

# 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

## The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Giuseppe Mancia, Co-Chairperson (Italy), Guy de Backer, Co-Chairperson (Belgium), Anna Dominiczak (UK), Renata Cifkova (Czech Republic), Robert Fagard (Belgium), Giuseppe Germano (Italy), Guido Grassi (Italy), Anthony M. Heagerty (UK), Sverre E. Kjeldsen (Norway), Stephane Laurent (France), Krzysztof Narkiewicz (Poland), Luis Ruilope (Spain), Andrzej Rynkiewicz (Poland), Roland E. Schmieder (Germany), Harry A.J. Struijker Boudier (Netherlands), Alberto Zanchetti (Italy)

**Sintesi a cura del Dott. Carlo Fedele Marulli**

**Nota del revisore:** le novità così come le dichiarazioni più importanti rispetto alla precedente edizione del 2003 sono state evidenziate con un carattere di stampa differente (grassetto)

### **Definizione e Classificazione dell'ipertensione**

Storicamente la Pressione arteriosa diastolica (PAD) è stata riconosciuta più importante come predittrice di eventi cardiovascolari e di mortalità; prova di ciò sono state le recenti Linee Guida (LG) della Joint National Committee che non hanno tenuto in considerazione né la Pressione arteriosa sistolica (PAS) né l'ipertensione sistolica isolata nella classificazione dell'ipertensione. Contro questa visione si pongono le evidenze di numerosi studi che dimostrano una relazione continua tra morbosità e mortalità cardiovascolare e sia PAD che PAS [7-11]

### **Classificazione dell'ipertensione**

Nonostante numerose evidenze abbiano dimostrato anche l'importanza della pressione pulsatoria (PAS-PAD) negli anziani al di sopra di 55 anni, nella determinazione del rischio si conferma la classificazione delle precedenti LG vedi tabella 1 con le seguenti precisazioni

- 1) Quando la PAS o la PAD di un paziente cadono in categorie diverse bisogna scegliere quella maggiore
- 2) L'ipertensione sistolica isolata va classificata in gradi come l'ipertensione sisto-diastolica
- 3) La soglia per definire iperteso un paziente come per decidere se iniziare una terapia deve essere considerata flessibile

Tab. 1 Definizione e classificazione dei livelli di Pressione in mmHg

<b>Categorie</b>	<b>Sistolica</b>	<b>Diastolica</b>
<b>Ottimale</b>	<120	e <80
<b>Normale</b>	120-129	e/o 80-84
<b>Normale alta</b>	130-139	e/o 85-89
<b>Grado1</b>	140-159	e/o 90-99
<b>Grado2</b>	160-179	e/o 100-109
<b>Grado 3</b>	≥180	e/o ≥110
<b>Ipertensione Sistolica isolata</b>	≥140	e <90

I gradi 1-2-3 corrispondono ai livelli lieve, medio, severo: questi termini sono stati ora eliminati per evitare confusione con la valutazione del livello di rischio cardiovascolare

*La decisione adottata dal Joint National Committee Guidelines (JNC7) di unificare in una sola categoria indicata con il termine di preipertensione le due condizioni di Pressione normale e normale alta non viene accettata per i seguenti motivi*

- 1) Anche nello studio di Framingham il rischio di sviluppare l'ipertensione risultava più alto nei pazienti con pressione alta normale (130-139/85-89) rispetto a quelli del gruppo pressione normale, quindi non esiste motivo per accorpate le due condizioni
- 2) Dato il significato minaccioso del termine ipertensione il termine preipertensione può creare ansia e la richiesta di visite o accertamenti non necessari
- 3) Sebbene la modifica degli stili di vita può essere una strategia accettabile in tutta la popolazione, accorpate le due condizioni significa raggruppare pazienti che non richiedono alcun trattamento es. anziani con PA 120/80 accanto a pazienti a maggior rischio che richiederebbero un intervento anche farmacologico

### **Rischio cardiovascolare totale**

La diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione devono tener conto del livello di rischio cardiovascolare totale del paziente

### **Valutazione del rischio**

In alcune categorie di pazienti (pazienti con un pregresso evento cardiovascolare, diabete di tipo 2, diabete di tipo 1, pazienti con elevati fattori di rischio) la valutazione del rischio è facile perché massima ma in altre categorie di pazienti è necessario ricorrere a carte del rischio come quelle fornite dal progetto Score ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)). Nella presente LG sono mantenuti gli stessi criteri di stratificazione del rischio delle LG precedenti vedi Fig 1

Fig. 1 Stratificazione del RCV in 4 categorie

Pressione arteriosa in mmHg					
	Normale	Normale alta	Grado 1	Grado 2	Grado 3
<b>Fattori di rischio o danno d'organo</b>	PAS 120-129 PAD 80-84	PAS130-139 PAD 85-89	PAS 140-159 PAD 90-99	PAS 160-179 PAD 100-109	PAS> 180 PAD> 110
<b>Nessun fattore di rischio</b>	Rischio medio	Rischio medio	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo elevato
<b>1-2 Fattori di rischio</b>	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo Molto elevato
<b>3 o più fattori di rischio o S. metabolica o danno d'organo subclinico o Diabete</b>	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo Molto elevato
<b>Cardiopatia accertata o malattia renale</b>	Rischio aggiuntivo Molto elevato				

PAS= Pressione Arteriosa Sistolica

PAD= Pressione Arteriosa Diastolica.

Rischio basso, moderato, elevato e molto elevato si riferiscono al rischio di avere un evento cardiovascolare fatale o non in 10 anni. Il termine aggiuntivo indica che in tutte le categorie il rischio è maggiore della media

Nella Fig. 1 sono indicate le variabili che dovrebbero essere usate per stratificare il rischio che rimangono uguali rispetto alle LG precedenti tranne per:

- 1) E' stata menzionata la sindrome metabolica perché essa individua un gruppo di pazienti ad alto rischio
- 2) Particolare attenzione deve essere riposta nell'individuazione del danno d'organo perché già la presenza di alterazioni subcliniche aumenta il livello di rischio
- 3) La lista degli indicatori di danno renale si è arricchita della stima della clearance della creatinina mediante la formula di Cockcroft-Gault e della percentuale di filtrazione glomerulare mediante la formula MDRD
- 4) La microalbuminuria è considerata un elemento essenziale della valutazione del danno d'organo
- 5) L'ipertrofia concentrica del Ventricolo sn. è considerata come il parametro più importante per l'aggravamento del rischio

- 6) Si raccomanda di misurare il danno d'organo in più sedi possibili
- 7) L'aumento di velocità dell'onda pulsatoria è considerato un indice di indurimento delle arterie
- 8) Un basso indice braccio caviglia (<0,9) è un indicatore di arteriopatia e di aumento del rischio
- 9) La valutazione del danno d'organo va effettuata anche durante il follow up
- 10) E' da considerare anche un'elevazione della frequenza cardiaca anche se in relazione alle sue ampie variazioni (normale da 60 a 90/min) non è possibile stabilire dei valori normali
- 11)

Nella tabella 3 sono indicati i criteri per la definizione di un paziente a rischio alto o molto alto

### **Tab.3 Pazienti a rischio alto e molto alto**

---

- PAS  $\geq$  180 mmHg e/o PAD  $\geq$  1100
  - PAS >160 con PAD bassa <70
  - Diabete mellito
  - S. metabolica
  - Presenza di 3 o più fattori di rischio cardiovascolare
  - Malattia cardiovascolare o renale accertata
  - Uno o più dei seguenti danni d'organo subclinici
    - Ipertrofia ventricolare sn sia elettro che ecocardiografica
    - Presenza di placche o di ispessimento della parte carotidea
    - Rigidità della parete delle arterie
    - Lieve aumento della creatinina sierica
    - Ridotta stima della frazione di filtrazione glomerulare o della clearance della creatinina
    - Presenza di microalbuminuria o proteinuria
- 

