

REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY



Redactor șef: Eduard Apetrei

- Etiologia valvulopatiilor
- Stenoza subaortică fixă
- Coarctăție de aortă
- Imagini în cardiologie – trombembolism pulmonar
- Ghidul hipertensiunii arteriale 2007
– ghid al Societății Europene de Cardiologie –



VOL. XXII, NR. 3, 2007



REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

REVISTA SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE

REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

VOL. XXII, NR. 3, 2007



ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

CUPRINS

► EDITORIAL

Noul ghid european al hipertensiunii arteriale 183
Eduard Apetrei

► ARTICOLE ORIGINALE

Stenoza subaortică fixă prin diafragm – particularități diagnostice și de tratament 186
Cornelia Zara, Ioana Ghiorghiu, Andrei Iosifescu, Carmen Ginghină

Etiologia valvulopatiilor mitrale și aortice – analiza a 451 de cazuri 190
Eduard Apetrei, Mihaela Bolog, Mihaela Rugină, Costel Matei, Carmen Ginghină

► REFERATE GENERALE

Indicațiile actuale ale utilizării testului de efort la pacienții cu stimuloare cardiace 198
Silvana Kontogeorgos, Daniel Gherasim, Mihaela Mihăilă, Radu Ciudin, Carmen Ginghină

Filtrele de venă cavă inferioară – avantaje și limite 203
Marinela Șerban, Sorin Giușcă, Pavel Platon, Carmen Ginghină

► PREZENTĂRI DE CAZURI

Incidentalom suprarenalian 208
Mihaela Rugină, Mihaela Bolog, Marin Postu, Mihnea Ionescu, Dan Tulbure, Cezar Stroiescu, Vlad Herlea, Eduard Apetrei

Coarctare – kinking de aortă istmică: particularități clinice și diagnostice 214
Ion Socoteanu, Caius G. Streian, Ana Lascu

► ACTUALITĂȚI ÎN CARDIOLOGIE

Actualități în cardiologie 217

► IMAGINI ÎN CARDIOLOGIE

Cauză rară de tromboembolism pulmonar 222
Bogdan A. Popescu, Radu Ciudin, Denisa Muraru, Carmen Ginghină

► GHIDUL SOCIETĂȚII EUROPENE DE CARDIOLOGIE

Ghidul pentru managementul hipertensiunii arteriale 2007 225

► INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Instrucțiuni pentru autori 320



CONTENT

► EDITORIAL

New European Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 183
Eduard Apetrei

► ORIGINAL ARTICLES

Fixed subaortic stenosis – diagnostical and treatment aspects 186
Cornelia Zara, Ioana Ghiorghiu, Andrei Iosifescu, Carmen Ginghină

The etiology of mitral and aortic valvulopathies – analysis of 451 cases 190
Eduard Apetrei, Mihaela Bolog, Mihaela Rugină, Costel Matei, Carmen Ginghină

► REVIEWS

Actual indications of using exercise testing in patients with cardiac pacemakers 198
Silvana Kontogeorgos, Daniel Gherasim, Mihaela Mihăilă, Radu Ciudin, Carmen Ginghină

Inferior vena cava filters – advantages and limits 203
Marinela Șerban, Sorin Giușcă, Pavel Platon, Carmen Ginghină

► CASE REPORTS

Adrenal incidentaloma 208
Mihaela Rugină, Mihaela Bolog, Marin Postu, Mihnea Ionescu, Dan Tulbure, Cezar Stroiescu, Vlad Herlea, Eduard Apetrei

Coarctation – kinking of isthmic aorta: clinical and diagnostical features 214
Ion Socoteanu, Caius G. Streian, Ana Lascu

► UPDATES IN CARDIOLOGY

Updates in cardiology 217

► IMAGES IN CARDIOLOGY

A rare cause of pulmonary embolism 222
Bogdan A. Popescu, Radu Ciudin, Denisa Muraru, Carmen Ginghină

► EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES

Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007 225

► INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Instruction for authors 320

CONSILIUL DE CONDUCERE AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE

Președinte:	Radu Căpâlneanu
Președinte ales:	Dan Deleanu
Președinte anterior:	Carmen Ginghină
Vicepreședinți:	Marius Vintilă Ioan Mircea Coman
Secretar:	Doina Dimulescu
Trezorier:	Radu Ciudin
Membri:	Eduard Apetrei Șerban Bălănescu Carmen Bedeleanu Ovidiu Chioncel Mircea Cintează <u>Radu Cristodorescu</u> Gheorghe Andrei Dan Maria Dorobanțu Dan Gaiță Tiberiu Nanea Florin Orțan Mariana Rădoi Anca Sglimbea Gabriel Tatu-Chițoiu Dragoș Vinereanu

FIGURILE DE PE COPERTA 1

Figura 1. Tomografia computerizată multislice cu reconstrucție tridimensională – vedere antero-laterală. (pagina 215)

Figura 2. Tomografia computerizată multislice cu reconstrucție tridimensională – vedere posterioară. (pagina 215)

COLECTIVUL DE REDACȚIE

Redactor șef

Eduard Apetrei

Redactori

Radu Căpâlneanu

Cezar Macarie

Redactor fondator

C. Carp

Redactor șef adjunct

Carmen Ginghină

Redactori asociați

Mihaela Rugină

Ruxandra Jurcuț

Bogdan A. Popescu

Costel Matei

COLEGIUL DE REDACȚIE

Alexandru Câmpeanu - *București*

Mircea Cintează - *București*

Radu Ciudin - *București*

Radu Cristodorescu - *Timișoara*

D. V. Cokkinos - *Grecia*

G. Andrei Dan - *București*

Dan Deleanu - *București*

Genevieve Derumeaux - *Franța*

Doina Dimulescu - *București*

Maria Dorobanțu - *București*

Ștefan Iosif Drăgulescu -

Timișoara

Guy Fontaine - *Franța*

Bradu Fotiade - *București*

Alan Fraser - *Anglia*

Mihai Gheorghiane - *USA*

Leonida Gherasim - *București*

E. Grosu - *Chișinău, R. Moldova*

Alexandru Ioan - *București*

Dan Dominic Ionescu - *Craiova*

Matei Iliescu - *București*

Ioan Manițiu - *Sibiu*

Gerald A. Maurer - *Austria*

Șerban Mihăileanu - *Franța*

Nour Olinic - *Cluj-Napoca*

Fausto Pinto - *Portugalia*

Mariana Rădoi - *Brașov*

Willem J. Remme - *Olanda*

Doina Rogozea - *București*

Michal Tendera - *Polonia*

Ion Țintoiu - *București*

Panagiotis Vardas - *Grecia*

Dragoș Vinereanu - *București*

Marius Vintilă - *București*

Dumitru Zdrenghea -

Cluj-Napoca

Redactor de număr

Costel Matei

Secretar de redacție

Mihaela Sălăgean

CASETA TEHNICĂ

Editura: Media Med Publicis

Publicitate: office@mediamed.ro

Distribuție: Revista Română de
Cardiologie se distribuie membrilor Societății
Române de Cardiologie

Abonamente: office@mediamed.ro



MEDIA MED PUBLICIS

www.mediamed.ro

Răspunderea pentru conținutul articolelor publicate revine în întregime autorilor. Opiniile, ideile, rezultatele studiilor publicate în Revista Română de Cardiologie sunt cele ale autorilor și nu reflectă poziția și politica Societății Române de Cardiologie.

Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă, stocată, transmisă sub nicio formă sau mijloc (electronic, mecanic, fotocopie, înregistrare) fără permisiunea scrisă a edito-
rului.

© Toate drepturile rezervate Societății Române de Cardiologie.

EDITORIAL

Noul ghid european al hipertensiunii arteriale

Eduard Apetrei

Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu“, București

Hipertensiunea arterială este recunoscută ca un factor de risc important pentru evenimente cardiovasculare cum ar fi accidentul vascular cerebral (stroke), infarctul miocardic și insuficiența cardiacă.

Diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale a fost „ghidat“ de-a lungul anilor de recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și aceasta până în anul 2003 când cele două societăți europene, Societatea Europeană de Hipertensiune și Societatea Europeană de Cardiologie au elaborat un ghid ce se poate aplica mai bine și mai eficient în Europa¹.

După 4 ani, la Congresul din iunie 2007 al Societății Europene de Hipertensiune de la Milano (Italia), a fost prezentat Ghidul 2007 privind Managementul Hipertensiunii Arteriale, ghid ce a fost publicat în *J. Hypertens*², în *European Heart J*³ și tradus în limba română, publicat în *Revista Română de Cardiologie/ Rom. J. Cardiol*⁴.

Noul ghid are 82 pagini și 825 referințe bibliografice conținând datele importante publicate privind hipertensiunea arterială în ultimii 4 ani.

Prima întrebare ce se poate pune este dacă în acest interval de 4 ani au apărut date așa de importante în domeniul diagnosticului și tratamentului (cuvântul management mi se pare potrivit și este și mai scurt) hipertensiunii arteriale, ce impun noi recomandări.

Se poate răspunde că datele noi nu sunt așa de importante, mai degrabă este vorba de interpretări noi și de anumite precizări. Însă cel mai important aspect al acestui nou ghid ar fi acela de a provoca o nouă dezbateră, o nouă aducere în scenă a unui factor de risc corectabil ce este, în ciuda datelor științifice extrem de bogate, insuficient de bine cunoscut atât de medici cât și de bolnavi. Este suficient să ne referim la faptul că la noi în țară la un număr de peste 5 milioane de hipertensivi numai 40% știu că au hipertensiune, numai 39% fac tratament și numai 7% fac tratament corect^{5,6}. Situația nu este mult diferită față de alte țări din Europa⁷.

În continuare voi nota câteva aspecte desprinse din noul ghid.

1. Clasificarea hipertensiunii arteriale rămâne cea prezentată în ghidul din 2003 și este comentată aici pe larg, insistând asupra valorilor tensionale ca atare și nu se mai folosește termenul de hipertensiune, ci se preferă termenul de „tensiune arterială“. Valoarea tensiunii arteriale este mai importantă, în contextul asocierii cu alți factori de risc și nu neapărat noțiunea de hipertensiune.
2. Evaluarea riscului cardiovascular total este un concept bine definit și foarte util în elaborarea planului de tratament. În ghidul actual s-a menționat și sindromul metabolic, legat de faptul că valori ale TA mai mari sau mai mici se asociază cu alți factori de risc ce cresc și mai mult riscul cardiovascular.
3. Măsurarea TA acasă, de către bolnav, este încurajată și se fac recomandări privind modalitatea de măsurare, tipul de aparat recomandat și mai ales cum trebuie interpretate valorile tensionale măsurate acasă, care sunt de obicei mai mici față de cele măsurate la cabinetul medical.
4. Evaluarea afectării subclinice a organelor țintă este recomandată prin noi markeri cum ar fi microalbuminuria, indicele gleznă-braț, Doppler artere carotide, toleranță la glucoză etc. și, dacă este posibil, evaluarea rigidității arteriale (*arterial stiffness*).
5. Tratamentul nefarmacologic și mai ales efortul fizic este intens recomandat.
6. În privința tratamentului medicamentos sunt prezentate 5 clase de medicamente: diuretice, blocante ale canalelor de calciu, inhibitori ai enzimelor de conversie, beta blocante și blocante ale receptorilor de angiotensină. Nu se recomandă un medicament sau altul ca primă linie. Alegerea se va face în funcție de comorbiditate. Se fac recomandări pentru multiple categorii de bolnavi.

