAs de 150 mmHg și TAd de 95 mmHg. Pentru hipertensiunea ușoară, metildopa, labetalol, antagoniștii de calciu și beta-blocantele reprezintă opțiunile terapeutice. Beta-blocantele se dovedesc a fi mai puțin eficiente decât antagoniștii de calciu. Oricum, antagoniștii de calciu nu ar trebui administrați concomitent cu sulfat de magneziu (există riscul de hipotensiune datorat sinergismului potențial). Inhibitorii ECA și antagoniștii angiotensinei 2 nu ar trebui administrați la femeile însărcinate. Volumul de plasmă se reduce în pre-eclampsie, de aceea terapia cu diuretice este nepotrivită. Sulfatul de magneziu i.v. s-a dovedit a fi eficient în prevenirea eclampsiei și în tratarea convulsiilor.

Provocarea nașterii este necesară în cazul hipertensiunii gestaționale cu proteinurie și condiții adverse cum ar fi: tulburări vizuale, anomalii de coagulare sau afectare fetală.

Alăptarea nu crește TA la mamă. Toți agenții antihipertensivi luați de mamă se excretă

în laptele matern. Majoritatea medicamentelor antihipertensive sunt prezente în concentrații foarte scăzute, cu excepția propranololului și nifedipinei ale căror concentrații sunt similare în lapte și în plasma maternă.

Hipertensiunea refractară

Hipertensiunea poate fi clasificată ca rezistentă la tratament sau refractară atunci când după aplicarea unui plan terapeutic care să includă măsuri de modificare a stilului de viață și prescrierea a cel puțin trei medicamente antihipertensive în doze adecvate nu s-a reușit scăderea suficientă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice. În aceste pacientul trebuie îndrumat către un medic specialist deoarece hipertensiunea refractară se asociază adesea cu afectarea organelor țintă [312].

Caseta 15 Cauzele hipertensiunii refractare

- Hipertensiune secundară nediagnosticată
- Aderență slabă la planul de tratament
- Continuarea folosirii de medicamente care cresc tensiunea arterială
- Nemodificarea stilului de viață, incluzând:
 - creștere în greutate;
 - consum exagerat de alcool (NB binge drinking)
- Încărcare hidrică datorată:
 - tratamentului diuretic inadecvat
 - insuficienței renale progresive
 - aport crescut de sodiu

Cauzele falsei hipertensiuni refractare:

- Hipertensiunea izolată de cabinet (de halat alb).
- Neutilizarea unor manșoane adecvate în cazul brațelor mai groase.

Se descriu mai multe cauze care determină rezistență la tratament, incluzând cazuri de falsă hipertensiune, cum ar fi hipertensiunea izolată de cabinet (de halat alb) și neutilizarea unor manșete adecvate în cazul pacienților cu brațe mai groase. Una dintre cauzele cele mai importante de hipertensiune refractară este slaba compliantă (aderență) la tratament și în aceste cazuri, dacă oricare alte abordări eșuează, poate fi utilă suspendarea oricărui tratament medicamentos sub atență supraveghere medicală. Introducerea unui nou

tratament simplificat poate ajuta la întreruperea cercului vicios.

Tratamentul factorilor de risc asociați

Medicamentele hipolipemiante

Două studii – ALLHAT [313] și ASCOT [314] – au evaluat recent beneficiile asociate utilizării statinelor în mod special la pacienții hipertensivi. Înaintea comunicării rezultatelor acestor studii recente, datele din studii controlate, randomizate proveneau din analiza subgrupurilor de pacienți hipertensivi din studii cu medicație hipolipemiantă în prevenție secundară [315-318] și în prevenție primară [319-320], precum și date din cel mai mare studiu cu statine, Heart Protection Study (HPS) [321], care a inclus peste 20,000 de pacienți, majoritatea cu boală vasculară manifestă. În studiul HPS 41% dintre pacienți erau hipertensivi, în timp ce 62% dintre pacienții vârstnici din studiul PROSPER [322] erau hipertensivi. Acest studiu, ca și HPS, a inclus predominant bolnavi cu boală vasculară manifestă. Analizele subgrupurilor de hipertensivi din aceste studii demonstrează că beneficiile tratamentului hipolipemiant – în mod particular cu statine – în ceea ce privește prevenirea evenimentelor coronariene majore sunt similare la pacienții hipertensivi și normotensivi. Un rezultat mai surprinzător din aceste studii cu statine îl constituie reducerea riscului de accident vascular cerebral în medie cu 15% și 30% în prevenția primară, respectiv secundară [324], dat fiind asocierea epidemiologică neclară între nivelul de colesterol și riscul de accident vascular cerebral [323].

Studiul ALLHAT a comparat efectul administrării de pravastatină în doză de 40 mg/zi versus tratament uzual la peste 10,000 de subiecți hipertensivi, dintre care 14% prezentau boală vasculară manifestă [313]. Efectul diferit al pravastatinei asupra colesterolului total și a fracțiunii LDL (reducere de 11%, respectiv 17%) a fost mai mic decât cel așteptat datorită utilizării extensive a statinelor la pacienții din grupul cu tratament uzual și a fost asociat cu o reducere modestă, nesemnificativă de 9% a bolii cardiace ischemice fatale și a infarctului miocardic non-fatal și cu o reducere de 9% a accidentului vascular cerebral fatal și non-fatal. Nu s-a observat nici un efect al tratamentului asupra mortalității de orice cauză – obiectivul primar al

Caseta 16 Tratamentul factorilor de risc asociați

Medicamente hipolipemiante

- Toți subiecții până la vârsta de 80 de ani cu boală coronariană activă, boală arterială periferică, istoric de ischemie, accident vascular cerebral și diabet zaharat de tip 2 constituit trebuie să primească o statină dacă au colesterolul total $> 3,5$ mmol/l (135 mg/dl), cu obiectivul de a-l reduce cu aproximativ 30%.
- Subiecții fără boală cardiovasculară manifestă sau cu diabet zaharat recent instalat al căror risc cardiovascular estimat la 10 ani este $\geq 20\%$ (risc înalt în tabelul 2) trebuie de asemenea să primească o statină dacă au colesterolul total $> 3,5$ mmol/l (135 mg/dl).