### **Limiti**

Tutti i modelli proposti per valutare il rischio hanno dei limiti: ad es. non viene calcolata la durata di esposizione al rischio e la sua quantificazione tiene conto solo di alcune condizioni e non di altre come lo stress o la mancanza di attività fisica. Non può essere condiviso l'aver stabilito da parte delle autorità sanitarie una soglia (20% di rischio in 10 anni) oltre la quale sono legittimi e rimborsabili diversi interventi e al di sotto della quale no; ad esempio molte giovani donne pur avendo diversi fattori di rischio non raggiungeranno mai questa soglia mentre pazienti anziani oltre 70 anni saranno valutati ad alto rischio pur avendo un rischio relativo basso rispetto ai loro coetanei. E' quindi importante ricordarsi che nei giovani a rischio relativo basso ma con importanti fattori di rischio può essere necessario instaurare interventi farmacologici e non per evitare l'aggravarsi del rischio e la comparsa di eventi anche più precocemente di quanto atteso, in considerazione che con l'invecchiamento il danno prodotto dai fattori di rischio peggiora

## **Procedure diagnostiche**

Le raccomandazioni rimangono tali e quali a quelle delle LG del 2003. E' consentito l'uso di strumenti oscillometrici o ascoltatori semiautomatici purchè validati secondo protocolli standardizzati ([www.dableducational.org](http://www.dableducational.org))

## **Pressione ambulatoriale**

In aggiunta alle LG del 2003 si consiglia di estendere nel maggior numero di casi la misurazione a tutte le 24 ore in quanto il valore prognostico delle misurazioni notturne è stato riconosciuto di importanza maggiore rispetto a quello del giorno; nei pazienti nei quali non si registrano valori notturni più bassi (non dipper) la prognosi è peggiore ed infine il maggior numero di eventi cerebro cardiovascolari si verifica nelle prime ore del mattino a causa del brusco aumento della PA, dell'aumento dell'aggregabilità piastrinica, della ridotta attività fibrinolitica e dell'attivazione del sistema simpatico che si verificano al risveglio. Nel box 3 sono indicate le raccomandazioni per il corretto monitoraggio della PA nelle 24 ore e per la corretta misurazione della PA a domicilio da parte del paziente o di parenti

---

### **Box 3 Misurazione della PA in ambulatorio e al proprio domicilio**

#### **AMBULATORIO**

- Sebbene la misurazione in ambulatorio "in office", sia la procedura più utilizzata, il monitoraggio della PA per 24 ore può comportare una migliore valutazione del rischio cardiovascolare.

- I valori normali sono differenti per la metodica "in office" e quella ambulatoriale

- Il monitoraggio, nell'arco delle 24 ore andrebbe preso in considerazione:

- quando è presente una forte variabilità nei valori di PA "in office" nella stessa o in più visite successive.

- quando si rilevano valori elevati della PA "in office" in pazienti a rischio cardiovascolare totale basso.

- quando c'è marcata discrepanza tra i valori della PA "in office" e a domicilio.

- quando si sospetta resistenza alla cura farmacologica.

- In caso di episodi ipotensivi sospetti, specie in pazienti diabetici e anziani.

- se si hanno valori elevati di PA "in office" in donne gravide o con sospetta preeclampsia.

#### **Misurazione a domicilio**

Questa pratica dovrebbe essere incoraggiata così da:

- migliorare la disponibilità del paziente alle terapie

- eliminare dubbi sull'attendibilità dei valori di PA rilevati in ambulatorio.

Questa pratica andrebbe invece sconsigliata ogni volta che:

- causi ansia nel paziente.

- induca ad un cambiamento della terapia da parte del paziente stesso.

---

Nella tabella 5 sono indicati i valori considerati normali secondo le diverse tecniche di misurazione

Tab.5

Tipo di misura	PAS	PAD
In office o clinica	140	90
Ambulatoriale 24 h	125-130	80
Ambulatoriale giorno	130-135	85
Ambulatoriale notte	120	80
A domicilio	130-135	85

### **Ipertensione isolata “in office” o Ipertensione da camice bianco**

Si tratta di una condizione in cui i valori di PA risultano alti solo nella misurazione “in office”; la sua prevalenza è valutata nel 15%. E' associata con un rischio inferiore rispetto alla condizione in cui la PA risulta alta anche nel monitoraggio, ma può comportare danni d'organo e/o anomalie metaboliche più frequenti rispetto ai pazienti normotesi

### **Ipertensione ambulatoriale o ipertensione mascherata**

E' una condizione opposta alla prima: elevati valori nel monitoraggio per 24 ore o nelle misurazioni a domicilio e normalità nelle misurazioni “in office”. Prevalenza sovrapponibile alla condizione di cui sopra. Anche in questa condizioni il rischio di danno d'organo è maggiore rispetto alla normotensione. In conclusione negli ultimi anni sono aumentate le evidenze dell'importanza delle misurazioni al di fuori dell'ambulatorio perché si correlano meglio con la gravità dell'ipertensione e con un peggiore profilo di rischio in pazienti apparentemente normotesi

Storia familiare e personale ed esame fisico non presentano alcuna variazione rispetto alla versione precedente tranne che per la raccomandazione di includere tra i parametri da rilevare la Frequenza cardiaca considerando che la sua elevazione si correla con un rischio maggiore o con uno scompenso cardiac

Nel Box 6 sono indicati gli esami di laboratorio consigliati

#### **ESAMI DI ROUTINE**

- Glicemia a digiuno
- Colesterolo totale
- Colesterolo LDL
- Colesterolo HDL
- Trigliceridi a digiuno
- Potassio
- Acido urico
- Creatinina
- Clearance della creatinina (formula di CockcroftGault) o stima della filtrazione glomerulare (formula MDRD)
- Emoglobina ed ematocrito
- Analisi urine (completata con microalbuminuria tramite dipstick test e analisi al microscopio)
- Elettrocardiogramma

#### **ESAMI RACCOMANDATI**

- Ecocardiogramma
- Doppler carotidi
- Proteinuria quantitativa (se il dipstick è positivo)

- ABI Indice braccio caviglia
  - Fondo oculare
  - Test di tolleranza al glucosio (se glicemia a digiuno >100 mg/dl)
  - Monitoraggio della PA al proprio domicilio e nell'arco delle 24 h in ambulatorio
  - Misurazione della velocità dell'onda pulsatoria (se disponibile)
- ULTERIORI ESAMI (di competenza dello specialista)**
- Ulteriori ricerche di danni cerebrali,cardiaci,renali e vascolari. Obbligatorio in caso di grave ipertensione
  - Ricerca di ipertensione secondaria se suggerito dalla storia clinica, dalle condizioni fisiche o dai test di routine:determinazione della renina, aldosterone,corticosteroidi,catecolamine nel plasma e/o nelle urine, arteriografia ecografia reni e surreni tomografia assiale computerizzata risonanza magnetica

E' stata aggiunto il dosaggio delle Creatinina sierica perché permette una stima della clearance della creatinina mediante la formula di Cockcroft-Gault e della percentuale di filtrazione glomerulare mediante la formula MDRD. In presenza di una glicemia di 100 mg/dl è consigliata eseguire un test di tolleranza al glucosio mentre è sconsigliato, tranne che nei pazienti con sindrome metabolica, il dosaggio della PCR ad alta sensibilità (hsCRP).