Ținta tratamentului rămâne aceeași: TA să fie scăzută la 140/90 mmHg, dar la cei cu comorbidități sau cu diabet zaharat ținta este de 130/80 mmHg. De exemplu, cea mai bună alegere medicamentoasă pentru un bolnav cu hipertensiune arterială și diabet zaharat este fie un inhibitor de enzimă de conversie, fie un blocant de receptor de angioten-

Adresă de contact:

Prof. Dr. Eduard Apetrei, Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu“, Șos. Fundeni 258, 022328, București, România. Tel.: 021.318.07.00

sină sau dacă un bolnav are un infarct miocardic medicamentos primul medicament de ales este un beta blocant.

În legătură cu beta blocantele se prezintă datele publicate în metaanaliza după anul 2003 în special de BPLTT (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialist*) în *Lancet* 2003 și 2005. Semnalul a fost dat de rezultatul studiilor LIFE⁸ și ASCOT⁹ ce au arătat superioritatea antagoniștilor de angiotensină și a antagoniștilor de calciu față de beta blocante (atenolol). Beta blocantele ar fi inferioare altor hipotensoare în prevenirea AVC, dar nu și în prevenirea infarctului miocardic și a decesului. În ghid sunt prezentate multiple argumente bazate pe studii controlate pentru a reține faptul că beta blocantele (e drept nu toate tipurile) rămân în continuare utile în tratamentul hipertensiunii arteriale la multe categorii de bolnavi. Majoritatea studiilor negative compară alte hipotensoare cu atenololul^{8,9}.

7. Pentru medicul practician cele mai importante date pot fi găsite în cele 23 de casete ale ghidului, ce cuprind datele esențiale (*position statements*). Dr. Guy de Backer, unul din co-chaiperson alături de Giuseppe Mancia, într-un interviu publicat pe Internet (*heart wire* – www.infoheart.org – 20 iunie 2007) spunea: „tot ce trebuie să facă un doctor este să citească în casete datele esențiale și să citească textul numai dacă dorește să afle mai multe detalii“.

Deci Ghidul pentru Managementul Hipertensiunii Arteriale se impune a fi cunoscut și aplicat. Societatea Română de Cardiologie va face eforturi pentru aplicarea ghidului (simpozioane, cursuri, prezentări de cazuri, multiplicarea recomandărilor, ghid pentru populația sănătoasă și pentru bolnavi etc).

Societatea Europeană de Hipertensiune are un proiect de 8-10 cursuri pe an în țările din Europa, în România se va ține un curs de 2 zile la Sinaia în zilele de 12-13 octombrie 2007 în colaborare cu Societatea Română de Cardiologie.

BIBLIOGRAFIE

1. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
2. Mancia G., de Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
3. Mancia G., de Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Euro Heart J* 2007; 28:1462-1532.
4. Mancia G., de Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Ghidul pentru managementul hipertensiunii arteriale 2007. *Rev. Rom. Cardiol* 2007, XXII: 225-319.
5. Dorobantu M, Badila E, Dorobantu R și col. Studiul SEPHAR – studiu de prevalența a hipertensiunii arteriale și evaluarea riscului cardiovascular în România – partea a II-a, Rezultate. *Rev. Rom. Cardiol*. 2006 XXI: 179-189.
6. Studiul „Urziceni“ date nepublicate.
7. European cardiovascular disease statistics British Heart Foundation 2000. www.dphpc.dphpc.ac/UK.
8. Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol *Lancet* 2002; 359:995-1003.
9. Dahlof et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Trial-Blood pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) *Lancet* 2005; 366:895-906.

ARTICOLE ORIGINALE

Stenoza subaortică fixă prin diafragm – particularități diagnostice și de tratament

Cornelia Zara*, Ioana Ghiorghiu**, Andrei Iosifescu**, Carmen Ginghină**

*Spitalul Militar de Urgență „Regina Maria“ Brașov,

**Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. C. C. Iliescu“, București

Rezumat: Stenoza subaortică fixă (SSA) prin diafragm este o malformație congenitală de cord în care există un obstacol fix în tractul de eiecție al ventriculului stâng (TEVS). Gradientul de la nivelul obstacolului are caracter evolutiv, determinat de valoarea unghiului dintre septul interventricular și rădăcina aortei. De asemenea, insuficiența aortică produsă prin „leziunea de jet“ are un caracter evolutiv, agravându-se progresiv odată cu avansarea în vârsta a pacientului. Leziunile cardiace asociate sunt extrem de diverse influențând la rândul lor tehnica operatorie de corecție precum și prognosticul pe termen lung.

Abstract: Congenital fixed subaortic stenosis is caused by a diaaphragm's presence in left ventricular outflow tract. The obstacle's gradient has a dynamic evolution and is caused by the angle between interventricular septum and the aorta's root. The aortic insufficiency produced by the “jet lesion”, has also dynamic evolution, increases progressive with age. The associated lesions are extremely varied and have an important role in the surgery technique repair as well as in long term prognostic.

SCOPUL LUCRĂRII

Realizarea unui algoritm de investigare neinvazivă a acestei malformații și a leziunilor cardiovasculare asociate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiu retrospectiv în care au fost incluși 21 de pacienți (ceea ce a reprezentat 0,033% din totalul pacienților internați), 12 pacienți de sex masculin, 9 pacienți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 3 și 29 ani (vârsta medie de diagnosticare 16 ani) internați în Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu“ București, în perioada 2001-2006.

Algoritmul de investigații a cuprins: examen clinic, electrocardiogramă, radiografie toracică și ecocardiografie transtoracică la toți pacienții. Ecocardiografia transesofagiană s-a efectuat la 3 pacienți pentru aprecierea severității insuficienței aortice și pentru evaluarea anomaliilor asociate.

Computer tomografia și rezonanța magnetică au fost folosite în două cazuri ca metode de elecție în evaluarea coarctației de aortă.

Cateterismul cardiac s-a efectuat la 1 pacient pentru evaluarea presiunii pulmonare și a rezistențelor vasculare pulmonare.

REZULTATE

Examenul electrocardiografic (12 derivații standard) a evidențiat semne electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stângă (18 pacienți), BRS (1 pacient) și BRD (1 pacient). Examenul radiologic cardiotoracic nu a adus informații decisive pentru diagnostic, fiind normal la toți pacienții. Ecocardiografia transtoracică a dat cele mai complexe date despre obstacolul subaortic și despre malformațiile asociate. Obstacolul subaortic a fost descris cu ajutorul următorilor parametri: morfologia obstacolului, gradientul la acest nivel, distanța dintre inel și diafragm, dimensiunile tractului de ieșire al ventriculului stâng, morfologia valvei aortice, gradul regurgitării aortice, dimensiunea inelului aortic (**TABELUL 1**).

Leziunile asociate au fost prezente la 12 pacienți, fiind reprezentate de: bicuspidia aortică, stenoza aortică prin bicuspidie, stenoza mitrală largă, coarctație de aortă istmică, hipoplazie de arc aortic, defect de sept ventricular, persistența de canal arterial, stenoza pulmonară valvulară, tetralogie Fallot, foramen ovale patent, stenoza medioventriculară dreaptă (**TABELUL 2**).

O situație particulară este reprezentată de asocierea cu malformațiile cu shunt stânga-dreapta care cresc debitul la nivelul tractului de ieșire al ventriculului stâng și determină o supraevaluare a gradientului la acest nivel.

Ecocardiografia transesofagiană s-a efectuat la un număr de 3 pacienți, indicațiile de efectuare a exame-

Adresă de contact:

Dr. Cornelia Zara, Spitalul Militar de Urgență „Regina Maria“, Str. Pietei nr. 9, Brașov, România. Tel.: 0268.416393, e-mail: czararo@yahoo.com

Tabelul 1. Protocol de examinare ecocardiografică transtoracică

Parametru	La câți pacienți s-a studiat	Rezultate	Rezultate
1. Morfologia obstacolului	21 P	19 P diafragm	1 P doua diafragme 1 P valva mitrala accesorie partic
2. Dimensiunea TEVS	21 P	20 P normală	2 P TEVS mic
3. Gradient obstacol	21 P	10 P >50 mmHg	
11 P <50 mmHg			
4. Diametrul inelului aortic	21 P	19 P inel normal	2 P inel mic
5. Distanța de valva aortică (VA)	11 P	2,2 mm-13 mm	
6. Morfologie valvă aortică	21 P	19 P VA tricuspida	3 P VA bicuspidă
7. Insuficiența aortică (prezența și severitate)	21 P	12 P prezență (11 P ușoară, 1 P severă)	9 P absentă
8. Prezența anomaliilor asociate	21 P	12 P SSA fixă izolată	9 P SSA fixă asociată altor anomalii

Tabelul 2. Anomalii asociate

Patologie asociată frecvent întâlnită	Patologie asociată mai puțin întâlnită
Insuficiența aortică 12 pacienți	Stenoza pulmonară valvulară 1 pacient
Bicuspidie aortică 3 pacienți	Stenoza medioventriculară dreaptă 1pacient
Stenoza mitrală largă 4 pacienți	Foramen ovale patent 1 pacient
Coarctare aortică istmică 2 pacienți	Tetralogie Fallot 1 pacient
Defect de sept ventricular 2 pacienți	Persistența de canal arterial 2 pacienți
HTA 3 pacienți	
Hipoplazie de crosă aortică 3 pacienți	
Stenoza aortică prin bicuspidie 3 pacienți	

nului fiind: descrierea amănunțită a morfologiei diafragmului, măsurarea dimensiunilor inelului aortic și precizarea gradului regurgitării aortice.

Au fost operați 10 pacienți care au avut ca criterii de corecție chirurgicală: gradientul maxim măsurat prin eco-Doppler mai mare sau egal cu 50 mmHg și/sau regurgitare aortică moderat-severă. La un număr de 8 pacienți s-a reușit prezervarea valvei aortice. La doi pacienți cu leziuni de endocardită asociate a fost necesară protezarea aortică. Plasticie de lărgire a tractului de ieșire a ventriculului stâng s-a efectuat la 2 pacienți. Plasticie de valvă mitrală anterioară datorită inserției unei

extremități a diafragmului la acest nivel s-a efectuat la 2 pacienți. La 2 pacienți s-a efectuat ligatura canalului arterial persistent cu scăderea ulterioară a gradientului sub limita de indicație de corecție.

CONCLUZII

Stenoza subaortică fixă este o malformație cardiacă congenitală rară (0,033% pe lotul studiat) cu caracter evolutiv.

Condițiile hemodinamice particulare, ca persistența de canal arterial sau defectul septal ventricular, creează condiții hemodinamice pentru progresia obstacolului subaortic.