Tratament antiplachetar

- Tratamentul antiplachetar, îndeosebi aspirina în doze mici, trebuie prescrisă subiecților cu antecedente de evenimente cardiovasculare deoarece a fost demonstrată că reduce riscul de accident vascular cerebral și de infarct de miocard (cu condiția ca subiecții să nu aibă risc de sângerare crescut).
- La subiecții hipertensivi, o doză mică de aspirină a fost demonstrată ca fiind benefică (reducere a infarctului miocardic mai mare decât riscul de sângerare) la subiecți cu vârsta peste 50 de ani cu o creștere chiar moderată a creatininei serice sau al căror risc cardiovascular estimat la 10 ani este $\geq 20\%$ (risc înalt în tabelul 2)
- La subiecții hipertensivi administrarea de aspirină în doză mică trebuie precedată de controlul atent al tensiunii arteriale.

studiului [313]. Din contră, rezultatele studiului ASCOT [314], care a inclus de asemenea peste 10,000 de subiecți hipertensivi, au arătat beneficii cardiovasculare înalt semnificative (reducere de 36% în ceea ce privește obiectivul primar reprezentat de boala cardiacă ischemică și infarctul miocardic non-fatal și reducere de 27% a accidentului vascular cerebral fatal și non-fatal) asociate cu administrarea de atorvastatin 10 mg/zi comparativ cu placebo la subiecți prezentând o valoare a colesterolului total ≤ 6.5 mmol/l [314]. Aparenta diferență de eficacitate observată între studiile ALLHAT și ASCOT reflectă probabil diferența relativă mai mare în ceea ce privește nivelele de colesterol total și LDL-colesterol atinse la grupurile de subiecți cu tratament activ din studiul ASCOT. Acceptând

ca un continuum procesul patologic de la prevenția primară la prevenția secundară, pentru simplitate, recomandările privind utilizarea tratamentului hipolipemiant la pacienții hipertensivi pot fi împărțite în recomandări privind prevenția secundară, respectiv primară.

Prevenția secundară. Pe baza rezultatelor studiului HPS [321], toți pacienții cu vârstă de cel puțin 80 de ani, cu un nivel al colesterolului total $> 3,5$ mmol/l (135 mg/dl), cu boală cardiacă ischemică activă, boală arterială periferică, istoric de accident vascular cerebral ischemic trebuie să primească tratament hipolipemiant cu o statină. Luând în considerare rata înaltă a evenimentelor coronariene observată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 [321], precum și ratele mari de mortalitate atât pe termen lung cât și pe termen scurt pentru acești subiecți [325], se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat de tip 2 – diagnosticați de cel puțin 10 ani și / sau cu vârsta peste 50 de ani – să fie considerați ca prezentând risc echivalent bolii coronariene [326] în ceea ce privește tratamentul hipolipemiant și în consecință să fie abordați ca prevenție secundară. Ceilalți pacienți cu diabet zaharat de tip 2 trebuie considerați pentru prevenție primară. Tratamentul trebuie titrat astfel încât să se obțină scăderea colesterolului total sau a LDL-colesterolului cu 30% și, respectiv, 40%, sau la valori $< 4,0$ mmol/l (155 mg/dl) și, respectiv, $< 2,0$ mmol/l (77 mg/dl), considerând-o pe cea care reprezintă o reducere mai mare.

Prevenția primară. Utilizarea statinelor trebuie să se bazeze pe estimarea riscului global (vezi mai sus). Dovezile din studiile randomizate, placebo controlate evidențiază beneficii semnificative ale tratamentului cu statine la adulții normotensivi sau hipertensivi care prezintă un risc mediu estimat la 10 ani de boala coronariană de cel puțin 6% [320]. Cu toate acestea, în multe țări europene majoritatea adulților de peste 40 de ani au risc mediu estimat la 10 ani de boală coronariană de 6% sau peste și în consecință nu este fezabil din punct de vedere financiar și nici corect conceptual să fie tratate toate persoanele aflate la acest nivel de risc sau peste. Studiul HPS [321] a inclus doar 1% dintre pacienți care erau hipertensivi dar nu au avut antecedente fie de eveniment cardiovascular, boală vasculară activă și/ sau diabet și ca urmare nu poate constitui o dată de bază robustă pentru recomandările de prevenție primară a bolii cardiovasculare la pacienți hipertensivi. Oricum, în lumina rezultatelor studiului ASCOT [314] și a altor date recente provenite din studii [320],

apare ca rezonabil ca toți subiecții în vârstă de până la 80 de ani, cu un colesterol total $\geq 3,5$ mmol/l (135 mg/dl) care au un risc cardiovascular estimat la 10 ani $\geq 20\%$ sau peste (vezi mai sus) să fie tratați cu statină. Trebuie recunoscut faptul că ghidurile europene anterioare de tratament [4], care recomandau nivelul superior de colesterol total la care se începea tratamentul > 5 mmol/l (193 mg/dl), trebuie încă folosite în practica clinică și ca urmare se poate spune că recomandări de tratament mai agresive sunt oarecum lipsite de sens. Ca o recunoaștere a evoluției aduse de dovezile din studiile mari aceste ghiduri au fixat obiective și ținte lipidice mai mici pentru tratamentul cu statine.