### **Ricerca di danno d'organo subclinico**

- 1) La microalbuminuria è associata ad un danno d'organo maggiore non solo nei pazienti diabetici per cui la sua determinazione è consigliata in tutti gli ipertesi
- 2) E' stata confermato il ruolo prognostico negativo sia dell'ipertrofia ventricolare sn che dello aumento dello spessore intima media

### **Cuore**

Come già nella precedente versione viene confermata l'importanza dell'Ecg specialmente nei pazienti over 55 anni e dell'Ecg Holter se si sospetta un 'aritmia o episodi di ischemia. L'ecocardiografia conserva un ruolo preminente nella valutazione dell'ipertrofia ventricolare (V. N. 125 g/m<sup>2</sup> nel maschio 110 g/m<sup>2</sup> nella femmina), nella determinazione della funzione sistolica e diastolica quest'ultima anch'essa frequentemente danneggiata specie negli anziani ipertesi (1 su 4) e nell'ingrandimento dell'atrio sn possibile causa di Fibrillazione atriale

### **Arterie**

Nessuna novità tranne per il consiglio di non limitare l'indagine alla sola carotide comune sede più consona per misurare l'ipertrofia di parete, ma di estenderla anche all'interna e alla biforcazione più spesso interessate dai fenomeni di aterosclerosi

### **Reni**

L'insufficienza renale viene ora calcolata ricorrendo ad una stima della filtrazione glomerulare attraverso la formula MDRD, un valore al disotto di 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup> indica un'insufficienza renale stadio 3; l'altra formula utilizzata di Cockcroft-Gault stima la clearance della creatinina ed è valida in un range > di 60ml/min in quanto tende a sovrastimare la clearance della creatinina nell'insufficienza renale dallo stadio 3 al 5. La presenza di microalbuminuria negli ipertesi anche nei non diabetici ed anche al di sotto del valore normale è stata associata con un aumentato rischio cardiovascolare ed in molti studi si è constatata una relazione diretta tra mortalità anche non cardiovascolare ed un rapporto proteine/creatinina  $\geq$  a 3.9 mg/g nell'uomo e 7.5 mg/g nella donna, quindi il termine microalbuminuria potrebbe essere confondente e si consiglia di sostituirlo con quello di basso grado di albuminuria

### **Fondo dell'occhio**

E' ancora discutibile se i gradi iniziali di retinopatia (1-2) indichino una prognosi peggiore in quanto espressione di alterazioni arteriolari non specifiche, a differenza dei gradi maggiori (3-4) sicuramente correlati con un rischio maggiore. Alcuni nuovi metodi di indagine come la fotografia digitalizzata della retina sembrano promettenti ma sono ancora strumenti di ricerca

## **Cervello**

Si ribadisce, come nella precedente versione, la maggiore utilità della RMN rispetto alla TAC per la possibilità di evidenziare infarti cerebrali silenti di piccole dimensioni e si consiglia la sua esecuzione in tutti gli ipertesi con disturbi cerebrali ed in particolare perdite della memoria

## **Evidenze per il trattamento dell'ipertensione**

Numerosi trial randomizzati che hanno confrontato i diversi trattamenti hanno dimostrato che per una riduzione dei valori pressori simile esistono solo lievi differenze nella morbosità e mortalità cardiovascolare tra le diverse classi di farmaci, confermando che i benefici dipendono solo dalla riduzione della pressione. Tutte le recenti metanalisi [328-329] confermano che una riduzione della pressione di 10 mmHg comporta, indipendentemente dal farmaco usato, una notevole riduzione sia degli stroke che degli eventi coronarici. Alcuni farmaci, però, esercitano degli effetti benefici positivi aggiuntivi indipendentemente dalla riduzione della pressione: i calcio antagonisti riducono lo stroke e gli Ace inibitori gli eventi coronarici; ad ogni modo i calcio antagonisti si sono dimostrati meno protettivi dei betabloccanti, dei diuretici, degli Ace inibitori e degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina nella comparsa di nuovi casi di scompenso cardiaco [292-296]. Anche nello studio Value [335] dove l'end point valutabile per lo scompenso era l'ospedalizzazione i calcio antagonisti si sono dimostrati inferiori agli antagonisti dell'angiotensina.

## **Trial randomizzati con end point intermedi**

In considerazione del fatto che nella storia naturale dell'ipertensione i danni d'organo subclinici si verificano più precocemente degli eventi in questa sezione vengono valutati i trial randomizzati che hanno preso in considerazione end point intermedi.

## **Cuore**

Le informazioni ottenute da diversi studi condotti con metodologie adeguate dimostrano che qualsiasi agente antipertensivo è in grado di ridurre la massa aumentata del ventricolo sn., che un'uguale efficacia è dimostrata da Ace inibitori [350-352]; Calcioantagonisti, Inibitori dell'angiotensina, Betabloccanti e probabilmente antialdosteronici gli Inibitori dell'angiotensina paiono superiori ai betabloccanti. Diversi studi hanno valutato gli effetti sulla comparsa di Fibrillazione atriale dimostrando una maggiore efficacia degli inibitori dell'angiotensina rispetto ad Atenololo e Calcioantagonisti

## **Arterie**

E' particolarmente difficile condurre una metanalisi di tutti gli studi effettuati misurando lo spessore intima media della carotide, si può comunque concludere che esistono sufficienti evidenze per sostenere che la progressione dell'aterosclerosi carotidea può essere rallentata dalla riduzione della pressione e che i calcio antagonisti hanno una maggior efficacia di diuretici e betabloccanti e che gli Ace sono più efficaci dei diuretici.

### **Cervello e funzioni cognitive**

Un piccolo numero di trial ha valutato come end point la riduzione di lesioni cerebrali o del decadimento cognitivo, un piccolo sottostudio del Progress ha dimostrato una riduzione del volume totale medio di nuove lesioni della sostanza bianca con l'associazione perindropil indapamide rispetto a placebo. Una recente metanalisi di trial valutanti il decadimento cognitivo nei pazienti ipertesi (406) ha dimostrato che ridurre la pressione può migliorare la capacità di eseguire test per la demenza e la memoria ma non le performance e le capacità di apprendimento. Molti trial hanno confrontato trattamenti attivi con placebo e quelli che hanno valutato trattamenti attivi tra di loro sono pochi per cui non ci sono prove su quale farmaco sia migliore

### **Rene**

Le proprietà nefroprotettive principalmente degli Ace Inibitori e degli inibitori dell'angiotensina vs il placebo sono state dimostrate sia nei pazienti diabetici che non, sia in termini di ritardo dello stadio terminale di insufficienza renale sia come riduzione della creatinina, della microalbuminuria e della proteinuria [308-309, 428, 430-435]. Nel confronto tra principi attivi alcuni studi hanno dimostrato una maggiore efficacia di Ace e ARB rispetto a Calcioantagonisti nel ritardare la fase finale dell'insufficienza renale e un aumento significativo della creatinina, ma una sub analisi post hoc dell'ALLHAT ha mostrato che diuretici Ace e Calcioantagonisti esplicano gli stessi effetti. In conclusione tranne qualche sporadica eccezione [317-318] la maggior parte delle evidenze confermano un uguale efficacia dei diversi farmaci ipertensivi [319, 422, 316, 439, 438, 322]

Diversa è, invece la situazione quando si valuta l'effetto sulla riduzione della microalbuminuria o della proteinuria dove viene dimostrato un vantaggio di ACE e ARB anche se esiste anche qui qualche evidenza di uguali risultati con Calcioantagonisti e diuretici.