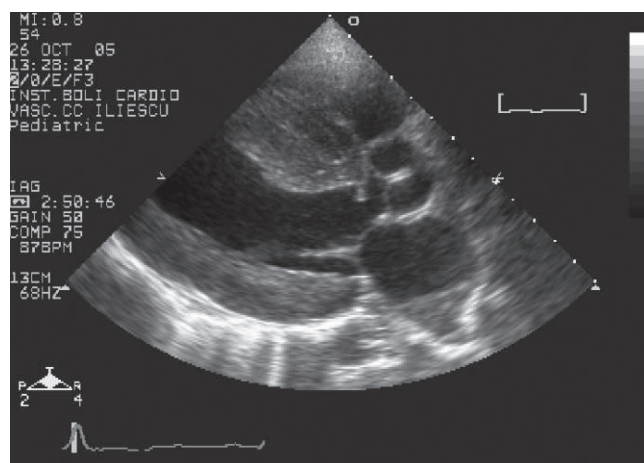


Figura 1. Diafragm subaortic – ecografie transtoracică

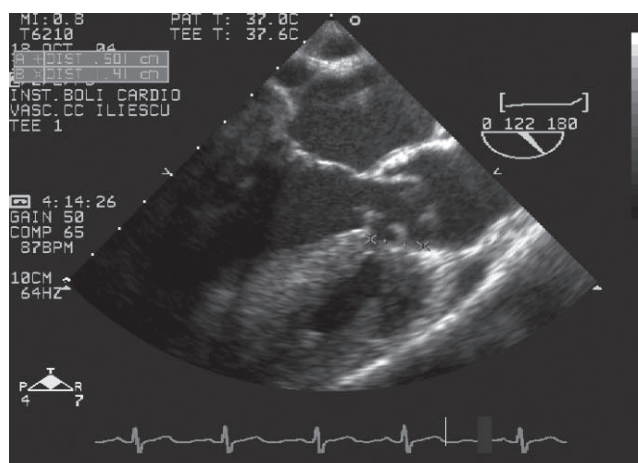


Figura 2. Două diafragme în TEVS – ecografie transesofagiană

În lotul de pacienți studiat a existat un număr mare de anomalii asociate, în special stenoze seriate ale tractului de ejecție al ventriculului stâng.

La toți pacienții s-au utilizat metode neinvazive de diagnosticare din care rolul cel mai important avându-l ecocardiografia transtoracică.

BIBLIOGRAFIE

1. Maurizio Marasini MD, Lucio Zaunini MD, Robin Pinto MD: Discrete subaortic stenosis: incidence, morphology and surgical impact of associated subaortic anomalies, *The Annals Thoracic Surgery*, 2003; 75:1763-1768.
2. Turan Arzu Akcay MD et. al.: Sudden Death in Subaortic Fixed Stenosis, *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 2006;27: 9-29.
3. Brauner R, Laks H, Drinkwater DC Jr., Shvarts O, Eghbali K, Salindo A: Benefits of early surgical repair in fixed subaortic stenosis, *JACC*, 1997; 30(7):1835-42.
4. Serraf A, Zoghby j, Planche C.: Surgical treatment of subaortic stenosis: a seventeen year experience, *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* 1999; 117(4):669-78.
5. Van Son JA, Schaff HV, Danielson GK, Puga FJ: Surgical treatment of discrete and tunnel subaortic stenosis. Late survival and risk of reoperation, *Circulation* 1993;11:159-69.
6. Parry A J, Kovalchin JP, Suda K, Hanley FL.: Resection of subaortic stenosis: can a more aggressive approach be justified?, *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 1999; 15 (5): 631-8.
7. Cabrera A, Saldeano JM, Zumalde J, Mondragon F, Cabrera J, Pilar J, Pastor E.: Fixed subaortic stenosis: the value of cross-sectional different anatomical patterns, *Int Journal Cardiology* 1998; 24(2) 151-7.
8. Jabangiri M, Nicholson IA, del Nido PJ, Mayer JE, Jonas RA: Surgical Management of Complex and tunnel-like subaortic stenosis, *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2000;17(6):637-42.
9. Douville EC, Sade RM, Crawford FA Jr, Wiles HB: Subvalvular aortic stenosis: timing of operation, *Ann Thorac Surgery*. 1990;50(1) 29-33.
10. BA Popescu, E Apetrei: Stenoza Aortică Congenitală. In: *Boli Cardiace Congenitale*, Carmen Ginghină, Eduard Apetrei, Cezar Macarie, Editura Amaltea 2001;75-86.
11. Garry D Webb et al.: Congenital Heart Disease. In: *Braunwald's Heart Disease*, 2006; 1459-1553.
12. Neutze JM, Calder AL, Gentiles TL, Wilson NJ: Aortic Stenosis. In: *Pediatric Cardiovascular Medicine- Moller and Hoffman*, WB Saunders 1999; 511-551.
13. Leichter DA, Sullivan I, Gersony WM: "Acquired" discrete subvalvular aortic stenosis: Natural history and hemodynamics, *JACC*, 1989; 14:1539.
14. BA Popescu, I Ghiorghiu, E Apetrei, C Ginghină: Subaortic stenosis produced by an accessory mitral valve: role of echocardiography, *Ecocardiography: A Journal of CV Ultrasound and Allied Tech*, 2005; 39-41.
15. AM Ciliers and M. Gewillig: Rheology of discrete subaortic stenosis. In: *Heart* 2002;88; 335-336.

ARTICOLE ORIGINALE

Etiologia valvulopatiilor mitrale și aortice – analiza a 451 de cazuri

Eduard Apetrei*, Mihaela Bolog** , Mihaela Rugina* , Costel Matei* , Carmen Ginghina*

 * *Clinica de Cardiologie, Institut de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu“*

 ** *Spitalul Militar de Urgență „Profesor Dr. Agrippa Ionescu“*

Rezumat: Scopul lucrării: Evaluarea etiologiei valvulopatiilor spitalizate în decurs de 1 an. **Metoda:** Analiza retrospectivă a foilor de observație ale bolnavilor spitalizați în perioada octombrie 2005-septembrie 2006. Etiologia reumatismală a fost considerată în cazul stenozei mitrale izolate sau asociate cu leziune aortică ținându-se, de asemenea, cont de datele consemnate în documentele medicale analizate. Fiecare caz a fost evaluat privind etiologia de către doi autori (A. E., M. B.). **Rezultate:** Din 2406 internări/an 451 bolnavi (18,7%) prezentau valvulopatii astfel: 401 cazuri (16,6%) aveau leziuni valvulare și 50 cazuri (2,07%) erau operați valvular (inclusiv în anul 2000). 223 (56%) erau bărbați cu vârsta medie 65 ± 11 ani. S-au înregistrat 277 cazuri cu valvulopatii mitrale și 260 cazuri cu valvulopatii aortice. Dintre acestea: 141 cazuri (35,1%) prezentau localizare unică mitrală, 124 cazuri (30,9%) prezentau localizare unică aortică și 138 cazuri (33,9%) prezentau boală bivalvulară mitrală și aortică. Afectarea mitrală a predominat la femei 73 cazuri (59,8%) și cea aortică la bărbați 105 cazuri (74,4%). Boala bivalvulară, mitrală și aortică, are o reprezentare egală pe grupe de sex (69 cazuri, 50%). Distribuția valvulopatiilor pe grupe de vârstă variază de la vârsta medie de 46 ± 7 ani pentru stenoza mitrală până la 69 ± 5 ani pentru boala aortică. Etiologie non-reumatismală au prezentat 321 bolnavi (80,1%) și etiologie reumatismală au prezentat 80 de bolnavi (19,9%). Pentru etiologia reumatismală vârsta medie a fost de $55,2 \pm 11$ ani, iar pentru cea degenerativă de $70,1 \pm 6$ ani. Dintre cei 50 bolnavi cu valvulopatii operate (până în anul 2000) 48 de cazuri au fost valvulopatii mitrale (60%), 22 de cazuri cu valvulopatii aortice (27,5%) și 10 cazuri cu boala bivalvulară, operate (12,5%). Etiologia valvulopatiilor operate a fost dominată de cea reumatismală 35 cazuri (70%). **Concluzii:** Valvulopatiile au reprezentat 18,7% din totalul internărilor/an. Etiologia non-reumatismală a fost dominantă (80,1%), în cadrul acesteia etiologia degenerativă fiind cea mai frecventă (53%), iar etiologie reumatismală au prezentat 19,9% din cazuri. Valvulopatiile operate până în anul 2000 au prezentat etiologie reumatismală dominantă (70%). **Cuvinte cheie:** valvulopatii, etiologie

Abstract: Objective: Evaluation of the etiology of valvulopathies admitted in hospital, during one year. **Methods:** Retrospective analysis of the medical records of the patients hospitalized between oct 2005- sept 2006. Rheumatic etiology was considered in the case of mitral stenosis isolated or in association with aortic valvulopathy, considering also the registered medical documents. Regarding etiology, each case was evaluated by two authors (E. A., M. B.). **Results:** Of the 2406 patients hospitalized/year 451 (18,7%) had valvulopathies: 401 cases (16,6%) had native valvular lesions and 50 cases had valvular surgery before 2001. 223 (56%) were men, aged 65 ± 11 years old. There were 277 patients with mitral valvulopathies and 260 patients with aortic valvulopathies. 141 cases (35,1%) patients had isolated mitral valvulopathies, 124 patients (30,9%) had isolated aortic valvulopathies and 138 patients had aortic and mitral valvulopathies. Mitral localization dominated in women (73 patients, 58,9 %) and aortic localization dominated in men (105 patients, 74,4%). The sex distribution for bivalvular disease was equal (69 patients, 50%). Average age for mitral disease was 46 ± 7 years old and for aortic disease was 69 ± 5 years old. Non-rheumatic etiology had 321 patients (80,1%) and rheumatic valvular disease had 80 patients (19,9%). Average age for rheumatic etiology was $55,2 \pm 11$ years old and for degenerative etiology was $70,1 \pm 6$. Of the 50 patients with valvular surgery (until year 2000) 48 (60%) had mitral valve surgery, 22 (27,5%) had aortic valve surgery and 10 (12,5%) had aortic and mitral valve surgery. The dominant etiology of the operated valvulopathies was rheumatic 35 patients (70%). **Conclusions:** Valvular heart disease represented 18,7% of the total hospitalisations during one year. Non-rheumatic etiology dominated (80,1%), in this group the degenerative etiology being the most frequent (53%). Rheumatic etiology presented 19,9% of the admitted patients. The valvulopathies summated to surgery until 2000 had a dominant rheumatic etiology.

Key words: valvulopathy, etiology

INTRODUCERE

Etiologia valvulopatiilor este în continuă extindere și este definită în funcție de mulți factori. Prevalența

valvulopatiilor, calculată pe un eșantion de 16.501 de adulți din populația generală în SUA, a fost de 2,5 % în 2004 cu o variație pe grupe de vârstă de la 0,7% corespunzător vârstelor cuprinse între 18-44 ani și 13% peste 75 de ani¹.

Progresele majore înregistrate în ultimele decenii de examinarea ecocardiografică și extinderea largă a acestei

► **Adresă de contact:**

Prof. Dr. Eduard Apetrei, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu“, Șos. Fundeni 258, 022328 București, România. Tel./fax: 021/318.07.00

metode de diagnostic a condus la creșterea numărului de cazuri diagnosticate cu valvulopatii precum și la o evaluare etio-patogenică cuprinzătoare².

În ultimii ani, în țările dezvoltate, se constată o modificare a spectrului etiologic (în favoarea valvulopatiilor nereumatismale), datorată atât reducerii incidenței bolii reumatismale acute cât și a creșterii duratei de viață³.

Tendința de creștere a valvulopatiilor nereumatismale se constată și la noi în țară. În 1982, din 1000 de examinări ecocardiografice efectuate în Clinica de Cardiologie Fundeni, 326 au fost valvulopatii, iar dintre acestea 66,2% au fost reumatismale și 33,7% nereumatismale. În 1989, la același număr de cazuri 57% erau reumatismale și 35% nereumatismale⁴. Într-o analiză publicată în 1994 privind 400 de cazuri de valvulopatii mitrale internate la Spitalul Județean Iași, 68% au fost reumatismale și 32% nereumatismale⁵.

