

# Mai există noutăți în abordarea hipertensiunii arteriale? (2)

## *Is there any news in arterial hypertension approach? (2)*

Conf. Dr. HORIA BĂLAN, Asist. Univ. Dr. ELENA POPESCU, Asist. Univ. Dr. GABRIELA ANGELESCU

Clinica Medicală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Ilfov, UMF „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Hipertensiunea arterială reprezintă cea mai frecventă boală a lumii actuale. Stilul de viață din prezent în societățile moderne, industriale și post-industriale, este considerat „tensiogen”, aparatul cardio-vascular fiind organul țintă al variațiilor stresului cotidian.

Abordarea sa se află într-o continuă schimbare, în dorința de a atinge un management optimal complex.

Prezenta sinteză abordează, pe baza unor argumente solide, ultimele noutăți referitoare la noile repere de stadializare (pe baza afectării subclinice de organ), de intervenție terapeutică, atât la nivelul populației generale, cât și în categorii speciale de hipertensivi, constituindu-se în recomandări ce actualizează unele dintre considerațiile ghidurilor europene de abordare a hipertensiunii.

**Cuvinte cheie:** hipertensiune arterială, management complex, afectare subclinică de organ, ghiduri europene, actualizare

### ABSTRACT

High blood pressure is the most frequent disease of nowadays, worldwide. The actual lifestyle, in the modern societies, industrialized and post-industrial is considered “tension-generating”, the cardio-vascular system being the target-organ of the different daily stresses.

His management is in a permanent change, due to the desire of obtaining a complex, optimal management.

The present review, on a solid ground, offered by the recent data concerning the new proofs for staging (based on the subclinical organ damage), the new therapeutic strategies, in general population as in special conditions of hypertensives, trying to be an actualization of the recommendations offered by the European hypertension guides.

**Key words:** high blood pressure, complex management, subclinical organ damage, european guides, actualization

lată, foarte pe scurt, motivele care ne fac să ne ocupăm de acest subiect:

- într-un raport al Institute of Medicine: HTA este o „boală neglijată”, deși este

cauza morții la 1 din 6 americani adulți și reprezintă cel mai important factor de risc individual pentru decesul din cauză cardio-vasculară.

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Horia Bălan, Spitalul Clinic Județean de Urgență Ilfov, Bd. Basarabiei, Nr. 49-51, București  
email: drhoriabalan@yahoo.com

- în ciuda impresionantului arsenal terapeutic, decada 1995-2005 a marcat o creștere cu 25% a ratei deceselor prin HTA (*Mednews*, 22.02.2010).

Această actualizare se bazează pe un document de maximă importanță (1), ce precede, dar anunță modificări ce vor fi incluse în noile ghiduri europene de abordare a HTA.

Principalele probleme abordate pot fi sintetizate astfel (urmând a fi dezvoltate pe parcursul articolului):

- acordarea unei importanțe primordiale stabilirii afectării subclinice de organ pentru o stratificare cât mai sensibilă și fiabilă a afectării subclinice de organ, la nivelul inimii, vaselor, rinichilor, pentru o determinare cât mai fiabilă a valorii prognostice a modificărilor prezente, respectiv a celor induse de tratament;
- actualizarea indicațiilor referitoare la abordarea tratamentului:
  - momentul inițierii terapiei (în această afecțiune în care diagnosticul este încă „manometric” și valorile la care este indicată inițierea terapiei medicamentoase este de asemenea dependentă de valorile tensiunii arteriale);
  - scopurile terapiei medicamentoase;
  - actualizarea considerațiilor referitoare la „fenomenul curbei în formă de J”;
  - stabilirea cu claritate a recomandărilor din 2007 care mai sunt aplicabile;
- strategii terapeutice:
  - date noi referitoare la diversele clase terapeutice;
  - este utilă sau a fost infirmată de activitatea practică o ierarhizare a terapiei?
  - argumente în favoarea combinațiilor fixe;
  - care sunt cele mai recomandate combinații fixe?
  - strategia terapeutică în situații speciale/categorii de hipertensivi: vârstnici, subiecți cu diabet zaharat, cu afecțiuni renale, cu afecțiuni cerebro-vasculare, cu afectare coronariană, cu insuficiență cardiacă, cu fibrilație atrială, femeii;
  - importanța abordării factorilor de risc asociați.

Era firesc să ajungem, concomitent cu dezvoltarea/rafinarea modalităților de investigare a aparatului cardio-vascular la valorizarea afectării subclinice de organ, într-un moment în care nivelul actual al cunoștințelor arată cu claritatea că în cunoscutul continuum al deveniri cardio-

vasculare creionat de Dzau și Braunwald afectarea, chiar asimptomatică a sistemului cardio-vascular, constituie verigi de maximă importanță.