### **Novi casi di insorgenza di diabete**

In quasi tutti i trials dove si è valutato la comparsa di nuovi casi di diabete tra gli ipertesi in trattamento è stata dimostrato che diuretici e betabloccanti provocano più spesso casi di nuovo diabete rispetto ad Ace, ARB e calcio antagonisti ed i primi 2 principi attivi sembrano meno diabetogeni dei calcio antagonisti. Diuretici e beta bloccanti sembrano inoltre più responsabili del placebo nella comparsa di nuovi casi di diabete mentre Ace e ARB meno, anche se negli studi di confronto il gruppo di controllo era costituito da un pool di pazienti in trattamento con farmaci diversi comprendenti anche diuretici e betabloccanti [306, 461, 462]

### **Quando iniziare la terapia?**

Valgono le raccomandazioni delle LG 2003 indicate nella Fig. 2

Fig. 2

Pressione arteriosa in mmHg					
Fattori di rischio o danno d'organo subclinico	Normale PAS 120-129 PAD 80-84	Normale alta PAS130-139 PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Grado 3 PAS> 180 PAD> 110
<b>Nessun fattore di rischio</b>	Nessun intervento	Nessun intervento	Modifica dello stile di vita per alcuni mesi poi farmaci se PA non controllata	Modifica dello stile di vita per alcuni mesi poi farmaci se PA non controllata	Modifica dello stile di vita trattamento farmacologico immediato
<b>1-2 Fattori di rischio</b>	Cambiamento stile di vita	Cambiamento stile di vita	Modifica dello stile di vita per alcuni mesi poi farmaci se PA non controllata	Modifica dello stile di vita per alcuni mesi poi farmaci se PA non controllata	Modifica dello stile di vita trattamento farmacologico immediato
<b>3 o più fattori di rischio o S. M. o danno d'organo subclinico</b>	Cambiamento stile di vita	Cambiamento stile di vita; considerare la possibilità di usare farmaci	Cambiamento stile di vita+ Farmaci	Cambiamento stile di vita+ Farmaci	Modifica dello stile di vita trattamento farmacologico immediato
<b>Diabete</b>	Cambiamento stile di vita	Cambiamento stile di vita+ Farmaci			
<b>Cardiopatía accertata o malattia renale</b>	Modifica dello stile di vita trattamento farmacologico immediato	Modifica dello stile di vita trattamento farmacologico immediato	Modifica dello stile di vita trattamento farmacologico immediato	Modifica dello stile di vita trattamento farmacologico immediato	Modifica dello stile di vita trattamento farmacologico immediato

In particolare la decisione di intraprendere la terapia dovrebbe essere basata sia sul livello di pressione sistole- diastolica sia sul livello di rischio totale

Pazienti con grado 2-3 di ipertensione dovrebbero essere trattati farmacologicamente in quanto le prove dell'efficacia delle cure sono certe, diversamente da quanto succede per i pazienti in fase 1, per i quali solo recentemente lo studio Fever [301] ha dimostrato l'utilità di abbassare la PA sotto a 140. In tutti i pazienti dal 1 al 3 stadio ed in quelli in cui si sospetta ipertensione sono suggeriti consigli sul cambiamento dello stile di vita mentre la somministrazione di farmaci deve essere guidata dai valori del rischio; maggiore questo, più immediato deve essere l'uso dei farmaci. Nei diabetici, arteriopatici, coronaropatici e in chi ha subito un evento cerebrovascolare, il trattamento va iniziato anche per valori di PA tra 130-139/85-89 e per i diabetici microalbuminurici è stata dimostrata una riduzione della microalbuminuria usando antagonisti dell'angiotensina anche trattando per valori di PA di 125/75. Non esistono dati certi circa l'utilità di iniziare il trattamento anche in quei pazienti con sindrome metabolica o con tre o più fattori di rischio che abbiano valori tra 130-139/85-89 anche se questo gruppo è a maggior rischio sia di malattie cardiovascolari sia di sviluppare uno stato certo di ipertensione.

### **Obiettivi del trattamento**

Scopo del trattamento è raggiungere la maggiore riduzione della morbosità e mortalità cardiovascolare a lungo termine

#### **Box 8 Obiettivi del trattamento**

- Obiettivo prioritario in tutti gli ipertesi è la riduzione del loro rischio cardiovascolare a lungo termine
- Questo richiede sia il trattamento della PA in quanto tale sia dei fattori di rischio
- La PA dovrebbe essere ridotta almeno sotto 140/90 ed anche di più se tollerato
- Nei diabetici e nei pazienti ad alto rischio come quelli con stroke, infarto del miocardio, disfunzione renale , proteinuria l'obiettivo pressorio da raggiungere è <130/80
- Nonostante la possibilità di politerapia raggiungere il target di <140 può essere difficile ed ancora più difficile se i valori devono essere <130. Ulteriori difficoltà si possono attendere negli anziani, diabetici e nei cardiopatici
- Allo scopo di permettere di raggiungere più agevolmente i target pressori stabiliti i trattamenti dovrebbero iniziare prima che si sviluppi un danno d'organo

L'utilità di abbassare la PA al di sotto di 140/90 provengono non solo dai trial che sono stati presi in considerazione dalle LG 2003 che si riferivano a pazienti diabetici o con precedenti eventi cardiovascolari ma anche dal Value e dall'Invest (477-478) che hanno dimostrato nel gruppo di pazienti che aveva raggiunto PA<140/90 una riduzione dei casi di Ictus, Infarto, scompenso cardiaco morbosità e mortalità cardiovascolari

#### **Target di pressione nei diabetici e nei pazienti ad alto rischio**

Allo scopo di massimizzare la protezione cardiovascolare, nei pazienti diabetici l'obiettivo da raggiungere è stato fissato a  $\leq 130/80$ ; gli studi HOT ,UKPDS e ABCD (311,427, 319,422) hanno dimostrato l'utilità di raggiungere questi valori di PA e anche una recente metanalisi (296) ha confermato questo assunto. Dallo studio Progress (283) vengono invece le conferme di come nei pazienti con pregresso stroke abbassare la PA da 147/86mmHg a 138/82mmHg abbia comportato una riduzione della ricorrenza di ictus del 28% e del 26% di eventi cardiovascolari rispetto al placebo. Non altrettanto convincenti sono le prove dell'utilità di una PA  $\leq 130/80$  in altri gruppi ad alto rischio. L'utilità di usare Ace inibitori o Beta bloccanti nel postinfarto (482,483) anche nei normotesi è una prova dell'intrinseca efficacia di questa classe di farmaci

#### **Target per la pressione ambulatoriale e domiciliare**

Non vi sono evidenze sufficientemente disponibili per indicare valori di riferimento per queste 2 modalità di misurazione, sicuramente i valori da considerare normali devono essere più bassi di alcuni mmHg rispetto alle misurazioni tradizionali (Tab. 5)

## **Conclusioni**

In tutti gli ipertesi dovrebbero essere raggiunto valori di PA  $\leq 140/90$ ; nei diabetici nei pazienti con storia di ictus o di malattia coronarica l'obiettivo è  $\leq 130/80$ . Da sottolineare che nella maggior parte dei trial clinici non si raggiungevano tali obiettivi e che anche in quelli in cui i valori di PA erano  $<140$  solo il 60-70% dei pazienti rientrava in questo range.