SCOPUL LUCRĂRII

Evaluarea etiologiei actuale a valvulopatiilor pe un eșantion de bolnavi internați într-o secție de cardiologie în decurs de 1 an (octombrie 2005-septembrie 2006).

METODA

Analiza retrospectivă a foilor de observație ale bolnavilor spitalizați în perioada menționată. Din 2406 spitalizări/an, au fost selecționate pe baza diagnosticului la externare, foile ce prezentau diagnosticul de leziune valvulară.

Etiologia reumatismală a fost considerată în cazul stenozei mitrale izolate sau asociate cu insuficiență mitrală sau/și leziune aortică. Desigur, s-a ținut cont și de interpretarea etiologică consemnată în documentele medicale consultate. Diagnosticul tipului de valvulopatie, etiologie, severitate, leziuni asociate a fost stabilit pe baza criteriilor clinice (anamneză, examen clinic), ECG,

date bioumorale, radiologic, ecocardiografice (trans-toracic sau/și transesofagian) și în cazuri selecționate cateterism cardiac. Fiecare caz a fost evaluat privind etiologia de către doi autori (A.E., M. B.).

S-a considerat *boala bivalvulară mitrală* și aortică asocierea stenozei și/sau a insuficienței localizată la nivelul celor două valve. În cazul etiologiilor multiple (de ex. ischemică și degenerativă) am considerat cauza care determina suferința de severitate mai mare și care determină internarea.

REZULTATE

În perioada octombrie 2005-septembrie 2006 au fost internați în Secția de Cardiologie II din Institutul C.C. Iliescu 2406 bolnavi, din care 401 (16,6%) au fost diagnosticați cu leziuni valvulare, iar 50 (2,07%) erau operați valvular.

Din 401 bolnavi cu valvulopatii 178 (44%) au fost femei cu vârsta medie 63 ± 12 ani și 223 (56%) au fost bărbați cu vârsta medie 65 ± 11 ani. Distribuția valvulopatiilor pe grupe de sex (TABELUL 1) indica afectare mitrală predominantă la femei (73 cazuri, 59,8% din total valvulopatii mitrale) și aortică la bărbați (105 cazuri, 74,4% din total valvulopatii aortice). Boala bivalvulară are o reprezentare egală pe grupe de sex (69 cazuri, 17,2%).

Distribuția valvulopatiilor pe grupe de vârstă (TABELUL 2) variază de la o vârstă medie de 46 ± 7 ani pentru stenoza mitrală până la 69 ± 5 ani pentru boala aortică. Pentru etiologia reumatismală vârsta medie a fost de 55 ± 11 ani, iar pentru cea degenerativă de 70 ± 9 ani.

În FIGURA 1 este reprezentată etiologia valvulopatiilor (indiferent de localizarea leziunii). Etiologia reumatismală este reprezentată în proporție de 19,9%, iar cea non-reumatismală de 80,1%, dintre care domină etiologia degenerativă 52,1%, urmată la egalitate de cea

Tabelul 1. Valvulopatiile și sexul

Leziune valvulară	Valvulopatie mitrală	Valvulopatie aortică	Boală bivalvulară	Total
Nr. %	Nr. %	Nr. %	Nr. %	
Femei	73 59,8%	36 25,5%	69 50%	178 44,3%
Bărbați	49 40,2%	105 74,5%	69 50%	223 55,7%
Total	122 100%	141 100%	138 100%	

Tabelul 2. Valvulopatii și vârsta medie

Leziune valvulară	Stenoza mitrală	Insuficiența mitrală	Boală mitrală	Stenoza aortică	Insuficiența aortică	Boală aortică
Vârsta medie (ani)	$46,4 \pm 6$	$63,1 \pm 4$	$61,3 \pm 4$	$68,2 \pm 3$	$60,8 \pm 5$	$69,3 \pm 2$

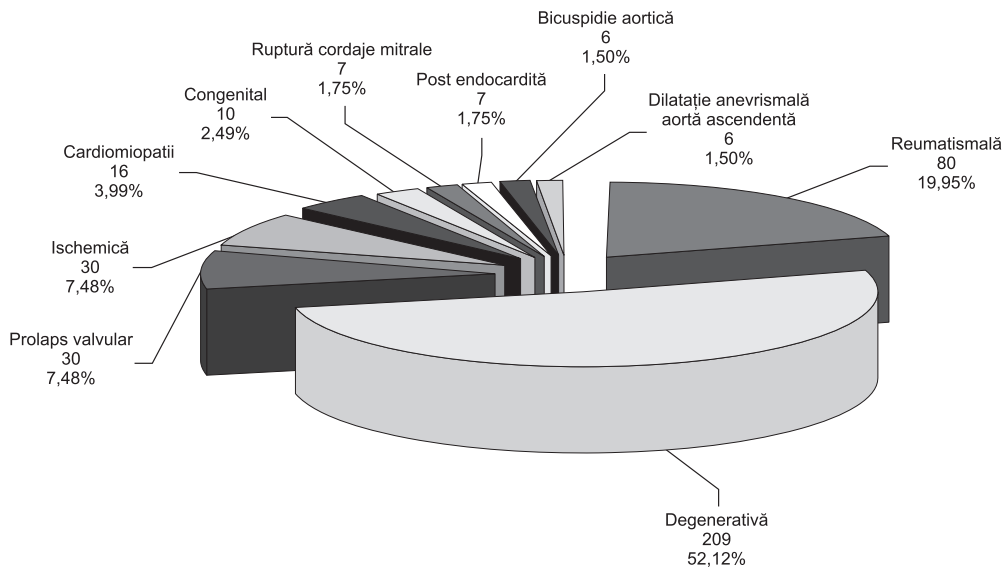


Figura 1. Etiologia valvulopatiilor

ischemică 7,4% și prolaps valvular 7,4%, alte etiologii având o reprezentare redusă.

S-au înregistrat 277 cazuri cu valvulopatii mitrale și 260 cazuri cu valvulopatii aortice. Dintre acestea: 141 cazuri (35,1%) prezentau localizare unică mitrală, 124 cazuri (30,9%) prezentau localizare unică aortică și 138 cazuri (33,9%) prezentau localizare bivalvulară.

Valvulopatii mitrale. Au fost înregistrate în total 277

cazuri de afectare valvulară mitrală (69,07%) din care 138 cazuri (49,8%) asociau și afectare valvulară aortică. În **TABELUL 4** este prezentat numărul de cazuri și etiologia valvulopatiei mitrale, corespunzătoare tipului de leziune (stenoza mitrală izolată, insuficiența mitrală și boala mitrală).

Insuficiența mitrală (izolată sau asociată cu afectare valvulară aortică) este leziunea valvulară cel mai frecvent

Tabelul 4. Etiologia valvulopatiilor mitrale

Etiologie	Stenoză mitrală Nr. %	Insuficiență mitrală Nr. %	Boală mitrală Nr. %	Total Nr. %
RAA	20 90,9%	6 3%	45 73,7%	71 25,6%
Degenerativă	2 9,1%	100 51,5%	16 26,3%	118 42,5%
Ischemică		30 15,4%		30 10,8%
Prolaps valvă mitrală		29 14,9%		29 10,4%
Cardiomiopatie dilatativă		11 5,6%		11 3,9%
Ruptura cordaje		7 3,6%		7 2,5%
Congenital		6 3%		6 2,1%
Cardiomiopatie hipertrofică		3 1,5%		3 1%
Cardiomiopatie restrictivă		1 0,5%		1 0,3%
Endocardită infecțioasă		1 0,5%		1 0,3%
TOTAL	22 100%	194 100%	61 100%	277 100%

întâlnită: 194 de cazuri (70% din totalul leziunilor valvulare mitrale și 48,3% din totalul valvulopatiilor). Este asociată în proporție de 47% (92 cazuri) cu afectare valvulară aortică. Spectrul etiologic este larg: domină afectare degenerativă 100 cazuri (51,5%), urmat de etiologia ischemică 30 cazuri (15,4%), prolaps de valvă mitrală 29 cazuri (14,9%), cardiomiopatie dilatativă 11 cazuri (5,7%), etiologia reumatismală 6 cazuri (3,1%).

Stenoza mitrală (izolată sau asociată cu afectare valvulară aortică) este o leziune relativ rară 22 cazuri (7,9% din totalul leziunilor valvulare mitrale și 5,1% din totalul valvulopatiilor). A fost asociată în proporție de 59% (13 cazuri) cu afectare valvulară aortică. Etiologia dominantă semnificativ este reumatismală, 20 cazuri (90,9%), iar celelalte 2 cazuri (9,1%) fiind de etiologie degenerativă.

Boala mitrală (izolată sau asociată cu afectare valvulară aortică) a fost diagnosticată la 61 de bolnavi (22% din totalul leziunilor valvulare mitrale și 15,2% din totalul valvulopatiilor). Este asociată în proporție de 52,4% (32 cazuri) cu afectare valvulară aortică. Domină etiologia reumatismală 45 cazuri (73,8%), celelalte 16 cazuri (26,2%) fiind de etiologie degenerativă.

Reținem faptul că etiologia valvulopatiilor mitrale în general este dominată de suferința non-reumatismală (206 cazuri, 74,4%) urmată de cea reumatismală 71 cazuri (25,6%) (FIGURA 2). Dintre etiologiile non-reumatismale notăm cea degenerativă 118 cazuri (42,5%), ischemică 30 cazuri (10,8%), prolaps de valvă mitrală 29

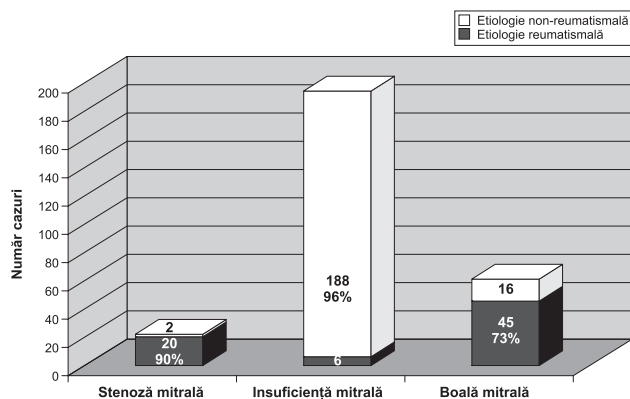


Figura 2. Etiologie valvulopatii mitrale

cazuri (10,5%), celelalte etiologii având o reprezentare mai redusă.

Valvulopatii aortice. S-au înregistrat în total 260 cazuri de afectare valvulară aortică (64,8% din total valvulopatii, 10,8% din total cazuri internate/an) din care 138 cazuri (53,07%) asociau și afectare valvulară mitrală. În TABELUL 5 este prezentat numărul de cazuri și etiologia valvulopatiei aortice, corespunzătoare tipului de leziune (stenoză aortică izolată, insuficiență aortică și boală aortică).