În același timp a devenit clar că modalitățile de decelare a afectării subclinice de organ pot fi:

- simple și ieftine: ECG, determinarea creatininemiei, a ratei filtrării glomerulare estimate, a excreției proteinelor urinare (pentru detectarea microalbuminuriei);
- proceduri complexe, necesitând aparatură: ecocardiografia, examenul ecografic al carotidelor, determinarea vitezei undei pulsatile, toate utile pentru clasificarea prognostică de maximă precizie.

„Fiecare adevăr își are valoarea sa (dar și prețul său)” devine astfel, într-o extrapolare referitoare la valoarea pecuniară a metodelor menționate: în drumul spre adevărul absolut cheltuielile devin tot mai mari (dar sunt justificate).

### Afectarea cordului

În cazul inimii, estimarea Novacode a indexului masei VS (pe criteriile clasice de voltaj și de solicitare/străin) s-a dovedit strâns asociată cu mortalitatea cardio-vasculară la 10 ani (2), relație ce își păstrează validitatea (semnificația înaltă) după ajustări pentru vârstă, TAS, fumat, valorile colesterolemiei, prezența DZ.

Prezența concomitentă a BRS determină (3) o creștere de 1,6 ori a mortalității din cauză cardio-vasculară, respectiv de 3,5 ori a frecvenței morții subite din cauză cardio-vasculară și de 1,7 ori a frecvenței spitalizării determinată de IC.

Ecocardiografia are capacitatea recunoscută și extrem de utilă de a cuantifica cu maximă precizie masa VS și respectiv a determina tipurile de HVS (4).

Există acum date fiabile care susțin faptul că cei cu HV concentrică au o mortalitate de 2 ori mai mare, comparativ cu cei cu geometrie normală a VS.

Se consideră și până în prezent că HVS reprezintă cel mai important factor de risc independent, reversibil, asociat morbi-/mortalității cardio-vasculare, dar un studiu solid (5), efectuat pe 1652 subiecți greci hipertensivi, urmăriți timp de 6 ani, a demonstrat că HVS (demonstrată ecocardiografic) a fost asociată semnificativ cu o creștere de 1,53 ori a mortalității de toate cauzele, respectiv a stroke-ului (de 2,01 ori), după ajustarea pentru factorii majori de risc, un alt studiu (CASE-J, 6), pe subiecți japonezi, demonstrând apariția de 2,6 ori mai multe evenimente cardio-vasculare la cei asociind un index al masei VS superior valorii de 125 g/m<sup>2</sup>.

Amplul și deja clasicul studiu PAMELA (7) a demonstrat că HVS evidențiată ecocardiografic a fost asociată cu o creștere de 4-5 ori a morbidității și mortalității cardio-vasculare.

### Vasele de sânge

Un marker ce s-a dovedit foarte util și fiabil în stabilirea riscului/prognosticului cardio-vascular, IMT este susținut suplimentar de date noi: studiul ELSA (8): grosimea IM carotidiană este capabilă a prezice evenimentele cardio-vasculare viitoare, relația fiind valabilă atât pentru indexul calculat la nivelul bifurcației carotidiene, cât și la nivelul carotidei comune.

Constatarea nu are doar o importanță teoretică, ci una majoră din punct de vedere practic: atât ateroscleroza, cât și hipertrofia vasculară au un efect prognostic nociv, suplimentar de valorile crescute ale TA.

Merită subliniat de asemenea recenta valorizare a valorii TA centrale și a indexului de augmentație: (8, 9) au confirmat valoarea acestor indici indirecti ai „rigidității” (stiffness) arteriale.

### Rinichi

Este reconfirmată valoarea prognostică a ratei filtrării glomerulare(12), precum și trialurile VALUE (13) și ADVANCE (14) și a microalbuminuriei (9, 14, 15).

### Modalități deocamdată neaplicabile tuturor hipertensivilor, din rațiuni financiare.

Rezonanța magnetică nucleară oferă posibilitatea decelării unor determinări la nivelul organelor țintă ce modifică esențial stadializarea HTA: leziuni cerebro-vasculare silențioase (se consideră a fi prezente la aproximativ 44% dintre hipertensivi – ceea ce explică modalitatea prin care se instalează demența Binswanger); leziuni cardiace (la 21% dintre hipertensivi) și leziuni renale (la 26% dintre hipertensivi), nedecelabile prin alte metode investigaționale, dar asociate de asemenea alterării funcțiilor cognitive.