Nivelele țintă trebuie să fie aceleași ca pentru prevenția secundară. Marea majoritate a subiecților obiectivul-țintă recomandat de colesterol total sau de LDL-colesterol în urma tratamentului cu statine îndoze corespunzătoare în combinație cu măsuri non-farmacologice [327]. Pentru subiecții care nu-și ating obiectivul de tratament, sau al căror nivel de HDL-colesterol sau trigliceride rămân anormale (de ex. $< 1,0$ mmol/l, respectiv $> 2,3$ mmol/l) în pofida atingerii obiectivului LDL-colesterol, trimiterea acestora la specialistul lipidolog este indicată pentru a se lua în considerare adăugarea la tratament a unui fibrat sau a unei alte terapii. Rămâne a se demonstra dacă la acești subiecți, ca și la mulți subiecți cu diabet zaharat de tip II, la care anomalia lipidică principală este reprezentată de HDL-colesterol scăzut și trigliceride crescute, administrarea unui fibrat este preferabilă unei statine. Până la viitoare dovezi, statinele în doze adecvate sunt medicamente de primă alegere și la acești subiecți.

Tratamentul antiplachetar

Tratamentul antiplachetar, în special aspirina în doză mică, a fost demonstrată că reduce riscul de accident vascular cerebral și infarct de miocard administrată subiecților cu antecedente de evenimente cardiovasculare sau cu risc cardiovascular crescut [328]. Dovezi despre beneficiile și posibilele efecte adverse ale aspirinei în doze mici la subiecți hipertensivi derivă din studiul HOT [160], care a demonstrat o reducere semnificativă de 15% a evenimentelor cardiovasculare majore și o reducere de 36% a infarctului de miocard acut, fără nici un efect asupra accidentelor vasculare cerebrale (dar fără risc crescut de hemoragie intracerebrală). Aceste beneficii au fost acompaniate de o creștere cu

65% a riscului de evenimente hemoragice majore. Analizele de subgrup ale studiului HOT [329] au arătat la care grupe de subiecți hipertensivi este probabil ca beneficiile absolute să fie mai mari decât efectele adverse. Subiecții cu creatinină serică $> 115 \mu\text{mol/l}$ ($> 1,3 \text{ mg/dl}$) au o reducere semnificativ mai mare de evenimente cardiovasculare și infarct de miocard ($- 13$ și $+ 7$ evenimente/1000 pacienți-ani), în timp ce riscul de sângerare nu a fost semnificativ diferit între subgrupuri (1-2 sângeri/1000 sângeri-ani). În plus față de subiecții cu creatinină mare, un raport favorabil între beneficii și riscuri la administrarea de aspirină a fost observat la subgrupul de subiecți cu risc total la includere mai mare și cu tensiune arterială sistolică sau diastolică mai mare la includere (beneficii cuprinse între $-3,1$ și $- 3$, 3 evenimente cardiovasculare; efecte adverse între $1,0$ și $1,4$ sângeri /1000 pacienți-ani). Aceste observații coincid cu cele din două meta-analize recente ale unor studii de prevenție primară care au inclus și pacienți non-hipertensivi [330, 331].

Rezumând, este clar că aspirina în doză mică este indicată la subiecți hipertensivi cu o creștere moderată a creatininei serice și că doze mici de aspirină pot de asemenea fi luate în considerare pentru subiecți hipertensivi peste vârsta de 50 de ani cu risc cardiovascular global foarte mare sau cu valori tensionale mai mari la includere. Trebuie subliniat faptul că beneficiile aspirinei au fost evidente la subiecți cu control foarte bun al tensiunii arteriale (practic toți pacienții din studiul HOT au avut valoarea tensiunii diastolice $\leq 90 \text{ mm Hg}$) și este posibil ca rolul controlului tensional foarte bun să fi fost decisiv în evitarea creșterii riscului hemoragiei intracerebrale. Ca urmare, aspirina trebuie prescrisă numai în momentul obținerii unui control rezonabil al tensiunii arteriale.

Controlul glicemiei

Concentrațiile glicemiei „à jeune” sau ale hemoglobinei glicozilate A1c (HbA1c) doar puțin peste limitele normale sunt asociate cu creșterea riscului cardiovascular [332-334]. Ca urmare, o reducere a evenimentelor cardiovasculare poate fi anticipată ca răspuns la optimizarea controlului glicemic. La subiecții cu diabet zaharat de tip I, deși tratamentul intensiv (demonstrat prin o HbA1c medie de 7%) nu pare superior tratamentului uzual (care conduce la o HbA1c medie de 9%) în prevenirea complicațiilor macrovasculare, are drept rezultat reducerea semnificativă a ratei și a progresiei complicațiilor microvasculare (retinopatie,

nefropatie, neuropatie) [335]. Subiecții hipertensivi cu diabet zaharat de tip II beneficiază de asemenea de controlul intensiv al glicemiei în mod deosebit în ceea ce privește reducerea complicațiilor microvasculare [334]. O asociere directă există între aceste complicații și valoare medie a Hb A1c, fără nici o indicație cu privire la un prag al Hb A1c sub care riscul nu mai scade. Obiectivul de tratament este de $\leq 6,0 \text{ mmol/l}$ (110 mg/dl) pentru concentrațiile plasmatiche ale glicemiei a jeune (media mai multor măsurători) și mai puțin decât $\leq 6,5\%$ pentru HbA1c [336].

Monitorizare

Frecvența vizitelor de monitorizare a tratamentului va depinde de categoria de risc global în care se încadrează pacientul ca și de valorile tensiunii arteriale. Odată cu atingerea obiectivelor de tratament, inclusiv controlul celorlalți factori de risc și atingerea valorilor-țintă ale tensiunii arteriale, frecvența vizitelor de monitorizare poate fi redusă considerabil, îndeosebi dacă se încurajează auto-controlul valorilor tensiunii arteriale la domiciliu.