## **Strategie di trattamento**

### **1. Cambiamento dello stile di vita**

Nessuna novità rispetto alla precedente versione

### **2. Cessazione del fumo**

Nonostante sia stato accertato che la PA aumenti dopo il fumo di una sigaretta diversi studi non hanno accertato valori di PA maggiori nei fumatori rispetto ai non fumatori, solo il monitoraggio pressorio ha permesso di rivelare valori giornalieri più alti nei fumatori. Ad ogni modo il fumo rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare e la sua abolizione costituisce probabilmente la misura preventiva più efficace per abbattere il rischio. Quando necessario si può ricorrere alla somministrazione di sostituti della nicotina o al bupropione; utile anche la somministrazione di vareniclina un selettivo agonista parziale de recettori dell'acetilcolina

### **3. Riduzione del consumo di alcol**

Nessuna modifica rispetto alle LG 2003

### **4. Riduzione del consumo di Sodio**

Nessuna modifica rispetto alle raccomandazioni precedenti tranne che il consumo di sale è ulteriormente ridotto a 3,8 gr/die difficilmente raggiungibile, più adeguato suggerire di non superare i 5 gr/die

### **5. Altre misure dietetiche**

Viene confermata l'utilità della dieta DASH (frutta, vegetali, alimenti a basso contenuto di colesterolo e di acidi grassi saturi, alimenti a basso contenuto lipidico) e dell'integrazione con acidi grassi  $\Omega 3$  ad alti livelli ( $\geq 3$  g/day). Come misura generale dovrebbe essere consigliato di mangiare più frutta e vegetali (4-5 porzioni di circa 300 gr/di) più pesce e di ridurre il consumo di grassi saturi.

### **6. Riduzione del peso ed aumento dell'attività fisica**

Nessuna modifica rispetto alle LG 2003

### **Terapia farmacologica: scelta del farmaco antipertensivo**

Vengono riprese e confermate le conclusioni delle LG 2003 indicate nel Box seguente 10

#### **Box 10 Terapia farmacologica: scelta del farmaco antipertensivo**

- Il maggior beneficio della terapia antipertensiva è ridurre la PA
- 5 classi di agenti antipertensivi: diuretici tiazidici, CA, ACEI, ARB, BB, sono disponibili per iniziare e continuare la terapia antipertensiva: I BB specialmente in combinazione con i diuretici non dovrebbero essere usati in pazienti con S. metabolica o in quelli ad alto rischio di sviluppare diabete
- Poiché per molti pazienti è necessario ricorrere alla politerapia le discussioni su quali sia il miglior farmaco di prima scelta sono inutili, tuttavia vi sono alcune situazioni nelle quali alcuni principi attivi sono preferibili
- La scelta di un farmaco rispetto ad un altro dovrebbe basarsi su:
  - L'esperienza favorevole o meno del paziente per un determinato farmaco
  - Gli effetti del farmaco sui fattori di rischio del paziente
  - La presenza di danni d'organo, diabete, malattia cardiovascolare, malattia renale
  - La presenza di altre situazioni che possono limitare l'uso di un farmaco
  - La possibilità di interazione con farmaci usati per altre condizioni
  - I costi del farmaco, ma questo non dovrebbe prevalere sul criterio dell'efficacia, tollerabilità e protezione per quel dato paziente
- Gli effetti collaterali dovrebbero essere attentamente monitorizzati perché essi sono una causa frequente di interruzione della terapia
- L'effetto della terapia dovrebbe durare almeno 24 h
- I farmaci che vantano una durata d'azione maggiore di 24 h dovrebbero essere preferiti perché la monosomministrazione garantisce una maggiore compliance

**Box 11**

Farmaci di 1 <sup>a</sup> scelta	
<b>Danno d'organo</b>	
Ipertrofia ventricolo sn	ACEI, CA, ARB
Aterosclerosi asintomatica	CA, ACEI
Microalbuminuria	ACEI, ARB
Disfunzione renale	ACEI, ARB
<b>Eventi clinici</b>	
Pregresso Stroke	Qualsiasi farmaco
Pregresso IMA	BB, ACEI, ARB
Angina pectoris	BB, CA
Scopenso cardiaco	Diuretici, BB, ACEI, ARB, Antialdosteronici
Fibrillazione atriale	
Ricorrente	ARB, ACEI
Permanente	BB Ca non diidropiridinici
Insufficienza renale/ proteinuria	ACEI, ARB, Diuretici dell'ansa
Arteriopatia periferica	Ca
<b>Condizioni</b>	
Iperensione sistolica isolata	Diuretici, CA
S. Metabolica	ACEI, ARB, CA
Diabete	ACEI, ARB
Gravidanza	CA, Metildopa, BB
Razza negra	Diuretici, CA

I betabloccanti si sono dimostrati possedere una minore efficacia nella protezione dallo stroke pur possedendo un'uguale efficacia nei pazienti coronaropatici, pertanto possono ancora essere considerati un'opzione valida sia per iniziare una nuova terapia sia come secondi farmaci. Insieme con i diuretici ad alte dosi non sono consigliabili nei pazienti con sindrome metabolica o in quelli con obesità addominale, alterata glicemia a digiuno, ridotta tolleranza glucidica. Queste limitazioni di uso non si applicano ai betabloccanti come il carvedilolo e il nebivololo grazie al loro lieve/assente effetto. Per gli altri principi attivi valgono le indicazioni elencate nel Box 11. Poiché il solo trial che abbia testato un  $\alpha$  bloccante l'ALLAHT è stato interrotto prima che si potessero raggiungere gli end point stabiliti [576] la sua utilità resta non provata. Nella pratica clinica questi farmaci vengono di solito usati come terapie aggiuntive, un'indicazione nella quale possono essere comunque utile è quella degli ipertesi con iperplasia prostatica

ACEI= Aceinibitori, ARB= Antagonisti recettori angiotensina, CA= Calcioantagonisti, BB= Betabloccanti

e nella Tab. 6 Condizioni che favoriscono l'uso di alcuni farmaci rispetto ad altri

Diuretici tiazidici	BB	Ca diidropiridini	Ca (Verapamil-Diltiazem)	ACEI	ARB	Antialdosteronici	Diuretici dell'ansa
Ipertensione sistolica isolata	Angina pectoris	Ipertensione sistolica isolata	Angina pectoris	Scompenso cardiaco	Scompenso cardiaco	Scompenso cardiaco	Scompenso cardiaco
Scompenso cardiaco	Pregresso IMA	Angina pectoris	Aterosclerosi carotide	Disfunzione V Sn	Pregresso IMA	Pregresso IMA	Insufficienza renale terminale
Ipertensione negri	Scompenso cardiaco	Ipertrofia ventricolo sn	Tachicardia sopraventricolare	Pregresso IMA	Nefropatia diabetica		
	Tachiaritmia	Aterosclerosi carotide coronarica		Nefropatia diabetica	Proteinuria Microalbuminuria		
	Glaucoma	Gravidanza		Nefropatia non diabetica	Ipertrofia V. Sn		
	Gravidanza	Ipertensione negri		Ipertrofia V. Sn	Fibrillazione atriale		
				Aterosclerosi carotide	Sindrome metabolica		
				Proteinuria Microalbuminuria	Tosse da ACEI		
				Fibrillazione atriale			
				Sindrome metabolica			

Nella Tab. 7 invece le controindicazioni assolute e relative

Farmaco	Controindicazioni Assolute	Controindicazioni Relative
Diuretici tiazidici	Gotta	S.metabolica
		Intolleranza glucosio
		Gravidanza
Betabloccanti	Asma	Arteriopatia periferica
	Blocco Atrio-ventricolare 2-3	S. metabolica
		Intolleranza glucosio
		Atleti
		BPCO
Calcioantagonisti diidropiridini		Tachiaritmie
		Scompenso cardiaco
Calcioantagonisti (verapamil)	Blocco Atrio-ventricolare 2-3	
	Scompenso cardiaco	
Aceinibitori	Gravidanza	
	Edema angioneurotico	
	Iperkaliemia	
	Stenosi bilaterale arteria renale	
Inibitori angiotensina seconda	Gravidanza	
	Iperkaliemia	
	Stenosi bilaterale arteria renale	
Diuretici antialdosteronici	Insufficienza renale	
	Iperkaliemia	

### Monoterapia

Si può iniziare con un solo farmaco a basso dosaggio per passare al dosaggio pieno in caso di mancata risposta o sostituendolo con un altro di altra classe se il controllo non è soddisfacente o si verificano effetti collaterali. La capacità di raggiungere il target si aggira intorno al 20-30% per una singola molecola

### Trattamento combinato

Sono condivise le raccomandazioni precedenti relative all'uso della terapia combinata come primo approccio e non solo quando la monoterapia si sia rilevata inefficace ma in particolare quando i valori di pressione o il profilo di rischio del paziente sono molto alti.