O modalitate logică de monitorizare a eficacității terapiei este reprezentată de studierea valorii prognostice a modificărilor induse de tratament, scopul firesc al acestuia fiind încetarea progresiei/reversia acestora.

Trialuri de mare amploare aduc argumente solide: LIFE (16) confirmă impactul benefic asupra prognosticului cardio-vascular al inducerii regresiei HVS sau al încetării creșterii acesteia; ONTARGET (17) și ADVANCE (18) confirmă același efect benefic al reducerii proteinuriei.

În finalul prezentării acestei reconsiderări a modificărilor subclinice de organ trebuie subliniat că, de fapt, din punct de vedere practic,

importanța studierii acestora se datorează modificării categoriei de risc a hipertensivilor studiați, unii dintre aceștia fiind incluși în categoria de risc înalt, element care, la rândul său, va modifica, uneori dramatic, în favoarea devenirii pacienților, a strategiei terapeutice.

## RECONSIDERAREA STRATEGIEI TERAPEUTICE

Marea majoritate a studiilor, dintre care menționăm doar câteva (19-24), indică inițierea terapiei medicamentoase la toți cei cu valori de peste 140/80 mm Hg, cu scopul diminuării acestora sub acest prag, la toți cei cu comorbidități ce le conferă apartenența la categoria de risc cardio-vascular înalt: diabet zaharat, istoric de afectare cardio-vasculară, istoric de afectare renală.

Este momentul să reamintim definiția extrem de flexibilă, de un profund bun simț practic, a nivelului valorilor tensionale la care trebuie inițiat tratamentul medicamentos al HTA, datorată unei figuri legendare a epidemiologiei cardio-vasculare: ROSE: „acel nivel al valorilor la care beneficiul atitudinii intervenționiste depășește disconfortul acesteia”.

Noutatea este reprezentată de sublinierea că nu există argumente solide, la categoriile de comorbidități menționate mai sus, de a atinge valori ale TA de sub 130/80 mm Hg (faptul că la aceștia există deja o afectare subclinică de organ semnificativă explică riscul unei irigații insuficiente a organelor esențiale sub această valoare) (DZ - 25, 26; stroke sau AIT – 27).

Dacă este susținută reducerea valorilor tensionale sub 140/85 mm HG la toate categoriile de hipertensivi, inclusiv la cei cu HTA stadiul I sau II (28, 29, 30, 31), la vârstnici, la care există actualmente un consens în a considera că normalitatea valorilor tensionale este similară, indiferent de vârstă, lipsesc argumentele aduse de trialuri de a avea ca scop o reducere semnificativă sub o TAS de 140 mm Hg (32-39). □

## REAL SAU NU: FENOMENUL CURBEI ÎN FORMĂ DE J

Abordând problema din punctul de vedere al logicii elementare, este firesc a considera că există o valoare a TA sub care perfuzia de organ să fie compromisă; în plus, la cei la care este prezent un risc cardio-vascular înalt este firesc a considera că mecanismele locale de auto-reglare a circulației sunt foarte probabil afectate/abolite (40, 41, 42). De altfel, așa cum se constată în

analizele post-hoc ale trialurilor menționate, scăderea excesivă a apărut doar la cei care la momentul inițial erau la risc înalt, de fapt nefiind vorba de o valoare anume ci, mai curând, de un interval al „reversiei” (J): 120-140 mm Hg pentru TAS, respectiv între 70 și 80 mm Hg pentru TAD (43).

Tentativele unor scăderi brutale și excesive sunt oricum lipsite de suport factual: un risc inițial înalt rămâne în continuare înalt (nu trebuie uitat niciodată riscul rezidual: vezi lucida abordare R<sup>3</sup>: eșecul reducerii, cu toată terapia modernă, cu modalități diverse de abordare, riscului de evenimente cardio-vasculare, la 10 ani, sub 20%).

Pe de altă parte, în cazul celor aflați inițial la risc mediu sau redus, riscul rezidual în 10 ani poate fi redus la sub 10%, ceea ce subliniază odată în plus importanța inițierii cât mai precoce a tratamentului medicamentos, pentru a împiedica trecerea într-o categorie superioară de risc. □

### CLASELE DE MEDICAMENTE: ARGUMENTE PRO +I CONTRA ÎN CAZURILE SPECIFICE

Există un consens în a considera că principalul beneficiu în abordarea HTA este reprezentat de diminuarea lor până la o valoare cât mai apropiată de cele normale, de aceea se consideră că nu există diferențe semnificative din punctul de vedere al capacității diverselor clase terapeutice de a reduce valorile tensionale, astfel că toate pot fi considerate potrivite pentru inițierea terapiei HTA.