Tehnologiile moderne de video-comunicare a valorilor tensionale găsite acasă la cabinetul medicului curant pot fi de folos în asigurarea unei monitorizări mai eficiente.

Subiecții cu profil de risc scăzut și creșteri moderate ale tensiunii arteriale (normal înaltă sau grad 1), controlați cu monoterapie, pot fi monitorizați la fiecare 6 luni. Este important ca subiecții care nu sunt pe tratament medicamentos să înțeleagă necesitatea monitorizării și a evaluării periodice pentru a decide momentul de a trece pe tratament medicamentos. În cazuri mai complexe subiecții trebuie monitorizați la intervale mai scurte de timp. Dacă o biectivă terapeutică, inclusiv controlul tensiunii arteriale, nu au fost atinse într-un interval de 6 luni, medicul trebuie să ia în considerare trimiterea la un specialist în tratamentul hipertensiunii.

Tratamentul antihipertensiv este de regulă un tratament pentru întreaga viață. Întreruperea tratamentului de subiecți care au fost în mod corect diagnosticați ca hipertensivi este în mod normal urmată, mai devreme sau mai târziu, de revenirea valorilor tensionale la nivelul pre-terapeutic. Cu toate acestea, după un control corect și prelungit al tensiunii arteriale, poate fi posibilă reducerea progresivă și atentă a dozelor sau a numărului de medicamente utilizate, îndeosebi la acei pacienți care respectă în mod strict un stil de viață (non-medicamentos) adecvat. Asemenea încercări de simplificare a

tratamentului trebuie acompaniate de o atență și continuă monitorizare a tensiunii arteriale.

Implementarea ghidurilor: ștergerea discrepanțelor dintre recomandările experților și controlul deficitar al tensiunii arteriale în practica medicală

În pofida eforturilor majore care se fac pentru diagnosticarea și tratamentul hipertensiunii, această afecțiune ramâne în întreaga lume o cauză principală de morbiditate și mortalitate cardiovasculară [337], iar tensiunile-țintă sunt rareori atinse [9, 255, 338-340]. De aceea, este de dorit în cel mai înalt grad ca această situație nesatisfăcătoare să se îmbunătățească. În domeniul hipertensiunii un număr din ce în ce mai mare de studii clinice permit formularea unor ghiduri care să sprijine strategii din ce în ce mai eficiente. Existența ghidurilor trebuie nu numai să-l ajute pe clinician să ia decizii în practica clinică de fiecare zi, dar și să responsabilizeze autoritățile medicale din fiecare țară asupra punctelor critice care trebuiesc luate în considerare pentru îmbunătățirea controlului hipertensiunii.

Experiența acumulată pînă acum sugerează că impactul ghidurilor în schimbarea practicii medicale este mai degrabă modest [341]. Sunt necesare intervenții în mai multe direcții pentru a implementa cu succes ghidurile, pornind de la diseminarea recomandărilor pînă la programe educaționale la nivel de cabinete medicale [341, 342]. Acest lucru necesită participarea tuturor profesioniștilor implicați în managementul sănătății, de la nivel guvernamental la fiecare medic. În consecință, acceptarea pe scară largă a prezentelor ghiduri de către Societățile Naționale de Hipertensiune și de asociații este primul pas în promovarea modificărilor comportamentale în practică și, prin aceasta, în îmbunătățirea stării de sănătate a pacienților. În acest context, ghidurile prezente au fost pregătite împreună cu al treilea Task Force al Societății Europene și al altor Societăți de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare pentru a fi incorporate în ghidurile generale de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică pe care aceste societăți le pregătesc.

Bibliografie

- 1 Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993;11:905-918. GL
- 2 Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-183. GL
- 3 Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15:1300-1331. GL
- 4 Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. 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. GL
- 5 Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, 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. Mai
- 6 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774. MA
- 7 Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913. MA
- 8 Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press* 2001; 10:190-192. RV
- 9 Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38:827-832.
- 10 O'Rourke MF. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens* 2002; 20:1901-1915. OS
- 11 Millar JA, Lever AF, Burke A. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17:1065-1072. OS
- 12 Franklin S, Khan SA, Wong DA, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100:354-360. OS
- 13 Franklin S, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-1249. OS
- 14 Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:673-680. OS
- 15 SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-3264. RT
- 16 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-

- blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757–764. RT
- 17 Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27:37–42. RV
- 18 Zanchetti A, Mancia G. Editor's Corner. New year, new challenges. *J Hypertens* 2003; 21:1–2.
- 19 Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46:1594–1600. OS
- 20 Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10:223S–229S.
- 21 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823–2828. OS
- 22 Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320:709–710. OS
- 23 Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356–362. OS
- 24 Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81:40–46. OS
- 25 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. OS
- 26 Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Carratelli L, Mancini M, Motolese M, et al. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001; 16:240–251. OS
- 27 Rodes A, Sans S, Balana LL, Paluzie G, Aguilera R, Balaguer-Vintro I. Recruitment methods and differences in early, late and non-respondents in the first MONICA-Catalonia population survey. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990; 38:447–453. OS
- 28 Schroll M, Jorgensen T, Ingerslev J. The Glostrup Population Studies, 1964–1992. *Dan Med Bull* 1992; 39:204–207. OS
- 29 Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J, Lowel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. *Eur Heart J* 1998; 19:1197–1207. OS
- 30 Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study. *BMJ* 1997; 315:722–729. OS
- 31 Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29:49–56. OS
- 32 Pocock SJ, Cormack VMc, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323:75–81. OS
- 33 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. on behalf of the SCORE project group. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 (in press). OS
- 34 Simpson FO. Guidelines for antihypertensive therapy: problems with a strategy based on absolute cardiovascular risk. *J Hypertens* 1996; 14:683–689.
- 35 Zanchetti A. Antihypertensive therapy. How to evaluate the benefits. *Am J Cardiol* 1997; 79:3–8.
- 36 Franklin SS, Wong ND. Cardiovascular risk evaluation: an inexact science. *J Hypertens* 2002; 20:2127–2130.
- 37 Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286–288.
- 38 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340:677–684. RT
- 39 Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kollock R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:1149–1159. OS
- 40 Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218–225. RT
- 41 Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363–369. RV
- 42 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391–397. OS
- 43 Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundoscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2:702–706. OS
- 44 Yikona JI, Wallis EJ, Ramsay LE, Jackson PR. Coronary and cardiovascular risk estimation in uncomplicated mild hypertension. A comparison of risk assessment methods. *J Hypertens* 2002; 20:2173–2182. OS
- 45 Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307–1314. OS
- 46 Chalmers JP, Zanchetti A (co-chairmen). Hypertension control. Report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization; 1996. GL
- 47 Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G (editors): *Handbook of hypertension: pathophysiology of hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997, pp. 117–169. RV
- 48 O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21:821–848. GL
- 49 O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531–536. GL
- 50 Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000; 36:894–900. RV
- 51 Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95:1464–1470. OS

- 52 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29:22–29. OS
- 53 Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536. OS
- 54 Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19:1981–1989. OS
- 55 Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, 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; 1:251–254. OS
- 56 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, 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; 16:971–975. OS
- 57 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien E, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282:539–546. OS
- 58 Robinson TG, Dawson SN, Ahmed U, Manktelow B, Fortherby MD, Potter JF. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001; 19:2127–2134. OS
- 59 Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7:597–601.
- 60 Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8:311–315.
- 61 Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring. The design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; 10:385–391.
- 62 Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12:469–473.
- 63 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10:1201–1207. OS
- 64 Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:723–727. MA
- 65 Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13:1377–1390. OS
- 66 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; 32:255–259. OS
- 67 Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10:798–803. OS
- 68 Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10:58–67. RT
- 69 Mengden T, Vetter H, Tisler A, Illyes M. Tele-monitoring of home blood pressure. *Blood Press Monit* 2001; 6:185–189.
- 70 Fagard R, Pardaens K, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise. *Hypertension* 1996; 26:31–36. OS
- 71 Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension* 1996; 27:324–329. OS
- 72 Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19:1343–1348. OS
- 73 Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16:1215–1217.
- 74 Harshfield GA, James GD, Schlüssel Y, Yee LS, Blank SG, Pickering TG. Do laboratory tests of blood pressure reactivity predict blood pressure changes during everyday life? *Am J Hypertens* 1988; 1:168–174. OS
- 75 Pickering T, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225–228. OS
- 76 Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31:1185–1189.
- 77 Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V. White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4:333–341. GL
- 78 Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104:1385–1392. OS
- 79 Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20:639–644. OS
- 80 Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131:564–572. OS
- 81 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183–1197. GL
- 82 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539–553. GL
- 83 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. OS
- 84 Devereux RB, Palmieri V, Liu JE, Wachtell K, Bella JN, Boman K, et al. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction study. *J Hypertens* 2002; 20:1445–1450. OS
- 85 Reichel N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391–1398. OS
- 86 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically

- determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566. OS
- 87 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450–458.
- 88 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345–352. OS
- 89 Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:657–664.
- 90 Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69:775–782.
- 91 de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1984; 93:259–265. OS
- 92 Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1042–1048. OS
- 93 Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19:990–1003. GL
- 94 Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien J-L, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:159–169. RV
- 95 Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl III):II56–II65. OS
- 96 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432–1437. OS
- 97 Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262–269. OS
- 98 Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667–1676. RT
- 99 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14–22. OS
- 100 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, 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; 106:2422–2427. RT
- 101 Benetos A, Safar M, Rudnich A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetie' re P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410–1415. OS
- 102 Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension: a prospective view. *Hypertension* 1995; 26:10–14. RV
- 103 Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens* 2002; 20:1889–1900. RV
- 104 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241. OS
- 105 Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38:932–937.
- 106 Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735–738. OS
- 107 Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22–27.
- 108 Lu'scher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1990. RV
- 109 Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20:1671–1674. RV
- 110 Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39:287–324. RV
- 111 Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214–2219. OS
- 112 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–470. OS
- 113 Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93:817–821. OS
- 114 Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962–967. RV
- 115 Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 254: (in press). RV
- 116 Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353–355.
- 117 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426. OS
- 118 Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898–903. OS
- 119 Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1325–1333. OS
- 120 Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–1782. OS
- 121 Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47–55. RV