Insuficiență aortică (izolată sau asociată cu afectare valvulară mitrală) au prezentat 88 de cazuri (33,8% din totalul leziunilor valvulare aortice și 21,9% din totalul valvulopatiilor). Este asociată în proporție de 70,4% (62 cazuri) cu afectare valvulară mitrală. Prezintă un

Tabelul 5. Etiologia valvulopatiilor aortice, corespunzătoare tipului de leziune

Etiologie	Stenoza aortică Nr. %	Insuficiență aortică Nr. %	Boală aortică Nr. %	Total Nr. %
RAA	9 10,8%	25 28,4%	14 15,7%	48 18,4%
Degenerativă	70 84,3%	44 50%	72 80,8%	186 71,5%
Bicuspidie	3 3,6%	1 1,1%	1 1,1%	5 1,9%
Endocardită infecțioasă		4 4,5%	2 2,2%	6 2,3%
Dilatație aortă ascendentă		6 6,8%		6 2,3%
Congenital	1 1,2%	3 3,4%		4 1,5%
Prolaps valvă aortică		3 3,4%		3 1,1%
B.Takayashu		1 1,1%		1 0,3%
Post-operatorie		1 1,1%		1 0,3%
Total	83 100%	88 100%	89 100%	260 100%

spectru etiologic larg în care pe prim plan este suferința degenerativă 44 cazuri (50%), apoi reumatică 25 cazuri (28,4%), dilatație anevrismală 6 cazuri (6,8 %), post endocardită bacteriană 4 cazuri (4,5%) și alte etiologii mai rare 9 cazuri (10,2%).

Stenoza aortică (izolată sau asociată cu afectare valvulară mitrală) au prezentat 83 de cazuri (31,9% din totalul leziunilor valvulare aortice și 20,6 % din totalul valvulopatiilor). Este asociată cu afectare valvulară mitrală în proporție de 25,3% (21 cazuri). Etiologia dominantă este cea degenerativă 70 cazuri (84,3%), urmată de cea reumatică 9 cazuri 10,8% și bicuspidie aortică 3 cazuri (3,6 %).

Boală aortică (izolată sau asociată cu afectare valvulară mitrală) au prezentat 89 de cazuri (34,2% din totalul leziunilor valvulare aortice și 22,1% din totalul valvulopatiilor). Este asociată în proporție de 61,7 % (55 cazuri) cu afectare valvulară mitrală. Afectarea degenerativă determină numărul cel mai mare de cazuri 72 (80,8%) urmat de cea reumatică 14 cazuri (15,7%), 2 cazuri post endocardită bacteriană (2,2%) și 1 caz bicuspidie aortică (1,1%).

Reținem faptul că etiologia valvulopatiilor aortice este, de asemenea, dominată de suferința non-reumatismală (212 cazuri, 81,6%) etiologia reumatismală fiind întâlnită la 48 cazuri (18,4 %) (FIGURA 3). Dintre etiologiile non reumatismale notăm: degenerativă 186 cazuri (71,5%), urmată de cea post endocardită bacteriană la egalitate cu dilatație anevrismală aorta ascendentă 6 cazuri (2,3%), bicuspidie aortică 4 cazuri (1,5%).

Boală bivalvulară au prezentat 138 de pacienți (33,9% din totalul valvulopatiilor internate și 5,7 % din totalul internărilor/an). Cea mai frecventă asociere a fost insuficiența mitrală și insuficiența aortică 42 cazuri (30,8%), urmată de insuficiența mitrală și boala aortică 35 cazuri (25,7%), iar cea mai rar întâlnită stenoza mitrală și stenoza aortică 1 caz (0,7%) (FIGURA 4). Am constatat

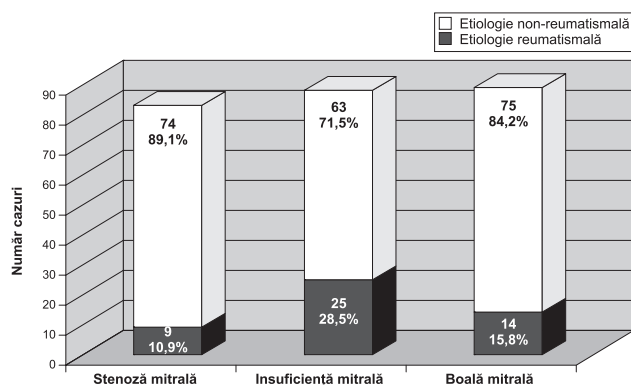


Figura 4. Etiologia bolii bivalvulare

Tipuri de boală mitro- aortică. IM - insuficiență mitrală; IA - insuficiență aortică; BA - boală aortică; SA - stenoza aortică; BM - boală mitrală; SM - stenoza mitrală.

că 74 de bolnavi (54,4%) prezentau etiologie degenerativă, 55 de bolnavi (40,4%) aveau etiologie reumatică, 4 bolnavi (2,9%) post endocardita bacteriană iar 3 bolnavi (2,2%) asociau prolaps de valva mitrală cu prolaps de valva aortică.

Valvulopatii operate. S-au înregistrat 50 de cazuri (2,07% din totalul internărilor/an). Au fost internate 30 de cazuri cu valvulopatii mitrale operate (60%), 14 de cazuri cu valvulopatii aortice operate (28%), și 6 cazuri cu valvulopatii mitro-aortice operate (12%). Etiologia valvulopatiilor operate a fost dominată de cea reumatismală 35 cazuri (70%), apoi cea degenerativă 8 cazuri (16%), 3 cazuri cu endocardită bacteriană (6%), 4 cazuri cu afectare cardiacă congenitală (8%).

DISCUȚII

Morbiditatea și mortalitatea prin boli valvulare a suferit în ultimele decenii modificări substanțiale în țările dezvoltate. Aceste modificări sunt expresia progresului înregistrat în evaluarea funcției și etiologiei acestora, în creșterea ponderii procedurilor diagnostice neinvazive, în utilizarea unor noi metode de tratament intervențional și chirurgical și în modificarea istoriei naturale sub influența tratamentelor moderne⁶. Date statistice provenind din Statele Unite ale Americii³, publicate în anul 2000, indică o mortalitate, prin boli cardiovasculare, de 38,9% din totalul deceselor, ponderea deceselor de cauză valvulară fiind relativ mică dacă o comparăm cu mortalitatea prin boala cardiacă ischemică (21,4%) sau stroke (7%) respectiv de 0,2% din cauza bolilor valvulare reumatice și 0,8% prin afectare valvulară nereumatismală. Mortalitatea în valvulopatii este determinată predominant de valvulopatiile aortice (mai mult de 12.000 decese /an în SUA) și apoi de valvulopatii mitrale (8000 decese/an)⁸. Date actuale privind prevalența și

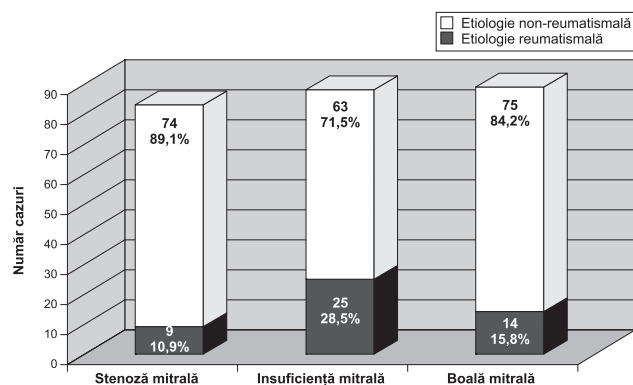


Figura 3. Etiologie valvulopatii aortice

Tabelul 6. Etiologia leziunilor valvulare

Etiologie	Stenoza aortică (izolată sau/și asociată insuficienței aortice sau/și leziuni mitrale) N=172	Insuficiența aortică (izolată sau/și asociată stenozei aortice sau/și leziuni mitrale) N=177	Stenoza mitrală (izolată sau/și asociată insuficienței mitrale sau/și leziuni aortice) N=83	Insuficiența mitrală (izolată sau/și asociată insuficienței mitrale sau/și leziuni aortice) N=255
Degenerativă	82,5%	65,5%	21,6%	45,4%
Reumatismală	13,3%	22%	78,4%	20%
Congenitală	4,2%	1,1%	0	2,3%
Ischemică	0	0	0	11,7%
Prolaps valvular	0	1,6%	0	11,3%
Endocardită infecțioasă	0	3,3%	0	0,3%
Alte etiologii	0	6,5%	0	9%

etiologia bolilor valvulare în populația generală în țările dezvoltate lipsesc din statistici⁷ explicabil, probabil, prin preocuparea susținută privind patologia cardiovasculară ischemică, cu impact important asupra morbidității și mortalității generale. Cele mai multe date epidemiologice privind patologia valvulară se referă la bolnavii spitalizați. Conform acestor date în țările dezvoltate, se înregistrează o marcată scădere a etiologiei reumatismale și o creștere progresivă a celei degenerative și ischemice. Astfel, în 1988, în Statele Unite, din 84.000 de valvulopatii externate, valvulopatiile reumatismale reprezentau 3,4%, iar cele nereumatismale 96,6%⁴. Distribuția etiologiilor leziunilor valvulare unice pe valve native în studiul Euro Heart Survey a evidențiat predominanța stenozei aortice (1197 cazuri) cu etiologie dominant degenerativă (82%) urmată de insuficiența mitrală (877 cazuri) cu etiologie dominant degenerativă (61%), insuficiența aortică (369 cazuri) cu etiologie dominantă degenerativă (50%) și apoi stenoza mitrală (336 cazuri) cu etiologie dominant reumatismală (85%)^{9,10}. În țara noastră, în 1982, din 1000 de examinări ecocardiografice efectuate în Clinica de Cardiologie Fundeni, 326 au fost valvulopatii, iar dintre acestea 66,2% au fost reumatismale și 33,7% nereumatismale. În 1989, la același număr de cazuri, 57% erau reumatismale și 35% nereumatismale⁴.

În spectrul etiologic general al valvulopatiilor, etiologia reumatismală a fost reprezentată în proporție de 19,9%, iar cea non-reumatismală de 80,1%, semnificativ modificată dacă o comparăm cu datele din 1989, respectiv de 57% pentru etiologia reumatică și 35% pentru cea nereumatică. În cadrul etiologiei nereumatismale a dominat cea degenerativă 53% urmată de cea ischemică 7% și prolaps valvă mitrală 7%, alte etiologii având fiecare o reprezentare redusă (FIGURA 1). Vârsta medie pentru etiologia reumatică a fost de 55 ± 11 ani, iar pentru cea degenerativă de 70 ± 9 ani. Modificarea spectrului etiologic al valvulopatiilor este datorată redu-

cerii incidenței și a istoriei naturale a reumatismului articular acut (prin introducerea măsurilor de diagnostic și profilaxie), a creșterii duratei de viață, precum și a dezvoltării și extinderii ecocardiografiei ca metodă de diagnostic, nu de puține ori descoperirea unei valvulopatii fiind incidentală. Modificarea etiologiei valvulopatiilor este dovedită indirect și de etiologia valvulopatiilor operate anterior anului 2001, unde domină cea reumatismală 35 cazuri (70%), urmată de cea degenerativă 8 cazuri (16%), 4 cazuri (8%) de anomalii congenitale cardiace și 3 cazuri cu endocardită bacteriană (6%).

Rezultatele obținute au indicat faptul că cea mai frecventă valvulopatie menționată la externare este insuficiența mitrală (48,3% din totalul valvulopatiilor). Dintre acestea insuficiența mitrală de etiologie degenerativă ocupă primul loc (45,4%) urmată de etiologia reumatismală (20%). Etiologia predominantă a stenozei aortice este degenerativă (82,5%) ca și a insuficienței aortice (65,5%). Stenoza mitrală izolată este rară (2,2%) și are etiologie exclusiv reumatismală. Stenoza mitrală asociată leziunilor aortice are etiologie dominant reumatismală (82,5%), dar poate avea și etiologie degenerativă (21,6%) (TABELUL 6).