Dar, pe de altă parte, se consideră că atâta timp cât diagnosticul de HTA, deși susținut pe date manometrice, este „vârful” unei constelații metabolice, ceea ce impune „lovirea” cât mai multor ținte din această constelație cu o singură armă, ceea ce impune găsirea celor mai potrivite efecte pleiomorfe ale fiecărei clase terapeutice pentru fiecare caz specific.

Este cunoscut faptul că fiecare clasă terapeutică este caracterizată de beneficii suplimentare/efecte adverse în condiții clinice specifice, astfel că nu mai este de actualitate o abordare în trepte.

Pe de altă parte, epoca „evidence based medicine” trebuie să devină tot mai mult orientată de judecata clinică, de experiența fiecărui medic ce decide actul terapeutic spre beneficiul maximal al pacienților.

#### Beta-blocantele

Alegerea lor ca medicație de primă intenție este, poate mai mult ca oricând, subiect de

dezbateri; de la negare evidentă (140, 141) și afirmații că eficacitatea este egală cu placebo nul terapeutic, negativism datorat în mare măsură eficacității reduse a Atenololului (multă vreme cel mai utilizat beta-blocant); actualmente au apărut noi argumente care le susțin utilizarea (46-51).

Capacitatea de reducere a TA nu pare a fi inferioară altor clase terapeutice (52, 53).

Nu există însă nici un dubiu că acestea, ca și diureticele, dar în special în asociere, au efecte metabolice negative, care nu trebuie uitate, în special în condițiile actuale, când „tsunami”-ul reprezentat de „diabezitate” amenință o decizie terapeutică care nu ia în considerație acest element esențial va putea fi, pe bună dreptate, **imputată medicului care, din comoditate sau indolență nu este la curent cu datele științifice actuale și va avea această opțiune perdantă (pe termen mediu/lung) pentru pacienții săi.**

O mențiune specială trebuie făcută pentru beta-blocantele vasodilatatoare: carvedilol, nebivolol, celiprolol care nu sunt însoțiți de multe dintre efectele negative ale altor reprezentanți ai clasei.

Nebivololul, de exemplu are efecte metabolice similare cu ale unui IECA și respectiv ameliorează sensibilitatea la insulină, studiul SENIORS (54) demonstrând o incidență a DZ similară celei induse de placebo.

Carvedilolul are efecte discrete de creștere a hemoglobinei glicozilate și respectiv a determinat o reducere a microalbuminuriei și o încetinire a progresiei proteinuriei IIa diabetici (55).

Plasarea într-un con de umbră al opțiunii terapeutice pare justificată pentru beta-blocantele în coordonatele actuale ale valorizării afectării subclinice de organ, astfel că din punctul de vedere al efectului benefic asupra acesteia sunt evident inferioare IECA, antagoniștilor receptorilor angiotensinei, antagoniștilor calcici, conform dovezilor pertinente existente, referitor la: reducerea HVS (56), creșterea IMT carotidian (57), rigidității (stiffness) aortice (58), creșterii raportului peretelumen în cazul arterelor mici (59-61).

#### Diureticele tiazidice

Rolul pe care, de exemplu JNC 7 (20) li-l atribuia, ca medicație de primă intenție (cvasi-obligatoriu) este acum istorie.

Din punctul de vedere al afectării subclinice de organ, ele s-au dovedit net inferioare IECA și AC (56, 62, 63) cu toate că și-au dovedit capacitatea de a reduce toate evenimentele cardio-vasculare (64).

Sunt cunoscute de asemenea punctele slabe reprezentate de toleranța redusă (65) și respectiv,

ca urmare, persistența redusă pe terapia diuretică (66, 67).

Este momentul să revenim asupra unei mențiuni făcute și în prima parte a articolului: într-o savuroasă controversă în cadrul Congresului European de Cardiologie (Stockholm, 2010) referitoare la falsitatea argumentelor referitoare la susținerea diureticelor tiazidice ca medicație cvasi-obligatorie de primă intenție (JNC 7)(20) Franz Messerli demonstra că, de fapt, 97% dintre argumentele utilizate erau obținute cu doze de 50 mg hidroclorotiazidă (care nu mai sunt de actualitate), respectiv cu clortalidonă (departe de a putea fi considerată, din punctul de vedere al proprietăților farmacocinetice, un tiazidic, așa cum ar îndritui simpla structură chimică).