- 122 Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lüscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1782–1787. RV
- 123 Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1183–1189.
- 124 Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;197:332–343. OS
- 125 Stanton A. Ocular damage in hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw-Hill International; 2001, pp. 73–78. RV
- 126 Minematsu K, Omae T. Detection of damage to the brain. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 63–71. RV
- 127 Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; 28:1158–1164. OS
- 128 Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Richard G, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27:2262–2270. OS
- 129 Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141–1145. OS
- 130 Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31:780–786. OS
- 131 Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 119–126. RV
- 132 Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1004–1010. GL
- 133 Koeller H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40:115–120. OS
- 134 Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Flußgel P, Hollstien F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50:1288–1292. OS
- 135 Bloch MJ, Pickering TG. Diagnostic strategies in renovascular hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 87–97. RV
- 136 Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelshoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135:401–411. MA
- 137 Fain SB, King BF, Breen JF, Kruger DG, Rieder SJ. High-spatial resolution contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries: a prospective comparison with digital subtraction angiography. *Radiology* 2001; 218:481–490. OS
- 138 Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; 15:356–368. RV
- 139 Sjöberg RJ, Simicic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152:1193–1197. RV
- 140 Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339:1828–1834. RV
- 141 Gordon RD. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 101–114. RV
- 142 Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlussek Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121:877–885. OS
- 143 Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21:315–318. OS
- 144 Phillips JL, McClellan MW, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4526–4533. OS
- 145 Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:791–803.
- 146 Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970:112–118. RV
- 147 Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871–1878. RV
- 148 Melander O. Genetic factors of hypertension – what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10:254–270. RV
- 149 Pausova Z, Tremblay J, Hamet P. Gene–environment interactions in hypertension. *Current Hypertens Rep* 1999; 1:42–50. RV
- 150 Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286:487–491.
- 151 Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79:407–414.
- 152 Ulick S, Levine LS, Gunczler P, Zanconato G, Ramirez LC, Rauh W, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:757–764.
- 153 Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1996; 95:1109–1119.
- 154 PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041. RT
- 155 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153. RT
- 156 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61:1086–1097. RT
- 157 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291–1297. OS
- 158 Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976–980. RT
- 159 Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn K, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:819–825. OS
- 160 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, 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; 351:1755–1762. RT

- 161 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998; 317:703–713. RT
- 162 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645–652. RT
- 163 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. MA
- 164 Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:797–804. RT
- 165 Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461–1464. RV
- 166 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967–1975. RT
- 167 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997. RT
- 168 Zanchetti A, Ruiu LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099–2110. RV
- 169 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; 355:253–259. RT
- 170 Adler AL, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412–429. OS
- 171 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observational study on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:901–911. OS
- 172 Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37:187–193. OS
- 173 Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5:71–77.
- 174 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *BMJ* 1985; 291:97–104. RT
- 175 The IPPSH 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 (IPPSH). *J Hypertens* 1985; 3:379–392. RT
- 176 Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139–142. MA
- 177 The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283:3244–3254. GL
- 178 Tonstad S, Farsang C, Klane, Lewis K, Manolis A, Perrouhoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24:947–956. RT
- 179 Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2:159–170. RV
- 180 Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27:1033–1039. OS
- 181 Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1:647–651. RT
- 182 Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347–362. OS
- 183 Reid CM, Dart AM, Dewar EM, Jennings GL. Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects. *J Hypertens* 1994; 12:291–301. OS
- 184 Puddey IB, Parker M, Beilin LJ, Vandongen R, Masarei JR. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men. *Hypertension* 1992; 20:533–541. OS
- 185 Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279:839–846. RT
- 186 Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328:533–537. OS
- 187 Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15:567–569. RV
- 188 Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens* 1993; 11:223–229. RV
- 189 Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001; 33(suppl):S484–S492. RV
- 190 Puddey IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure – sometimes? Or do pheidippides have hypertension? *J Hypertens* 1995; 13:1229–1233. RV
- 191 Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (suppl):42S–45S. RV
- 192 Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomised controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl 2):643S–651S. MA
- 193 Beckmann SL, Os I, Kjeldsen SE, Eide IK, Westheim AS, Hjerermann I. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8:704–711. OS
- 194 Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *BMJ* 1986; 293:1468–1471. RT
- 195 Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32:710–717. RT
- 196 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3–10. RT

- 197 Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; 14:809–811.
- 198 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Results of intervention trials of antihypertensive treatment versus placebo, no or less intensive treatment. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrari A, Wilkinson I (editors): *Manual of hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002, pp. 21–33. RV
- 199 Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298. MA
- 200 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865–872. MA
- 201 Thijs L, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Van Hoof R, Amery A. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10:1103–1109. MA
- 202 Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126:761–767. MA
- 203 Lithell H, Hansson L, Skog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, 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. RT
- 204 Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, 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. RT
- 205 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, 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. RT
- 206 Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870–878. RT
- 207 Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785–791. RT
- 208 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. RT
- 209 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751–1756. RT
- 210 Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, 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; 356:359–365. RT
- 211 Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A for the VHAS investigators. Clinical results of the Verapamilin Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15:1337–1344. RT
- 212 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366–372. RT
- 213 Black HR, Elliot WJ, Grandist G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. for the CONVINCENCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073–2082. RT
- 214 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. MA
- 215 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713–720. RT
- 216 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, 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; 353:611–616. RT
- 217 Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583–592. RT
- 218 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, 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. RT
- 219 Jennings GL, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhäger WH (editors). *Handbook of Hypertension*, Vol 18: Assessment of hypertensive organ damage. Amsterdam: Elsevier; 1997, pp. 184–229. MA
- 220 Schmieder RE, Schlaich MF, Klingbeil AU, Martus P. 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. MA
- 221 Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, 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. RT
- 222 Terpstra WL, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van der Veur E, 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. RT
- 223 Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimen 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. RT
- 224 Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [abstract]. *J Hypertens* 2001; 19 (suppl 2): S92. RT
- 225 Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, 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. RT
- 226 Agabiti Rosei E, Muiesan ML, Trimarco B, Reid J, Salvetti A, Hennig M, Zanchetti A. Changes of LV mass and ABPM during long-term antihypertensive treatment in ELSA [abstract]. *J Hypertens* 2002; 20(suppl 4):S4. RT
- 227 Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98:2037–2042. RT
- 228 Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19:1167–1176. RT
- 229 Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, 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. RT
- 230 Perlini S, Muiesan ML, Cuspidi C, Sampieri L, Trimarco B, Aurigemma GP, et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation* 2001; 103:678–683. OS
- 231 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. OS
- 232 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. RT
- 233 Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou B, et al. Regression of left ventricular hypertrophy: treatment effects and prognostic implications in the LIFE trial [abstract]. *J Hypertens* 20 (suppl 4):S4. RT
- 234 Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091–1095. OS
- 235 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48–54. OS
- 236 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503–1510. RT
- 237 Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilofidate on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949–2954. RT
- 238 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Murchu CN, Clark T, 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. RT
- 239 Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, 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. RT
- 240 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Gallus G, Veglia M, Mancia G. 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. RT
- 241 Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(suppl 2):B54–B64. RT
- 242 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, 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; 359:1004–1010. RT
- 243 Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, 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. MA
- 244 Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, 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. RT
- 245 Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, 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. RT
- 246 Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20:1879–1886. RT
- 247 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202:1028–1034. RT
- 248 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213:1143–1152. RT
- 249 Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5:93–98. OS
- 250 Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133–1137. OS
- 251 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793–796. MA
- 252 Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16:1237–1245. CT
- 253 Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823–1829. CT
- 254 Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288:1491–1498. RT
- 255 Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20:1297–1302. OS
- 256 Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when