**Tab.8 Possibili combinazioni di farmaci**

Tiazidici	ACEI	ARB	BB	CA	BB
ACEI	Tiazidici	Tiazidici	CA	Tiazidici	CA
CA	CA	CA		ACEI	
ARB				ARB	
				BB	

Le combinazioni di cui sopra si sono dimostrate efficaci in trials randomizzati

La combinazione betabloccanti diuretici attualmente a causa dei suoi effetti metabolici negativi non viene più consigliata pertanto essa dovrebbe essere evitata nei pazienti con sindrome metabolica o ad alto rischio per diabete. L'uso di ACE e ARB insieme ha dimostrato di ridurre più consistentemente i valori pressori e i livelli di proteinuria rispetto ai singoli componenti sia nella nefropatia diabetica che non; inoltre tale associazione si è dimostrata vantaggiosa anche nel migliorare la sopravvivenza nello scompenso. Utili pure le associazioni fisse perché anche se meno flessibile, in quanto assicurano una maggiore adesione alle cure riducendo il numero di compresse assunte

### Trattamento negli anziani

Viene confermata l'utilità del trattamento sia in caso di ipertensione sistolica isolata che di ipertensione sisto-diastolica ed anche nei grandi anziani di età  $\geq 80$  anni; la maggioranza degli studi è stata condotta con betabloccanti o diuretici ma anche altri studi che hanno confrontato farmaci nuovi con farmaci vecchi come STOP-2 trial [314] e come ALLHAT[322] hanno dimostrato l'effetto protettivo e l'equivalenza di un trattamento rispetto ad un altro. Nello studio Life il losartan [332] si è dimostrato più efficace dell'atenololo nei pazienti con ipertrofia ventricolare sn nel ridurre gli eventi cardiovascolari in particolare lo stroke; analoghi risultati nello SCOPE dove il candesartan riduceva gli stroke del 42% [603]. Non ci sono consensi sui valori diastolici al di sotto dei quali non è consigliabile andare

### Trattamento nei diabetici Box 14

La prevalenza dell'ipertensione nei diabetici varia dal 70 all'80%. I valori target sono  $\leq 130/80$ ; in entrambe le forme di diabete la presenza di alti valori di PA aumenta il rischio di sviluppare danni ai reni e ad altri organi. I dati sul diabete di tipo 1 sono scarsi anche se gli AceI hanno dimostrato di ritardare la comparsa di nefropatia. Anche nel diabete di tipo 2 come in altre condizioni il beneficio è indipendente dal tipo di farmaco usato ma alcuni farmaci come gli AceI e gli ARB risultano superiori specialmente nel ridurre o prevenire la microalbuminuria e/o la proteinuria. A volte il target è difficile da raggiungere per cui bisogna usare 2 o più farmaci, non è consigliato l'uso dei betabloccanti e dei diuretici come prima scelta.

#### **Box 14 Trattamento antipertensivo nei diabetici**

1. Se possibile in tutti i diabetici dovrebbero essere incoraggiati i cambiamenti dello stile di vita , in particolare la perdita di peso e la riduzione del consumo di sale
2. Il target pressorio dovrebbe essere <130/80 e la somministrazione di farmaci iniziata da subito anche per i pazienti con PA normale alta (130-139/ 85-89)
3. Per abbassare la pressione possono essere usati tutti i farmaci tollerati, spesso è necessario ricorrere a 2 o più farmaci
4. Numerose evidenze dimostrano che abbassare la pressione esercita un effetto protettivo sia sulla comparsa che sulla progressione di danni renali. Un'ulteriore protezione può essere ottenuta utilizzando un bloccante del sistema renina-angiotensina (ACEI o ARB)
5. Un antagonista del sistema renina-angiotensina dovrebbe sempre far parte di qualsiasi terapia combinata e dovrebbe essere farmaco di prima scelta quando la ionoterapia è sufficiente
6. La presenza di microalbuminuria dovrebbe suggerire l'uso di farmaci antipertensivi anche quando la PA è nel range normale alto. In virtù del loro effetto antiproteinurico gli antagonisti del sistema renina-angiotensina sono da preferirsi
7. La strategia terapeutica deve prevedere interventi contro tutti i fattori di rischio, compresa la somministrazione di una statina
8. In considerazione della maggiore frequenza di ipotensione ortostatica la PA

#### **Trattamento nei pazienti con malattie cerebrovascolari**

La riduzione dei casi di stroke oltre che accertata nel Progress (Perindopril) e nel PATS (indapamide) è stata confermata anche in un sottogruppo di pazienti dello studio Hope. Tale riduzione ha riguardato sia gli stroke ischemici che quelli emorragici e l'entità di tale riduzione era proporzionale alla riduzione dei valori di pressione; il livello al quale bisogna abbassare la PA per raggiungere il massimo effetto protettivo in pazienti che già avevano subito un ictus non è noto anche se una post analisi del Progress suggerisce valori  $\approx$  130. Recentemente anche gli inibitori dell'angiotensina hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre la ricorrenza di ictus (Studio Scope con Candesartan e Moses con Eprosartan). Informazioni limitate sono disponibili sia sull'utilità che sull'entità di riduzione dei valori di PA nella fase acuta dell'ictus. Dati patofisiologici sconsigliano di ridurre la PA in questa fase per il pericolo di ipoperfusione dell'area periferale o periemorragica, tuttavia dati recenti [614] testimoniano l'utilità di un trattamento con candesartan sin dalle fasi iniziali: sono comunque necessarie altre conferme e prudenzialmente si ritiene non opportuno il trattamento in questa fase anche perché molto spesso la PA si normalizza spontaneamente.

### **Trattamento nel decadimento cognitivo e nella demenza**

Le evidenze sull'utilità della riduzione di PA non sono sufficientemente convincenti

### **Trattamento nella cardiopatia ischemica e nello scompenso**

Vi sono delle chiare evidenze che sostengono l'uso dei betabloccanti Ace inibitori e Inibitori dell'angiotensina nel postinfarto particolarmente se complicato da disfunzione sistolica [482,483,625]. Indipendentemente dal trattamento usato nei pazienti ipertesi con coronaropatia nota l'incidenza di eventi cardiovascolari diminuisce proporzionalmente ai valori di pressione raggiunti ed era marcatamente inferiore nei pazienti a target ALLHAT [322] INVEST [330]. Nell'insufficienza cardiaca spesso a causa del deficit di pompa non c'è ipertensione, quando coesiste questa condizione diversi trial hanno dimostrato l'efficacia di abbassare la pressione: si possono usare tiazidici, diuretici dell'ansa, betabloccanti, Ace inibitori e ARB quando non si raggiunge l'obiettivo pressorio si possono aggiungere anche calcio antagonisti in particolare nei pazienti con angina.