Dar controversele continuă: o recentă meta-analiză (66) susține doar efectul benefic al dozelor mici, pe când studiul ACCOMPLISH (67) susține argumentat existența unor dubii referitoare la asocierea diureticelor în cazul terapiei combinate.

### **Inhibitorii sistemului RAA**

Principalele clase, reprezentate în principal de IECA și de antagoniștii receptorilor angiotensinei au avantajul, larg recunoscut reprezentat de o diminuare a numărului de cazuri de DZ nou-apărut.

### **Antagoniștii calcici**

Clasă cu o istorie destul de agitată (pentru ca, în final, principalii incriminatori să le recunoască nevinovăția în producerea unui relativ exces de evenimente coronariene) în ciuda calităților evidente, continuă să fie considerată cea mai utilă în prevenirea stroke-ului (fără însă a fi clar dacă au un element protector specific sau acest beneficiu derivă dintr-un control superior al valorilor TA). În plus, controlul superior al valorilor tensionale este însoțit de o mai redusă variabilitate a lor între anumite limite, ceea ce înseamnă un „smoothness index“ favorabil, ceea ce are un efect benefic asupra rigidității (stiffness) vaselor, sau cum se mai afirmă, asupra „vârstei“ vaselor sanguine.

Există multiple și recente meta-analize care susțin superioritatea lor din acest punct de vedere (68, 69, 70, 71). □

## **ESTE UTILĂ STABILIREA UNEI IERARHIZĂRI?**

Atâta timp cât toate ghidurile evită a recomanda anumite clasificări. Dar, de exemplu,

considerându-se că ghidurile au un rol educațional, ghidurile europene din 2007 (72) au formulat tabele cu medicamente de preferat în condiții specifice, indicații ce rămân în valoare și astăzi.

Este larg recunoscut faptul că pentru un bun control al valorilor tensionale pentru marea majoritate a hipertensivilor este necesară utilizarea mai multor medicamente, din diverse clase.

Atâta timp cât mecanismul beneficiului major al terapiei HTA este reprezentat de diminuarea valorilor tensionale per se (72), iar pentru majoritatea pacienților reactivitatea la un anumit tip de tratament este impredictibilă este bine să nu se realizeze ierarhizări, atâta timp cât toate clasele terapeutice au argumente pro și contra (53).

O noutate în această ecuație, în special în cazul realizării unei clasificări bazate pe costuri, este reprezentată de apariția unor generice de calitate, care „aruncă în aer“ vechile considerații cost-eficiență.

Combinarea mai multor medicamente nu are la bază, la ora actuală, datele unor trialuri dedicate studierii lor, dar argumentele logice există: avantajul major pare a fi obținut în cazul pacienților aflați la grad înalt de risc, la care controlul cât mai rapid al valorilor tensionale are un efect benefic.

Utilizarea unor comprimate cu combinații în doze fixe (dar pentru care există variate combinații de doze, pentru a oferi posibilitatea individualizării tratamentului) aduce beneficii evidente din punctul de vedere al complianței/aderenței (este știut de mult timp raportul de inversă proporționalitate între acestea și numărul administrărilor/zi) (73, 74, 75, 76).

De peste 15 ani, asocierea IECA-AC prezintă cuplul de succes în abordarea HTA, fiind sinergic nu doar prin amplificarea eficacității terapeutice în raport cu cea a fiecărui reprezentant în parte, ci și prin diminuarea reciprocă a efectelor adverse (vezi în special cazul edemelor perimameolare). Asemenea sinergii fiziologice și farmacologice justifică pe deplin utilizarea combinațiilor de reprezentanți a clase terapeutice diferite. O recentă meta-analiză a peste 42 de trialuri (65) susține că o combinație a 2 medicamente din oricare două clase determină o reducere suplimentară a valorilor TA în comparație cu dublarea dozelor a oricăruia dintre componente.

Mari speranțe au fost asociate dublei sau triplei blocade a sistemului RAA, dar la ora actuală se consideră că o asociere IECA-antagonist al receptorilor angiotensinei are potențial chestionabil de a genera beneficii suplimentare, fiind consemnate (ONTARGET, 77, 78) efecte adverse notabile.

Sunt aşteptate dovezi în favoarea utilizării acestei asocieri la pacienţii cu afectare renală şi proteinurie – o recentă meta-analiză a 49 de trialuri (79) a demonstrat eficacitatea (în special pe termen scurt) din punctul de vedere al efectului anti-proteinuric.