- treating isolated systolic hypertension. *Arch Int Med* 1999; 159:2004–2009. RT
- 257 Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11:821–827. RV
- 258 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1):5–20. GL
- 259 Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *DiabMed* 1997; 14 (suppl 5):S1–S85. OS
- 260 Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathetic-adrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374–381. RV
- 261 Haffner SM. The prediabetic problem: development of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related abnormalities. *J Diabet Complic* 1997; 11:69–76. RV
- 262 Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403–418. RV
- 263 Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309–317. OS
- 264 Tamow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17:1247–1251. OS
- 265 Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:304–310. RV
- 266 Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27:2033–2039. OS
- 267 Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157:1413–1418. MA
- 268 Teuscher A, Schnell H, Wilson PW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care* 1988; 11:246–251. OS
- 269 Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:798–802. RV
- 270 Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:164–173. RV
- 271 Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481–486.
- 272 Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:287–294. RV
- 273 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285:685–688. RT
- 274 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462. RT
- 275 PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin Med J* 1995; 108:710–717. RT
- 276 International Society of Hypertension statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21:665–672. GL
- 277 Flack JM, Neaton J, Grimm R Jr, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1995; 92:2437–2445. OS
- 278 Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D’Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (suppl 1):113–118. OS
- 279 Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335–371. MA
- 280 Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18:560–565. MA
- 281 Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90:2056–2069. RV
- 282 Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273:1450–1456. MA
- 283 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717. RT
- 284 Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–1321. RT
- 285 Zanchetti A. What have we learned and what haven’t we from clinical trials on hypertension? In: Laragh JH, Brenner BM (editors): *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, pp. 2509–2529. RV
- 286 McInnes GT. Size isn’t everything. ALLHAT in perspective. *J Hypertens* 2003; 21:459–461.
- 287 Williams B. Treating hypertension: it is not how you start but where you end that matters. *J Hypertens* 2003; 21:455–457.
- 288 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582–1587. RT
- 289 Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–1675. RT
- 290 Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003; 21:233–234.
- 291 Packer M, O’Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine in Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1107–1114. RT
- 292 Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23:3–9. RV
- 293 Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1:33–42. OS
- 294 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-

- diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117–124. RT
- 295 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–393. RT
- 296 Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1689–1712. GL
- 297 Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of >15 mmHg to a level .90 mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:787–792. GL
- 298 Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157:715–725. GL
- 299 Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:960–967. RT
- 300 Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:718–722. RT
- 301 Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157:907–919. GL
- 302 Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2000. MA
- 303 Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:382–395. MA
- 304 Knight M, Duley L, Henderson-Smith DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, Update Software, 2000. MA
- 305 Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:221–258. RV
- 306 de Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355:81–82.
- 307 von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:87–92. MA
- 308 National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH Publication No. 00-3029; originally printed 1990; revised July 2000. GL
- 309 Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357:209–215. GL
- 310 Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318:1332–1336. GL
- 311 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877–1890. RT
- 312 Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063–2070. OS
- 313 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998–3007. RT
- 314 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. for the ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003; 361:1149–1158. RT
- 315 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–1389. RT
- 316 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001–1009. RT
- 317 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349–1357. RT
- 318 Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410–418. RT
- 319 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301–1307. RT
- 320 Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615–1622. RT
- 321 Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7–22. RT
- 322 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623–1630. RT
- 323 Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647–1653. MA
- 324 Crouse JR, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998; 138:11–24. MA
- 325 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229–234. OS
- 326 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285:2486–2497. GL

327 Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:220–228. RT

328 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86. MA

329 Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301–2307. RT

330 Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85:265–271. MA

331 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:161–172. MA

332 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The absence of glycaemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45:1289–1298. RT

333 Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21:360–367. OS

334 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–853. RT

335 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977–986. RT

336 European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16:716–730. GL

337 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347–1360. OS

338 Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26:60–69. OS

339 Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the 'rule of halves' still valid? *J Human Hypertens* 1997; 11:213–220. OS

340 Menotti A, Lanti M, Zanchetti A, Puddu PE, Cirillo M, Mancini M, Vagnarelli OT. Impact of the Gubbio population study on community control of blood pressure and hypertension. Gubbio Study Research Group. *J Hypertens* 2001; 19:843–850. OS

341 Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Ass J* 1995; 153:1423–1431. MA

342 Chalmers J. Implementation of guidelines for management of hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1992; 21:647–657.