### **Trattamento nei pazienti con Fibrillazione atriale**

L'ipertensione è il maggior fattore di rischio per la fibrillazione atriale. Un trattamento antipertensivo è particolarmente necessario nei pazienti in terapia anticoagulante orale in quanto il rischio di sanguinamento e di stroke aumentano quando la PA  $\geq$  di 140/90. Alla luce di 2 trial [376–378] che mostrano una riduzione di nuovi casi di fibrillazione atriale nei pazienti trattati con inibitori dell'angiotensina questi farmaci potrebbero essere preferibili; nei pazienti con episodi ricorrenti di fibrillazione atriale l'aggiunta di inibitori dell'angiotensina all'amiodarone riduce le ricorrenze anche se i dati provengono da studi di piccole dimensioni per cui devono essere confermati prima di proporre questo approccio come prevenzione secondaria della fibrillazione. Nella fibrillazione atriale cronica possono essere utili allo scopo di controllare la frequenza cardiaca i Betabloccanti, il verapamil o il diltiazem

#### **Iperensione nelle donne Box 18**

1. La risposta ai trattamenti antipertensivi e gli effetti benefici della riduzione della pressione sono simili sia negli uomini che nelle donne. Gli antagonisti del sistema renina angiotensina vanno evitati in gravidanza e nelle donne che hanno intenzione di restare gravide a causa dei loro effetti teratogeni
2. Anche basse dosi di contraccettivi orali sono associate con aumento del rischio di ipertensione, stroke ed infarto del miocardio. L'uso di una pillola contenente solo progestinico è da preferirsi nelle donne ipertese, ma il suo effetto sugli eventi cardiovascolari non è stato sufficientemente studiato
3. A fronte di una riduzione delle fratture osse e di cancro del colon la terapia ormonale sostitutiva comporta un aumento del rischio di eventi coronarici, stroke, tromboembolismo, tumori della mammella, litiasi della colecisti e demenza, per cui questa terapia non è raccomandata come cardioprotezione in menopausa

### **Ipertensione in gravidanza**

Come nelle LG 2003 la definizione di ipertensione in gravidanza come un'elevazione dei valori nel 2° trimestre rispetto al 1° trimestre è stata sostituita da una definizione basata su valori assoluti di PA  $\geq 140/90$  e peraltro vengono ribadite le raccomandazioni delle LG 2003 in particolare si consiglia di ricorrere al monitoraggio della PA per confermare la diagnosi e valutare la terapia. Nonostante i dati sull'opportunità di continuare la terapia in donne gravide con lieve/moderata ipertensione siano oggetto di continuo dibattito e provengano da trial di piccole dimensioni si conclude che è necessario proseguire la terapia quando la PA è  $\geq 150/95$  o quando  $\geq 140/90$  ma in presenza di ipertensione gestazionale con o senza proteinuria, preesistente ipertensione con successiva sovrapposizione di ipertensione gestazionale o danno d'organo subclinico o comparsa di sintomi in qualsiasi momento della gravidanza. Si confermano valori  $\geq 170$  o  $110$  come un'emergenza che richiede ospedalizzazione d'urgenza. I farmaci da preferire in condizioni di non emergenza sono betabloccanti, alfa metildopa, calcio antagonisti e labetalolo; attenzione da riservare all'uso di atenololo e controindicazioni per Ace e ARB anche i diuretici non andrebbero usati a meno che non ci sia oliguria. Le donne che precedente ipertensione gestazionale sembra presentino un rischio cardiovascolare maggiore successivo a causa forse di una condizione di iperandrogenismo.

### **Sindrome metabolica Box 19**

È una condizione nella quale sono presenti contemporaneamente alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico, aumento del grasso viscerale ed ipertensione, si rimanda alla definizione del National Cholesterol Education Program Adult Treatment [49]. Si tratta di una condizione a rischio cardiovascolare molto elevato, molto frequente nella popolazione di mezza età (>30-40%), con un rischio di sviluppare diabete da 2 a 3 volte maggiore, con associati frequenti danni d'organo anche a livello subclinico. La prima misura terapeutica da adottare è una riduzione del peso un obiettivo realistico è una riduzione del 7-10% in 6-12 mesi attraverso una riduzione dell'apporto calorico di 500-1000 calorie/die. Quando è necessario usare farmaci antipertensivi bisognerebbe porsi dei target molto rigidi a causa dell'alto rischio ma questi non sono stati ancora fissati con chiarezza. Si ribadisce la non appropriatezza dei betabloccanti e l'utilità di Ace e ARB a cui si può aggiungere in caso di insuccesso Calcioantagonisti. Dato che questi pazienti sono spesso obesi ed hanno una pressione sensibile al sale l'aggiunta di un diuretico può essere una buona seconda o terza scelta. Mancano dati certi sull'utilità della somministrazione di farmaci antipertensivi nei pazienti con sindrome metabolica non ipertesi per cui si può concludere che attualmente le modifiche dello stile di vita rimangono le misure consigliabili analoghe conclusioni si possono trarre per l'uso degli antidiabetici.

### **Box 19 Sindrome metabolica**

1. Nei pazienti con S. Metabolica è presente una maggiore prevalenza di microalbuminuria, ipertrofia ventricolare sn ed ispessimento della parete delle arterie; il loro rischio cardiovascolare e quello di sviluppare diabete è molto aumentato
2. Per il maggior rischio di danni d'organo a livello subclinico le procedure diagnostiche dovrebbero essere più accurate
3. Quando è presente una condizione di ipertensione dovrebbe essere intrapreso un trattamento con farmaci che ritardano la comparsa del diabete, quindi ad un'antagonista del sistema renina angiotensina quando è necessario va aggiunto un Calcioantagonista o un diuretico tiazidico a basso dosaggio
4. La mancanza di trials impedisce di raccomandare l'uso di farmaci antipertensivi in tutti i pazienti con S. Metabolica e pressione alta normale; vi sono comunque alcune evidenze che suggeriscono come l'uso di bloccante del sistema renina angiotensina possa ritardare la comparsa di una condizione di ipertensione franca
5. Dovrebbero essere somministrati statine e antidiabetici in presenza di dislipidemia e di diabete.
6. Gli insulinosensibilizzanti (tiazolidinedioni) si sono dimostrati in grado di ritardare la comparsa di nuovi casi di diabete ma i loro vantaggi/vantaggi in

### **Ipertensione resistente**

Viene considerata resistente una forma di ipertensione quando consigli sullo stile di vita e la somministrazione di almeno 3 farmaci a dosaggio pieno non hanno permesso di raggiungere il target stabilito. Nello studio ALLHAT la sua prevalenza era del 15% in questi casi è necessario inviare il paziente da uno specialista. Le cause di resistenza sono indicate nel Box 20. Molti pazienti necessitano di una politerapia non esistono accordi su quali farmaco bada aggiunto come 3 o 4 o 5 scelta, tuttavia recenti studi osservazionali suggeriscono che l'uso di un antialdosteronico possa essere una scelta vantaggiosa. [741] [742]

### **Box 20 Cause di Ipertensione resistente**

1. Scarsa compliance
2. Insuccesso dei cambiamenti dello stile di vita che includono un aumento del peso corporeo o un eccessivo consumo di alcolici
3. Continua somministrazione di farmaci che aumentano la PA come liquerizia, cocaina, steroidi, FANS
4. Sindrome delle apnee ostruttive
5. Ipertensioni secondarie misconosciute
6. Danno d'organo irreversibile o scarsamente reversibile
7. Sovraccarico di volume dovuto a
  - Terapia diuretica inadeguata
  - Insufficienza renale progressiva
  - Alto consumo di sodio
  - Iperaldosteronismo

### **Cause di falsa resistenza**

1. Ipertensione da camice bianco

### **Emergenze ipertensive**

Si osservano quando insieme ad elevati valori di pressione esiste anche un danno d'organo; nella tabella 8 sono indicate le maggiori emergenze ipertensive