Aproximativ o cincime dintre pacienţii hipertensivi nu pot fi controlaţi doar prin asocierea a 2 medicamente diferite, astfel că în cazul necesităţii utilizării unei triple terapii argumentele actuale susţin asocierea dintre un blocant al sistemului RAA, un AC şi un diuretic, bineînţeles în doze eficiente.

Sub o formă extrem de concisă pot fi prezentate combinaţiile recomandate de trialurile notabile (şi analizele post-hoc):

- IECA – diuretic (tiazidic): PROGRESS (27), ADVANCE (26), HYVET (80);
- IECA – AC: Syst-Eur, Syst-Eur China (81, 82), HOT (29), INVEST (32), ASCOT (83), ACCOMPLISH (67);
- Anagonist al receptorului angiotensinei – AC: (221-224);
- Anagonist al receptorului angiotensinei – diuretic tiazidic: LIFE (26), SCOPE (89, 90);
- AC – diuretic sau beta-blocant: meta-analiza WALD & col. (65), FEVER, ELSA, VALUE (28, 57, 91). □

## STRATEGII TERAPEUTICE PENTRU CONDIȚII SPECIALE

### Vârstnici

Un important trial, studiind persoane de vârstă a treia (HYVET – 80) demonstrează efectul benefic al diminuării valorilor tensionale: reducere cu 30% a cazurilor de stroke; reducere semnificativă din punct de vedere statistic a ICC (cu 64%), reducerea cu 21% a evenimentelor cardiovasculare majore şi a deceselor de toate cauzele.

La cei de peste 80 de ani (92) şi pilot HYVET (93) diminuarea prin intervenţie terapeutică medicamentoasă au fost urmate doar de beneficii din punctul de vedere al ameliorării morbidităţii, nu şi al mortalităţii.

Dar, concluzionând, se poate spune că şi la cele mai înalte categorii de vârstă prin diminuarea fenomenelor morbide rezultă nu doar o prelungire a duratei de viaţă, ci şi o ameliorare a calităţii vieţii în timpul anilor de viaţă câştigaţi (cu menţiunea că afirmaţia reprezintă ceea ce este obţinut la subiecţii care nu se află în condiţii precare).

Se recomandă iniţierea terapiei medicamentoase la cei cu valori ale TAS de peste 160 mm

Hg, cu menţiunea că decizia se va lua individual, de la caz la caz, diminuarea trebuie să fie treptată şi atent monitorizată.

HYVET aduce dovezi în favoarea eficacităţii dovedite de: diureticele tiazidice (clasă cu merite de mult recunoscute la subiecţii de vârstă a treia), AC (calităţi superioare în diminuarea frecvenţei stroke-ului), blocanţi ai receptorului angiotensinei, IECA, beta-blocante.

O recomandare făcută încă cu oarecare prudenţă: în situaţiile în care este de prevăzut/se dovedeşte că tratamentul va fi bine suportat se recomandă iniţierea terapiei medicamentoase şi la valori ale TAS de peste 140 mm Hg.

Putem afirma că referirile în cazul pacienţilor de vârstă a treia sunt predominante pentru valorile TAS deoarece la această categorie de vârstă se constată cea mai înaltă frecvenţă a HTA sistolice izolate.

Este evident că pentru recomandări ferme sunt necesare noi trialuri dedicate în mod particular acestei categorii de vârstă.

### Diabetici

Există la ora actuală suficiente date care susţin că, pe lângă faptul că este şi dificil, şi costisitor a diminua valorile TA sub 130/85 mm Hg (94), la ora actuală nu există argumente care să susţină beneficii suplimentare ca urmare a unei asemenea scăderi.

Pe de altă parte, nu există încă argumente solide care să susţină iniţierea terapiei medicamentoase la cei cu valori high normal.

Atingerea valorilor optime: 130/85 este însă un scop de atins: studiile ADVANCE (95) şi RENAAL (96) aduc argumente clare în sensul beneficiului din punctul de vedere al diminuării incidenţei microalbuminuriei şi respectiv proteinuriei, un bun control al valorilor tensionale la diabetici (în special cei cu DZ tip 2) constituind şi o utilă măsură de prevenţie primară faţă de nefropatia diabetică (97, 98, 99).

Este un fapt de mult recunoscut că practic toate complicaţiile microvasculare (100), cu excepţia neuropatiei (101), ale DZ au o strânsă relaţie cu valorile TA, ceea ce subliniază importanţa cvasi-egală a unui control optimal al valorilor TA cu cel al glicemiei.