Concluzii. Deși datele prezentate se referă la bolnavii spitalizați și rezultatele nu se pot extrapola populației generale, se constată și în țara noastră o scădere importantă a ponderii etiologiei reumatice a valvulopatiilor și o creștere semnificativă a celei degenerative. Implicațiile acestei constatare privesc în primul rând identificarea factorilor de risc ce determină apariția suferinței valvulare degenerative cu consecințe clinice importante și introducerea măsurilor profilactice corespunzătoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Nkomo V., Gardin J., Skelton T., Gottdiener J., Scott C., Enriquez-Sarano M: Burden of valvular heart disease: a population-based study. *The Lancet* 2006; 368: 1005-1011.
2. Topol Eric J.: Textbook of cardiovascular medicine Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 346-386.

3. Bonow R. O., Braunwald E.: Valvular Heart Disease In Braunwald' s Heart Disease , Seventh Edition, Elsevier Saunders, 2005:1553-1621.
4. Apetrei E.: Valvulopatiile în Medicina Interna - În Bolile Cardiovasculare, L. Gherasim, Editura Medicală 1996, vol 2: 279-357.
5. Datcu M. D. Valvulopatii Mitrale – Analiza a 400 cazuri, Revista Română de Cardiologie, 1994; IV:79-80.
6. Ginghină C., Carp C.: Bolile Valvulare Cardiace În Tratat de Cardiologie, C. Carp, Ed. Medicală Națională, 2003, vol 2:523-573.
7. Michael Gaziano J.: Global Burden of Cardiovascular Disease In Braunwald's Heart Disease, Seventh Edition, Elsevier Saunders, 2005:7.
8. Otto C. M., Valvular Heart Disease, second edition, Elsevier Saunders, 2004:1-45.
9. Vahanian A, Lung B, Dion R and Pepper J. Valvular Heart Disease In The ESC Textbook of cardiovascular Medicine, Camm A. J. Luscher T. F., Serruys P. W., Blackwell Publishing, 2006:625-626.
10. Jung B., Baron S., Butehart E. C. et al.: A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey in valvular heart disease Eur. Heart J. 2007;24:1231-1243.

REFERATE GENERALE

Indicațiile actuale ale utilizării testului de efort la pacienții cu stimulatoare cardiace

Silvana Kontogeorgos, D. Gherasim, Mihaela Mihăilă, R. Ciudin, Carmen Ginghamă
Clinica de Cardiologie - Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, București

Rezumat: Testul de efort este de multe ori neglijat în investigarea pacienților cu pacemakere sau defibrilatoare implantabile. Programarea pacemakerelor cu frecvență adaptabilă, a celor bicamerale și a defibrilatoarelor implantabile s-a arătat a fi dificilă, dar testul de efort și-a dovedit utilitatea în aceste cazuri, în special la pacienții cu incompetență cronotropă. Este o investigație accesibilă, dar pentru care este necesară în prealabil luarea anumitor precauții la acest tip de pacienți.

Cuvinte cheie: test de efort, stimulatoare cardiace, defibrilatoare implantabile

Abstract: Exercise stress test is often ignored in investigating patients with pacemakers (PM) or implantable cardioverter-defibrillators. Programming rate adaptive pacemakers, dual chambers pacemakers, and implantable cardioverter-defibrillators is been proved to be difficult, but exercise stress test demonstrated its utility in these cases, especially for patients with chronotropic incompetence. Exercise test is an accesible investigation, but it requires some precautions to be taken beforehand in such patients.

Keywords: stress test, pacemakers, ICD

Cu toate că termenii care tratează subiectul de față par la prima vedere să se excludă, testul de efort își are utilitatea lui bine stabilită în investigarea funcționării, programarea stimulatoarelor cardiace, evaluarea pacienților stimulați sau a celor cu defibrilatoare implantabile.

Testul de efort, folosit mai intens în trecut pentru urmărirea pacienților dependenți de stimulator, a început să fie utilizat tot mai puțin, odată cu apariția stimulatoarelor moderne, cu memorie, capabile de înregistrări de tip Holter și dotate cu telemetrie. Evoluția tehnicii stimulatoarelor a dus la o înțelegere mai bună a funcționării lor, la creșterea ușurinței de programare, ca și la scăderea utilizării testului de efort la acești pacienți. În plus, ținând cont de modificarea fazei terminale în timpul stimulării și a memoriei de undă T la pacienții cu stimulare ventriculară, testul de efort nu poate fi folosit pentru diagnosticarea ischemiei miocardice la acest grup de pacienți, făcând din testul de efort o investigație aparent inutilă la cei cu stimulatoare cardiace.

Cu toate acestea, se menține utilitatea testului de efort la pacienții stimulați, cu indicații mai restrânse, însă precise: 1. Programarea stimulatoarelor cardiace cu frecvență adaptabilă – este o indicație de clasă I, inclusă în ghidul pentru test de efort ACC/AHA 2002¹; 2. Evaluarea capacității de efort la pacienții

stimulați; 3. Diagnosticarea incompetenței cronotrope, atât înainte, cât și după stimulare; 4. Evaluarea pre și postresincronizare cardiacă la pacienții ce beneficiază de acest tip de terapie; 5. Evaluarea funcționării stimulatoarelor cardiace bicamerale și 6. Programarea defibrilatoarelor implantabile.

1. Programarea stimulatoarelor cardiace cu frecvență adaptabilă este un domeniu în care testul de efort este foarte util. Stimulatoarele cu adaptare de frecvență în funcție de activitatea depusă (rate responsive) au fost create pentru a ajuta pacienții dependenți de stimulator să facă față necesității creșterii debitului în condițiile efortului fizic, având în vedere că cea mai mare contribuție (75%) din creșterea debitului cardiac la efort o are accelerarea frecvenței cardiace, restul de 25% fiind asigurat de sincronismul atrio-ventricular, regularitatea ritmului ventricular (contribuție de aprox 7-10%), ca și de creșterea contractilității².

Pe de altă parte, implantarea stimulatoarelor de acest fel ar trebui să fie luată în seamă la toți pacienții la care este necesară implantarea de stimulator, cu excepția celor inactivi, luând în considerare că funcția cronotropă, chiar la pacienții care aveau o funcție cronotropă normală înainte de stimulare, se poate deteriora în timp². O stimulare cardiacă optimă ar trebui să coreleze creșterea frecvenței cardiace la efort proporțional cu creșterea consumului de O₂ și ar trebui să ducă la creșterea frecvenței cu 2-4 bătăi/min pentru o creștere a consumului de O₂ de 1 ml O₂/kg/min, cu

▼ **Adresă de contact:**

Dr. Silvana Kontogeorgos, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, Șos. Fundeni 258, sector 2, 022328, București.

o pantă a creșterii ceva mai abruptă pentru pacienții cu funcție ventriculară scăzută³. Dacă AV maximă programată va fi prea mică, atunci capacitatea de efort va fi afectată. Dacă aceasta va fi prea mare, nu va crește suplimentar debitul cardiac, fiind, în plus, periculoasă prin posibilitatea inducerii aritmiilor sau a ischemiei miocardice. Se apreciază creșterea AV la mers obișnuit că trebuie să se realizeze cu 20 bătăi/min, iar la mers rapid cu 30-40 bătăi/min. La pacienții cu FE mai mică de 45%, programarea AV se va face la valori mai mici decât la pacienții cu FE normală. Posedând anumiți senzori, aceste stimulatoare sunt programate astfel încât funcția adaptării frecvenței, la un anumit moment determinat de senzor, să fie activată, pentru a continua până la o frecvență maximă programată și să inducă creșterea frecvenței cardiace pe măsura necesităților^{4,5}. Cei mai folosiți senzori sunt senzorii de activitate (mecanici): cristale piezoelectrice, accelerometre, impedanța toracică, dar și senzori ce detectează frecvența respirației, temperatura, intervalul QT, ca și alte tipuri de senzori, a căror utilitate se evaluează în prezent (saturația în O₂ a sângelui venos, presiunea în VD, pH și contractilitatea cardiacă sau folosirea combinată a mai multor senzori⁶). Programarea se face prin test de efort cu dozarea gazelor sanguine fie protocolul standard Bruce, fie testul de efort de intensitate mică (protocolul folosit: 2 min repaus, 6 min efort la 35 W, 3 min recuperare), protocol în studiu pentru înlocuirea testului maximal. La pacienții ce nu pot efectua efort la covor, se folosește testul de mers de 6 minute, ce poate reproduce modificările apărute la un efort în condiții reale⁷. Astfel, se fac testări seriate, în care trebuie să se aibă în vedere: activitatea fizică minimă ce declanșează creșterea frecvenței de stimulare, rata de creștere a frecvenței de stimulare reactiv la efort, frecvența maximă ce poate fi atinsă în cursul efortului și rata de scădere a frecvenței după oprirea efortului⁸.

2. Evaluarea capacității de efort se face prin test clasic de efort sau prin test de mers de 6 minute, în acest fel fiind posibilă reglarea mai fină a dispozitivului.

3. Incompetența cronotropă este definită ca incapacitatea nodului sinusal să răspundă adecvat la efort de intensitate variabilă și să atingă 85% din frecvența maximă corespunzătoare vârstei (220-vârsta)⁶. Termenul s-a folosit prima dată în legătură cu markerii ischemiei miocardice. Se manifestă prin incapacitatea sau întârzierea de a obține AV maximă, instabilitatea AV la efort sau în perioada de recuperare, scăderea inadecvată a frecvenței^{9,10}. Este asociată cu BCI, valvulopatii, fibrilație atrială, operații cardiovasculare,

medicație (beta blocante, amiodarona, digoxin, fără a fi însă influențată de antiaritmice din clasa I sau IV)¹¹ și arată un prognostic cardiovascular negativ¹². Răspunsul cronotrop nu se poate aprecia la pacienții în tratament beta blocant și este, de asemenea, modificat la pacienții cu anemie, hipovolemie sau deconționați fizic.

Pacienții cu incompetență cronotropă necesită implantarea de stimulator cu adaptare de frecvență, astfel încât să se simuleze răspunsul fiziologic cronotrop al unui cord normal (indicație de clasa I)¹. Protocolul care se folosește este un protocol la covor: se începe de la 1,5 METs, în stadii de 2 minute, cu creștere la fiecare stadiu de 1 MET pentru primele 10 min, apoi cu 2-3 METs la fiecare stadiu^{12,13}.

4. Testul de efort cu dozarea gazelor sanguine (testul de efort cardiorespirator): s-a folosit atât pentru selecția pacienților ce ar beneficia de pe urma terapiei de resincronizare cardiacă, cât și pentru evaluarea rezultatelor acesteia. Constă într-un test de efort maximal, în timpul căruia se măsoară consumul de oxigen, producția de CO₂ și parametrii ventilatori. În studiul PATH-CHF, valoarea VO₂ (consumul de O₂) a fost folosită pentru includerea în trial (VO₂ <18 ml/kg/min, alături de clasa III NYHA, QRS >120 ms, Diametrul telediastolic VS >60 mm)¹⁴. S-a demonstrat că cei care aveau consumul de O₂ mai mic de 14 ml/kg/min au beneficiat în urma resincronizării în primul an de tratament. În plus, s-a evidențiat postresincronizare creșterea VO₂ în medie cu 1,5 ml/kg/min¹⁵.