Appendix

European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee

G. Mancia, FESC (Chairman), University of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; E. Agabiti-Rosei, FESC, University of Brescia, Brescia, Italy; R. Cifkova, FESC, Institute for Clinical Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; G. DeBacker, FESC, University of Ghent, Belgium; S. Erdine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey; R. Fagard, Catholic University, Leuven, Belgium; C. Farsang, St Emeric Hospital, Budapest, Hungary; A.M. Heagerty, University of Manchester, Manchester, UK; K. Kawecka-Jaszcz, Jagellonian University, Krakow, Poland; W. Kiowski, FESC, HerzGefass Zentrum, Zurich, Switzerland; S. Kjeldsen, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway; T. Lüscher, FESC, University Hospital, Zurich, Switzerland; G. McInnes, Western Infirmary, Glasgow, UK; J.M. Mallion, FESC, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France; C.E. Mogensen, University of Aarhus, Kommunehospital, Aarhus, Denmark; E.O.'Brien, FESC, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland; N.R. Poulter, Imperial College School of Medicine at St. Mary's, London, UK; S.G. Priori, FESC, University of Pavia, Pavia, Italy; K.H. Rahn, University of Münster, Münster, Germany; J.L. Rodicio, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; L.M. Ruilope, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; M. Safar, Hôpital Broussais, Paris, France; J.A. Staessen, Catholic University, Leuven, Belgium; P. van Zwieten, FESC, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands; B. Waeber, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; B. Williams, University of Leicester, Leicester, UK; A. Zanchetti, FESC, University of Milan, Ospedale Maggiore, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy; F. Zannad, FESC, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy, France. Writing committee: A. Zanchetti (Coordinator), R. Cifkova, R. Fagard, S. Kjeldsen, G. Mancia, N. Poulter, K.H. Rahn, J.L. Rodicio, L.M. Ruilope, J. Staessen, P. van Zwieten, B. Waeber, B. Williams. Acknowledgement: The expert contribution of Prof. Fiona Broughton-Pipkin, Nottingham, UK, in advising on the section about hypertension in pregnancy is gratefully acknowledged. Conflict of interest disclosures: No member of the Guidelines Committee owns stock of pharmaceutical or biomedical industries except W. Kiowski (Novartis, Pfizer, Roche) and E. O'Brien (minority interest in Medical Management Systems Ltd). The following members have served as consultants for, received personal compensation from, or were grant recipients of the following industries or government or private health providers during the past 5 years: G. Mancia: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Pfizer, Servier, Solvay, Takeda, Italian Ministry of Health, Italian Ministry of University and Research; E. Agabiti-Rosei: AstraZeneca, Aventis, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Merck, Novartis, Pfizer, Sankyo, Sanofi, Servier, Sigma-Tau, Takeda; R. Cifkova: Abbott (Knoll), Aventis, Merck, Pfizer, Czech Ministry of Health; G. DeBacker: AstraZeneca, Merck, Pfizer; S. Erdine: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, Pfizer, Recordati; R. Fagard: AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis, Pfizer, University of Leuven, Flemish Fund for Medical Research; C. Farsang: AstraZeneca, Aventis, Egis, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Richter, Servier, Hungarian Government; A. Heagerty: AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Menarini, Pfizer, Sanofi-Synthelabo, Medical Research Council; K. Kawecka-Jaszcz: Adamed, AstraZeneca, Aventis, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Fournier, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Pfizer, Polpharma, Sanofi-Synthelabo, Schwarz,

Servier; W. Kiowski: Aventis, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Synthe' labo, Takeda, Yamanouchi; S. Kjeldsen: AstraZeneca, Bayer, Merck, Novartis, Pfizer-Pharmacia, Norwegian Council on Cardiovascular Diseases; T. Lu' scher: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Aventis, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Menarini, Merck, Pfizer-Pharmacia, Sanofi-Synthe' labo, Servier, Swiss National Science Foundation, European Union; J.M. Mallion: Aventis, Boehringer Ingelheim, Bouchara Recordati, Marck, Pfizer, Takeda; G. McInnes: AstraZeneca, Kotobuki, Menarini, Merck, Novartis, Pfizer-Pharmacia, Sankyo, Servier, Solvay, Takeda; C.E. Mogensen: Astra-Zeneca, Aventis, Merck, Servier; E.O'Brien: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Medical Management Systems, Menarini, OmronHealth Care, Pfizer, Recordati, Sankyo, Servier, Space-Labs, Speedel, Charitable Infirmary Charitable Trust Fund, Irish Health Research Board, Irish Heart Foundation, Royal College of Surgeons of Ireland; N.R. Poulter: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, Pfizer, Sanofi-Synthe' labo, Schering-Plough, Servier, Takeda; S.G. Priori: Guidant, Lundbeck, Medtronic, Pfizer-Pharmacia, Italian Ministry of Health, Italian Ministry of University and Research; K.H. Rahn: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim,

Glaxo-SmithKline, Pfizer, German Federal Ministry of Research; J. Rodicio: Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Sankyo; L.M. Ruilope: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Menarini, Merck, Novartis, Pharmacia, Sanofi-Synthe' labo, Servier, Solvay; M. Safar: Servier; J.A. Staessen: AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Schwarz, Servier, Flemish Government; P.A. van Zwieten: Bayer, Servier, Solvay; B. Waeber: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Menarini, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi-Synthe' labo, Servier, Takeda, Swiss National Science Foundation; B. Williams: Bristol-Myers Squibb, Merck, Pfizer, Novartis, Servier, Takeda; A. Zanchetti: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Aventis, Bayer, Bracco, Bristol-Myers Squibb, Forrest, GlaxoSmithKline, Menarini, Merck, Novartis, Pfizer-Pharmacia, Recordati, Sanofi-Synthe' labo, Schwarz, Servier, Solvay, Takeda, Italian Ministry of Health; F. Zannad: AstraZeneca, Aventis, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Merck, Merck Liph, Pfizer-Pharmacia, Recordati, Sanofi-Synthe' labo, Servier, INSERM, French Ministry of Health.

Traducere de: Prof. dr. Maria Dorobanțu, dr. Ana Fruntelată, dr. Elisabeta Badilă, dr. Radu Vasilescu, dr. Mircea Ciucă, dr. Cornelia Drăgulin