#### **Tab. 8**

- 
- 1) Encefalopatia ipertensiva
  - 2) Scompenso cardiaco sn in iperteso
  - 3) Ipertensione con Infarto del miocardio
  - 4) Ipertensione e dissezione aortica
  - 5) Ipertensione severa associata con emorragia sub aracnoidea o con accidenti ceerbrali
  - 6) Crisi ipertensiva da feocromocitoma
  - 7) Abuso di farmaci come LSD Ecstasy Anfetamina Cocaina
  - 8) Ipertensione perioperatoria
  - 9) Eclampsia o pre-eclampsia severa
-

## **Ipertensione maligna**

Non è una condizione che si verifica frequentemente e consiste in una condizione caratterizzata da abnorme elevazione dei valori pressori PA diastolica >140 e danno d'organo evidente come ad es. emorragia retinica o papilloedema. E' molte volte causata da un'ipertensione severa o scarsamente trattata, sembra più frequente nei fumatori e nella popolazione di colore, e la sua frequenza è naturalmente diminuita per i trattamenti più precoci ed efficaci. La condizione più grave associata con l'ipertensione maligna è rappresentata dall'encefalopatia ipertensiva caratterizzata da mal di testa, disturbi dello stato mentale e peggioramento visivo. Coesiste un importante danno renale che a volte richiede il ricorso alla dialisi e a volte un'emolisi, frammentazione di globuli rossi e coagulazione intravascolare disseminata. Quando non trattata la sua prognosi è molto grave con un 50% di decessi entro 12 mesi.

## **Trattamento dei fattori di rischio associati Box 21**

### Dislipidemie

Le statine si sono dimostrate efficaci sia nella prevenzione di eventi cerebro che cardiovascolare e sia nei normotesi che negli ipertesi. Nel più grande trial effettuato con statine Heart Protection Study [756] gli effetti vantaggiosi si ottenevano anche sulla popolazione ipertesa indipendentemente dal trattamento antipertensivo effettuato. Dallo studio PROSPER[757], condotto su pazienti anziani di cui il 62% era iperteso non solo si sono avuti risultati sovrapponibili ma è emerso che anche pazienti di età > 80 anni con malattia cardiovascolare ne traevano beneficio. In tutti questi pazienti ad alto rischio il target da raggiungere dovrebbe essere 175 mg/dl per il colesterolo totale e 100 mg/dl per il colesterolo LDL. Mentre nello studio ALLHAT ad una riduzione dei livelli di colesterolo tot e LDL non corrispondeva una riduzione degli eventi e della mortalità per tutte le cause questi risultati si avevano nello studio ASCOT [760], in cui

### **Trattamento fattori di rischio associati Box 21**

#### **Dislipidemie**

Tutti gli ipertesi con cardiopatia accertata o diabete di tipo 2 dovrebbero ricevere una statina con l'obiettivo di raggiungere 175 mg/dl di colesterolo totale e 100 di colesterolo LDL o meno, se possibile

Anche i pazienti senza cardiopatia accertata ma con un rischio cardiovascolare  $\geq 20\%$  in 10 anni dovrebbero ricevere una statina anche se il loro livello basale di colesterolo totale o LDL non sono elevati

#### **Terapia antiaggregante piastrinica**

Terapia antiaggregante in particolare basse dosi di aspirina dovrebbero essere prescritte a tutti gli ipertesi a meno che non ci sia un elevato rischio emorragico

Basse dosi di aspirina dovrebbero essere anche proposte a quegli ipertesi senza storia di cardiopatia ma con più di 50 anni, con un moderato aumento della creatinina sierica o con un rischio cardiovascolare elevato. In tutte queste condizioni il rapporto rischio- beneficio è vantaggioso. Per minimizzare il rischio di uno stroke emorragico il trattamento andrebbe iniziato una volta raggiunti i valori target di pressione

#### **Controllo Glicemico**

Il controllo glicemico nei pazienti diabetici ed ipertesi è della massima importanza; bisognerebbe raggiungere un target di glicemia a digiuno di 108 e di emoglobina glicata di 6.5%

gli eventi cardiovascolari si riducevano del 36% e gli stroke del 27%: la differenza può essere imputata alla maggiore riduzione dei lipidi ottenuta nel 2 studio

### Terapia antiaggregante

La terapia antiaggregante ed in particolare la somministrazione di aspirina a basso dosaggio riduce del 25% la probabilità di ictus o infarto ma la terapia cronica comporta un raddoppiamento del rischio di sanguinamenti; i vantaggi sono sicuramente maggiori per i pazienti ad alto rischio ma incerti per quelli a basso rischio. In generale il rapporto rischio/beneficio risulta vantaggioso nei pazienti con rischio dal 15 al 20% in 10 anni come nel caso di pazienti ipertesi con lieve incremento della creatinina, ipertesi con più di 50 anni ad alto o altissimo rischio, o ipertesi con alti valori di PA iniziale.

### Controllo glicemico

Nell'UKPDS è stato dimostrato che un controllo rigido della glicemia negli ipertesi riduce le complicanze micro vascolari ma altri studi come l'EDIC hanno confermato questo effetto anche per le complicanze macrovascolari

### Screening e terapia delle forme secondarie.

Le raccomandazioni per le forme secondarie rimangono le stesse delle LG 2003

### Follow up

Nelle fasi iniziali i controlli devono essere ravvicinati (ogni 2-4 settimane), allo scopo di facilitare il raggiungimento dell'obiettivo si può incoraggiare l'automisurazione; una volta raggiunto l'obiettivo la frequenza dei controlli può essere diradata ogni 6 mesi per i pazienti a basso rischio e con ipertensione lieve, più frequentemente per i pazienti a rischio maggiore o con livelli di pressione più elevata. Controlli frequenti anche per i pazienti in terapia non farmacologica. Nonostante l'automisurazione e la teletrasmissione dei risultati possano autorizzare un allungamento dei controlli si raccomanda di non eccedere in quanto il raggiungimento di buoni risultati dipende in gran parte dalla relazione che si instaura tra medico e paziente

### Bibliografia

7 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. 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

11 Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. 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. MA

49 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults JAMA. 2001; 285:2486–2497. GL

283 PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–1041. RT

292 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of

different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527–1535. MA

296 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410–1419. MA

301 Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157–2172. RT

306 The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; 351: 2058–2068. RT

308 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869. RT

309 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–860. RT

311 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755–1762. RT

314 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751–1756. RT

316 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713–720. RT

317 Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D,

Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S, African American Study of Kidney Disease 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

318 Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG, 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

319 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61:1086–1097. RT

322 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

328 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46:386–392. MA

329 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25:951–958. MA

330 Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906. RT

332 Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003. RT

335 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031. RT

350 Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303–309. RT

352 Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. *J Hypertens* 2001; 19(suppl 2): S92 (abstract). RT

376 Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007; 25:15–23. RV

378 Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006; 24:S3 (abstract). RT

406 Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24:1907–1914. MA

422 Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl.2):B54–B64. RT

427 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998; 317:703–713. RT

428 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253–259. RT

430 Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349:1857–1863. RT

435 Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870–878. RT

438 Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165:936–946. CT

439 Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1):S42–S49. RT

461 Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:705–708. RT

462 Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, Zinman B, HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286:1882–1885. RT

477 Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363:2049–2051. CT

478 Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancina G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L, INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:547–551. OS

482 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; 318:1730–1737. MA

483 Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1529–1538. MA

603 Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B,

Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1175–1180. CT

614 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P, Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699–1703. RT

625 Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141:693–704. MA

741 Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46:481–487. RT

742 Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25:891–894. OS

756 Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7–22. RT

757 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG, PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623–1630. RT

760 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, Mclnnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003; 361:1149–1158. RT