Acest parametru nu este încă inclus între criteriile ACC/AHA/NASPE pentru resincronizare (IC clasa III/IV simptomatică, refractară la tratament medicamentos, cardiomiopatie dilatativă idiopatică sau ischemică, QRS >130 ms, Diametrul telesistolic VS >55 mm, FE <35%)¹⁶, dar acest lucru este luat în discuție la ora actuală.

5. Utilizarea testului de efort la pacienții cu stimulatoarele bicamerale permite atât evaluarea funcționării, cât și reglarea cât mai fină a acestora (interval A-V, frecvența în cazul DDDR, perioada refractară relativă postventriculară).

S-a observat că în timpul efortului se poate produce undersensing atrial, mai ales în cursul eforturilor mari, fapt ce duce la pierderea tranzitorie a sincronizării atrio-ventriculare, având ca rezultat intoleranța la efort¹⁷ (FIGURA 1)¹⁸. Prin proba de efort, se testează sensingul atrial, care apoi se reglează pentru a preveni această problemă¹⁹.

Dacă pacientul este diagnosticat cu incompetență cronotropă și având în vedere că mare parte dintre

purtătorii de stimulator prezintă un oarecare grad de incompetență cronotropă²⁰, se impune folosirea în aceste cazuri a unui stimulator bicameral cu frecvență adaptabilă, care s-a dovedit superior celor cu frecvență fixă în ceea ce privește capacitatea de efort și calitatea vieții²¹, stimulatorul fiind ulterior programat tot prin utilizarea testului de efort sau utilizând informațiile stocate în memoria dispozitivului implantat.

Însă, în timpul probei de efort, la acești pacienți pot apărea probleme determinate de tahicardiile mediate de stimulator, fie ca urmare a stimulării ventriculare la frecvență crescută ca urmare a creșterii frecvenței atriale, fie prin detecția de miopotențiale (caz în care este necesară scăderea sensibilității sau, în cazul sondelor unipolare, înlocuirea lor cu sonde bipolare)⁶ fie, în cazul pacienților cu conducere retrogradă prezentă, de tahicardia prin reintrare electronică (prevenită prin programarea perioadei refractare atriale postventriculare).

6. Folosirea testului de efort la pacienții cu defibrilatoare implantabile se face atât preimplantare, cât și postimplantare. Preimplantare, testul de efort poate exclude ischemia ca fiind responsabilă de provocarea tulburărilor de ritm, caz în care atitudinea terapeutică s-ar putea modifica, făcându-se eforturi pentru ameliorarea acesteia. De asemenea, testul de efort ajută la diagnosticarea incompetenței cronotrope la acești pacienți, ca și la stratificarea riscului de moarte subită, prin determinarea alternanței de undă T²²⁻²⁴. Dacă tulburarea de ritm se produce în condiții de efort, prin această investigație este posibilă determinarea frecvenței cardiace la care este declanșată tulburarea de ritm, parametru ulterior folosit pentru programarea defibrilatorului, ca și evaluarea energiei necesare șocului electric pentru a fi eficient în oprirea tahicardiei (FIGURA 2).

Postimplantare, în cazul aritmiilor produse de efort ce s-au soldat cu șoc electric, testul de efort ajută la evaluarea funcționării defibrilatorului, prin reproducerea condițiilor ce au generat șoc, testarea algoritmilor de detecție a tahicardiei folosiți (cum ar fi debutul brusc pentru diferențierea tahicardiilor ventriculare și sinusale sau stabilitatea frecvenței pentru diferențierea între tahicardie ventriculară și fibrilație atrială), ca și evaluarea condițiilor în care s-a inițiat terapia antitahicardică sau s-a declanșat șocul, apreciindu-se dacă au fost corespunzătoare unei tulburări de ritm ventriculare sau unei tulburări de ritm supraventriculare (tahicardie sinusală sau supraventriculară) ce a atins intervalul de detecție la care a fost setat defibrilatorul²⁵. În mod ideal, pentru a evita detecția falsă a unei tahicardii sinusale, ar trebui ca frecvența de detecție să fie superioară frec-

venței sinusale atinse în timpul efortului maxim, fapt ce frecvent nu se poate realiza, din cauza suprapunerilor acestor valori, mai ales în cazul pacienților în tratament antiaritmie²⁶.

Trebuie însă ținut seama de faptul că testul de efort poate produce aritmii ventriculare sau descărcare de șoc. Astfel, este necesar, înainte de investigație, să fie luate anumite precauții: cunoașterea intervalului de detecție programat, oprirea testului când AV ajunge cu 10 bpm sub nivelul intervalului de detecție, iar în cazul în care intervalul de detecție este la o frecvență mai mică, fie acesta poate fi setat mai jos, fie defibrilatorul poate fi reprogramat pretest la frecvență mai mare, fie oprit prin utilizarea magnetului^{6,26}.

Diagnosticarea ischemiei la pacienții stimulați rămâne însă o problemă foarte importantă ținând cont că acest grup de pacienți de multe ori asociază boală cardiacă ischemică. Se consideră că pentru provocarea și diagnosticarea ischemiei, efortul fizic este mai bun decât stresul farmacologic, reproducând potențiala asociere între simptome și modificările de perfuzie²⁸. Însă, la PM fără aservire de frecvență, AV la efort nu va crește corespunzător, astfel fiind necesară apelarea la mijloace farmacologice, preferate fiind adenosina și dipiridamolul, dobutamina fiind folosită ca a doua alegere, la pacienții cu contraindicație la vasodilatatoare^{27,28}. În cazul PM cu aservire de frecvență, se vor folosi aceleași investigații imagistice, stressul fizic fiind reprezentat în acest caz de efortul fizic sau de pacing. Metodele imagistice folosite sunt Scintigrafia cu Thallium sau ^{99m}Tc-sestamibi sau echocardiografia de stress cu dobutamină.

În concluzie, testul de efort, cu toate că este o investigație uneori ignorată la pacienții ce beneficiază de stimulare permanentă, își are locul lui bine stabilit în algoritmul de evaluare a acestor pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing. Summary article: A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40:1531.
2. Henning Rud Andersen, Jens Cosedis Nielsen: Cardiac Pacing In MH Crawford, John P DiMarco, WJ Paulus (eds) *Cardiology* 2nd ed., Mosby 2004.
3. Janosik DL: Effects of exercise on pacing hemodynamics. In Ellenbogen KA, Neal Kay G., Wilkoff BL (eds): *Clinical Cardiac Pacing*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.
4. Charles RG, Heemels JP, Westrum BL, for European EXCEL Study Group. Accelerometer-based adaptive- rate pacing: a multi-center study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16(pt1):418-25.
5. Leung SK, Lau CP, Wu CW, et al. Quantitative comparison of rate response and oxygen uptake kinetics between different sensor modes in multisensor rate adaptive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17(pt2):1920-7.

6. David L. Hayes, Douglas P. Zipes- Cardiac Pacemakers and Cardioverter- Defibrillators In Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, E. Braunwald (eds): Braunwald Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders.
7. Provenier F, Jordaens L. Evaluation of six minute walking test in patients with single chamber rate responsive pacemakers. *Br Heart J*.1994;72(2):192-196.
8. R. Ciudin, C. Gingham, I. Ghiorghiu Aritmiile cardiace la copil si adultul tinar- tratament modern, Bucuresti, Infomedica, 2003, 349.
9. Freedman RA, Hopper DL, Mah J, Hummel J, Wilkoff BL. Assessment of pacemaker chronotropic response: implementation of the Wilkoff mathematical model. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001 Dec; 24(12) :1748-54.
10. Wilkoff BL, Miller RE. Exercise testing for chronotropic assessment. *Cardiol Clin*. 1992;10:705-17.
11. C. Melzer, J. Witte, R. Reibis, H.J. Bondke, W. Combs, K. Stangl, G. Baumann, H. Theres. Predictors of chronotropic incompetence in the pacemaker patient population. *Europace* 2006;8, 70-75.
12. Laurer MS, Francis GS, Okin PM et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999; 281:524-9.
13. K. A. Ellenbogen, M.A. Wood Cardiac Pacing and ICDs 4th ed, Blackwell, 151-153.
14. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol*. 1999 Mar 11;83(5B):130D-135D.
15. Daniel Gras, Philippe Mabo, Tony Tang, Oude Luttikuis, Roger Chatoor, Anders- Kirsten Pedersen, Jean- Claude Deharo, Andreas Puglisi, H. Ross:Multisite Pacing as a Supplemental Treatment of Congestive Heart Failure: Preliminary Results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing and Clinical Electrophysiology* (1998) 21 (11), 2249-2255.
16. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 6;40(9):1703-19.
17. S Epperlein, A Kreft, V Siegert, A Liebrich, [DDD versus DDDR pacemaker stimulation: comparison of cardiopulmonary performance, incidence of atrial arrhythmias and quality of life] *E - Z Kardiol* 1996 Apr;85(4):226-36.
18. C. Alonso, P. Ritter, A. Lazarus, G. Jauvert, S. Cazeau Epreuve d'effort du patient porteur d'un pacemaker- Cœur&Nouveautés en epreuves d'effort et VO2 – Propos Cardiologie Dec.2004; 37-39.
19. Guyomar Y, Graux P, Carlizoz R, Moulin C, Dutoit A. Reliability of single-lead VDD atrial sensing and pacing during exercise. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999 Dec;22(12):1747-52.
20. Katritsis D, Camm Aj. Adaptive-rate pacemakers. Comparison of sensors and clinical experience. *Cardiol Clin* 1992;10:671-90.
21. Gerd Fröhlig, Walter Blank, Holger Schwerdt Semi Sen, Ludwig Bette Atrial Sensing Performance of AV Universal Pacemakers During Exercise Pacing and Clinical Electrophysiology 11 (1), 47-49.
22. Douglas P. Zipes (Co-Chair), A. John Camm (Co-Chair), Martin Borggrefe, Alfred E. Buxton, Bernard Chaitman, Martin Fromer, Gabriel Gregoratos, George Klein, Arthur J. Moss, Robert J. Myerburg, Silvia G. Priori, Miguel A. Quinones, Dan M. Roden, Michael J. Silka, Cynthia Tracy Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death (ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With) *Europace* 2006;8:746-837.
23. Shahriar Irvanian, Aysha Arshad, Jonathan S. Steinberg, Role of Electrophysiologic Studies, Signal-Averaged Electrocardiography, Heart Rate Variability, T-Wave Alternans, and Loop Recorders for Risk Stratification of Ventricular Arrhythmias *Am J Geriatr Cardiol*. 2005;14(1):16-19.
24. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, et al.: Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 99:1385,1999.
25. Martin D, Venditti FJ Jr. Use of event markers during exercise testing to optimize morphology criterion programming of implantable defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992;15(7):1025-1032.
26. Pinski SL, Fahy GJ. The proarrhythmic potential of implantable cardioverter defibrillators. *Circulation*. 1995;92(6):1651-1664.
27. American Society of Nuclear Cardiology: Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 1, *J Nucl Cardiol* 8:G5,2001.
28. James E. Udelson, Vasken Dilisizian, Robert O. Bonow Nuclear Cardiology In Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, E. Braunwald (eds): Braunwald Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders.