Combinaţia Indapamidă – Perindopril este susţinută de concluziile studiului ADVANCE (26): ameliorare cu aproximativ o cincime a devenirii din punctul de vedere al afectării renale, pe toate end-point-urile respective (proteinurie, microalbuminurie, dublarea creatininemiei serice, necesitatea instituirii dializei sau a recurgerii la transplant).

O altă combinație recomandată la cei cu DZ tip 2 este cea reprezentată de AC – IECA: studiul ACCOMPLISH (102) (superioritate demonstrată în cazul a 60% dintre cei 11.000 de indivizi).

Speranțele că o blocare duală a sistemului RAA (studiul ONTARGET, 77, 78) ar aduce beneficii suplimentare au fost parțial infirmate: s-a constatat o reducere semnificativă a proteinuriei, dar prognosticul cardio-vascular nu a fost influențat semnificativ, iar necesitatea apelării la dializă și dublarea creatininemiei au determinat atenționări precaute: utilizarea mult mai restrânsă, în cazuri speciale și sub strânsă monitorizare a funcției renale.

La diabeticii hipertensivi la care dializa a devenit necesară, chiar diminuări moderate (4,5/2,3 mm Hg) ale valorilor tensionale sunt urmate (argumentele sunt susținute de o meta-analiză: 103) de beneficii impresionante: reducere cu 29% a evenimentelor cardio-vasculare, respectiv cu 20% a mortalității de indiferent ce cauză.

#### Afectarea cerebro-vasculară (stroke și AIT)

Pe baza datelor actuale se poate afirma că diminuarea valorilor TA la cei cu evenimente

cerebro-vasculare anterioare, deci în prevenție secundară, este indubitabil utilă (studiul PROGRESS: 27), încă nu poate fi susținută de argumente solide necesitatea tratamentului medicamentos la cei cu valori high normal.

Din punctul de vedere al evoluției disfuncției cognitive și a demenței intervenția terapeutică a avut doar un impact nesemnificativ (vezi referirile la importanța examinării imagistice: RMN cerebral pentru decelarea afectării subclinice de organ, ceea ce ar plasa subiecții chiar de la diagnosticarea HTA într-o categorie superioară de risc).

#### Boala coronariană și insuficiența cardiacă

Poate că cea mai importantă dovadă în susținerea fenomenului în formă de J, asociat diminuării excesive a TAS, este adusă de creșterea incidenței evenimentelor cardio-vasculare la cei la care au fost atinse valori de sub 130 mm Hg.

Încheiem cu speranța că datele prezentate vă vor fi de folos, întru beneficiul pacienților dumneavoastră. □

#### BIBLIOGRAFIE

- Giuseppe Mancia, Stephane Laurent, Enrico Agabiti-Roseic, Ettore Ambrosionid, Michel Burniere, Mark J. et al** – Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document – *J. Hypertens.* 2009; 27:
- Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, et al** – Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med* 2008; 121:870–875.
- Li Z, Dahlöf B, Okin PM, Kjeldsen SE, Wachtell K, et al** – Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. *J Hypertens* 2008; 26:1244–1249.
- Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, et al** – Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006; 97:959–963.
- Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, et al** – Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. *J Hypertens* 2009; 27:744–752.
- Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, et al** – Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial. *J Hypertens* 2009; 27:1705–1712.
- Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, Madotto M, et al** – Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in- and out-of office blood pressure values. *J Hypertens* 2009; 27; 1172-1190.
- Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, et al** – Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA. *Circulation* 2009; 120:1084–1090.
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen et al** – Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens* 2009; 27:1165–1171.
- Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, et al** – Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51:848–855.
- Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al** – Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27:461–467.
- Cuspidi C** – Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:702–706.
- Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, et al** – Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007; 25:1473–1479.
- Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al** – Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813–1821.
- Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, et al** – Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168:617–624.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerdtz E, Boman K, et al** – Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350–2356.
- Waeber B, de la Sierra A, Ruilope LM** – Target organ damage: how to detect it and how to treat it? *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 3):S13–S18.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, et al** – Renal outcomes with telmisartan,

- ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547–553.
19. **Guidelines Sub-Committee** – 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151–183.
20. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al** – Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
21. **Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al** – Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115:2761–2788.
22. **Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, et al** – Latin American Guidelines on Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:905–922.
23. **Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, et al** – The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32:3–107.
24. **Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al** – European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2):E1–E40.
25. **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.
26. **ADVANCE Collaborative Group**. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
27. **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.
28. **Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, et al** – The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157–2172.
29. **Hansson L, Zanchetti A, Caruthers SG, et al** – Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755–1762.
30. **Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, et al** – Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363:2049–2051.
31. **Mancia G, Messerli FH, Weber MA, et al** – Association between the proportion of time under blood pressure (BP) control and cardiovascular (CV) morbidity and mortality in the VALUE trial. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 4):S327.
32. **Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al** – A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–2816.
33. **Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, et al** – Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50:299–305.
34. **Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, et al** – Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884–893.
35. **Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al** – Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004; 44:637–642.
36. **Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al** – Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27:1360–1369.
37. **Redon J, Sleight P, Mancia G, Gao O, et al** – Safety and efficacy of aggressive blood pressure lowering among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET trial. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 4):S16.
38. **Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al** – Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2170–2179.
39. **Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al** – Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027–3037.
40. **Zanchetti A, Mancia G, Black HR, Oparil S, et al** – Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:673–679.
41. **Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, et al** – 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.
42. **Polese A, De Cesare N, Montorsi P, et al** – Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83:845–853.
43. **Zanchetti A, Grassi G, Mancia G** – When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923–934.
44. **Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O** – Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545–1553.
45. **Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS: 2006**. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034).
46. **Opie LH** – Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:161–163.
47. **Messerli FH, Bangalore S, Julius S** – Risk/benefit assessment of betablockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117:2706–2715.
48. **Mancia G** – Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2009; 11:A3–A8.
49. **Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH** – Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1482–1489.
50. **Cucherat M** – Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in postmyocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28:3012–3019.
51. **Houghton T, Freemantle N, Cleland JG** – Are beta-blockers effective in patients who develop heart failure soon after myocardial infarction? A meta-regression analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail* 2000; 2:333–340.
52. **Mancia G, Zanchetti A** – Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008; 26:164–168.
53. **Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ** – Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290–300.
54. **Agabiti Rosei E, Rizzoni D** – Metabolic profile of nebivolol, a beta-adreno-ceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67:1097–1107.
55. **Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al** – Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2227–2236.
56. **Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE** – A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41–46.
57. **Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, 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.
58. **Laurent S, Briet M, Boutouyrie P** – Large/small artery cross talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54:388–392.
59. **Schiffrin EL, Deng LY** – Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (4 Pt 2):699–703.
60. **Schiffrin EL, Pu Q, Park JB** – Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002; 15:105–110.
61. **Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM** – Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2:165–172.



62. Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J – Differential effects of nifedipine and camilozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949–2954.
63. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al – Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35:2807–2812.
64. Cutler JA, Davis BR – Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation* 2008; 117:2691–2704.
65. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ – Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290–300.
66. Wright GM, Musini VM – First-line drugs for hypertension. *Cochrane Library* 2009; CD001841:e1–e59.
67. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, et al – Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
68. Law MR, Morris JK, Wald NJ – Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:1665–1683.
69. 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.
70. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al – Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46:386–392.
71. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, et al – Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009; 27:1136–1151.
72. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, et al – 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
73. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, et al – Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26:819–824.
74. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, et al – Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006; 24:1193–1200.
75. Nicotra F, Wettermark B, Sturkenboom MC, et al – Management of antihypertensive drugs in three European countries. *J Hypertens* 2009; 27:1917–1922.
76. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, et al – Scientific Committee of the Italian Pharmacoeconomic Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000; 18:1691–1699.
77. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, et al – Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547–553.
78. ONTARGET Investigators Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., Dyal L., Copland L., Schimacher zh., Dagenais G., Sleight P., NDERSON c. – Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events – *N. Engl. Me* 2008; 358: 1547-1559.
79. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF – Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
80. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al – Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–1898.
81. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, et al – Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764.
82. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823–1829.
83. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al – Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
84. Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, et al – Add-on benefits of amlodipine and thiazide in nondiabetic chronic kidney disease stage 1/2 patients treated with valsartan. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32:51–58.
85. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M – Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20:787–794.
86. Sanford M, Keam SJ – Olmesartan medoxomil/amlodipine. *Drugs* 2009; 69:717–729.
87. Flack JM, Hilkert R – Single-pill combination of amlodipine and valsartan in the management of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1979–1994.
88. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al – 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
89. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, et al – 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.
90. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, et al – The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 2004; 22:1605–1612
91. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, et al – Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022–2031.
92. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekbohm T, et al – Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999; 353:793–796.
93. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, et al – Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21:2409–2417.
94. Mancia G, Grassi G – Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461–1464.
95. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, et al – Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:883–892.
96. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al – Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1540–1546
97. Yusuf S – Two decades of progress in preventing cardiovascular disease. *Lancet* 2002; 360:2–3.
98. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators – Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106:672–678.
99. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW – Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19:1241–1248.
100. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, et al – Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412–419.
101. Watkins PJ, Edmonds ME – Diabetic autonomic failure. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: University Press; 1999. pp. 378–386.
102. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, et al – Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
103. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, et al – Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1009–1015.