REFERATE GENERALE

Filtrele de venă cavă inferioară – avantaje și limite

Marinela Șerban, Sorin Giușcă, Pavel Platon, Carmen Ginghină

Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, București

Rezumat: Filtrele de venă cavă inferioară sunt dispozitive utilizate în scopul prevenirii apariției tromboembolismului pulmonar la pacienții cu tromboză venoasă profundă. Aceste dispozitive sunt disponibile pe piață de aproximativ 35 de ani, recent fiind aprobată utilizarea filtrelor opționale. Principala indicație de plasare a unui filtru de venă cavă inferioară este prezentă la pacienții cu tromboză venoasă profundă cu contraindicație de anticoagulare. Datele existente până la ora actuală despre aceste dispozitive sunt reprezentate în mare măsură de studii descriptive.

Abstract: The inferior vena cava filters are devices used for the prevention of pulmonary thromboembolism in patients with deep venous thrombosis. These devices are available on the market for 35 years now, the use of optional filters being recently approved. The main indication for a filter placement is the contraindication for anticoagulation in a patient with deep venous thrombosis. The available data on these devices is mainly based on observational studies.

Tromboza venoasă profundă (TVP) și tromboembolismul pulmonar (TEP), complicația cea mai de temut a TVP, reprezintă probleme majore de sănătate, a căror incidență și prevalență vor crește odată cu creșterea speranței de viață a populației. Tratamentul de primă intenție al pacienților cu TVP sau al celor cu risc crescut de dezvoltare a TVP este reprezentat de terapia anticoagulantă¹. Pe lângă protecția pe care o asigură față de un potențial TEP, terapia anticoagulantă joacă un rol important în prevenirea extinderii TVP și a apariției sindromului posttrombotic precum și în profilaxia recurențelor de TVP. Un procent de până la 20% dintre pacienții cu TVP ce primesc terapie anticoagulantă corect condusă dezvoltă TEP². Filtrele de venă cavă inferioară (VCI) au fost dezvoltate în scopul prevenirii apariției TEP la pacienții cu TVP sau cu risc crescut de apariție al TVP ce nu pot primi terapie anticoagulantă, necesită oprirea acestei terapii sau la care anticoagularea este insuficientă. Spre deosebire de terapia anticoagulantă, filtrele de VCI au un rol strict profilactic, ele neinfluențând evoluția bolii tromboembolice de fond³.

DATE ISTORICE

Înteruperea mecanică a fluxului venos sangvin la nivelul VCI reprezintă cea mai veche metodă propusă în scopul prevenirii TEP. În 1874 a fost realizată pentru

prima dată ligatura venei femurale de către John Hunter. Până în anii '60 s-au încercat diferite metode de ligatură a VCI însă acestea erau însoțite de o mortalitate perioperatorie crescută precum și de stază venoasă cronică la un procent important dintre pacienți⁴. Primul dispozitiv endoluminal plasat la nivelul VCI a fost reprezentat de umbrela Mobin-Uddin (1967). Aceasta era plasată prin venotomie și se asocia cu apariția unor gradiente presionale importante⁵. În 1973 este utilizat filtrul Greenfield, plasat de asemenea prin venotomie. Acesta prezenta un avantaj important față de dispozitivul precedent prin aceea că nu determina apariția unor gradienti presionale⁶. În 1984 are loc prima plasare percutană a unui filtru Greenfield⁷, diferite alte tipuri de filtre de VCI fiind ulterior aprobate pentru utilizare. Din 2003, FDA aprobă introducerea pe piața americană a primelor filtre de VCI opționale⁸.

FILTRUL IDEAL

Au fost descrise câteva particularități ale unui filtru „ideal”⁹⁻¹¹, care să servească drept model pentru producătorii de filtre de VCI:

- Material durabil, nontrombogenic, biocompatibil
- Capacitate crescută de filtrare (emboli de mici și mari dimensiuni) fără obstrucția fluxului sangvin
- Fixare sigură la nivelul VCI
- Ușurință în inserția percutană:
 - Sistem de transfer cu calibru redus
 - Mecanism de eliberare simplu și controlabil
 - Capacitate de re poziționare
- Compatibil cu explorarea RM

Adresă de contact:

Dr. Marinela Șerban, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, Șos. Fundeni 258, sector 2, 022328, București. Tel./Fax: 021/317.52.27.

- Cost redus
- Recuperabilitate

Pe măsură ce noi dispozitive au fost dezvoltate, multe dintre aceste scopuri au fost atinse, însă niciunul dintre filtrele disponibile actual nu reușesc să cuprindă toate atributele unui filtru „ideal“.

TIPURI DE FILTRE

În funcție de posibilitatea menținerii sau nu a dispozitivului de filtrare pe o perioadă nelimitată de timp, filtrele de VCI sunt grupate în filtre permanente și filtre nepermanente¹².

Filtrele permanente de VCI sunt disponibile pe piață de aproximativ 35 de ani. Există cinci modele de bază de filtre permanente. Odată cu progresul tehnologic, aceste modele de bază au suferit modificări în scopul îmbunătățirii calității, creșterii nivelului de siguranță și al facilitării tehnicii de inserție percutană. (Ex.: inițial filtrul Greenfield era confecționat din oțel, material incompatibil cu RM, ulterior oțelul fiind înlocuit cu titan, compatibil RM) (FIGURA 1).

Filtrele nepermanente pot fi clasificate în filtre temporare și filtre opționale, cele opționale putând fi la rândul lor subîmpărțite în filtre recuperabile și filtre convertibile¹² (FIGURA 1).

- **Filtrele temporare** sunt dispozitive a căror extragere este obligatorie după o anumită perioadă de timp. Aceste filtre nu prezintă sisteme de fixare (cârlige), ele fiind menținute în poziție cu ajutorul cateterelor. Utilizarea acestor tipuri de filtre este controversată, ele asociindu-se cu un risc crescut de migrare a filtrului, de embolie gazoasă și de infecție, lucru ce a dus la retragerea lor din trialurile americane¹⁴.

- **Filtrele opționale** sunt dispozitive ce pot fi recuperate sau modificate structural astfel încât să nu mai funcționeze ca filtre sau pot fi menținute în poziție devenind dispozitive permanente de filtrare, decizia depinzând de contextul clinic și paraclinic al pacientului.

- **Filtrele opționale recuperabile** sunt dispozitive ce pot fi retrase cu ajutorul cateterelor în anumite ferestre de timp specifice fiecărui dispozitiv în parte.

- **Filtrele opționale convertibile** sunt dispozitive ce pot suferi modificări structurale astfel încât să nu mai funcționeze ca filtre. Aceste din urmă tipuri de filtre sunt încă în stadiul de testare.

Recent FDA a aprobat introducerea pe piața americană a trei filtre opționale recuperabile. Toate aceste dispozitive sunt confecționate din materiale compatibile cu explorarea RM. De asemenea, fiecărui filtru în parte îi este specifică o fereastră de recuperare în care dispozitivul poate fi retras în siguranță cu ajutorul cateterelor^{8,10}. În ciuda existenței acestor ferestre de recuperare specifice, există autori care au raportat recuperări efectuate cu succes după perioade de timp ce au depășit ferestrele specifice de recuperare⁸.

INDICAȚII

Indicațiile de plasare a unui filtru de VCI au fost grupate în indicații absolute, relative și profilactice¹²:

- **Indicații absolute:** pacienți cu TVP ce asociază:
 - Contraindicații ale terapiei anticoagulante¹⁵
 - ◆ Hemoragii sistem nervos central (SNC), gastrointestinale și retroperitoneale
 - ◆ Traumatisme SNC
 - ◆ Trombocitopenie (<50.000/mm³)

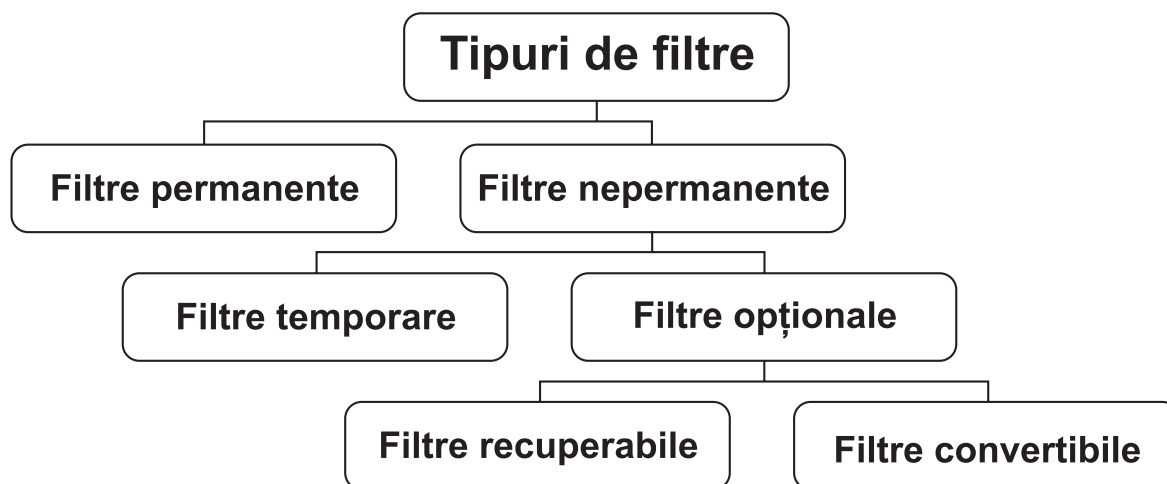


Figura 1. Clasificarea filtrelor de VCI

- ◆ Metastaze SNC
- ◆ Hemoptizii masive
- ◆ Accident vascular cerebral masiv
- Complicații ale terapiei anticoagulante
- TEP în ciuda unei anticoagulari adecvate
- *Indicații relative:* pacienți cu TVP ce asociază:
 - TVP la nivel ileocav
 - Tromb mobil, de dimensiuni mari
 - Dificultăți în menținerea unui nivel eficient al anticoagularii
 - TEP masiv tratat prin trombemboliză/tromb-embolctomie
 - TEP cronic tratat prin trombendarterectomie
 - TVP ileocavă trombolizată
 - Boală tromboembolică venoasă cu rezervă cardiopulmonară redusă
 - TEP recurent în condițiile existenței unui filtru de VCI plasat anterior
 - Compliantă redusă la medicația anticoagulantă
 - Risc crescut de dezvoltare al complicațiilor terapiei anticoagulante (ataxie, lipotimii)
- *Indicații profilactice:* pacienți fără TVP documentat, dar cu imposibilitatea efectuării profilaxiei primare
 - Pacient traumatizat cu risc crescut de apariție TVP
 - Intervenție chirurgicală la un pacient cu risc crescut de apariție TVP
 - Afecțiune medicală ce predispune la apariția TVP (neoplazie)

Dacă în ceea ce privește indicațiile absolute se poate vorbi de un consens, acestea fiind general acceptate, indicațiile relative și profilactice sunt în continuare supuse discuțiilor, nu toți autorii fiind de acord că plasarea unui filtru în respectivele condiții este avantajoasă pentru pacient¹⁶.

Până în acest moment nu există indicații speciale pentru plasarea filtrelor opționale. Decizia de a plasa un filtru permanent sau opțional trebuie luată în contextul afecțiunii pacientului și depinde de perioada anticipată necesară protecției față de TEP. Dacă riscul de TEP este tranzitor și nu se anticipează ca acesta să redevină ridicat se poate alege plasarea unui filtru opțional¹².

CONTRAINDICAȚII

Contraindicațiile absolute de plasare a unui filtru țin de lipsa unei locații la nivelul VCI pentru plasarea filtrului sau de imposibilitatea accesării VCI. Contraindicațiile relative cuprind bacteriemia și coagulopatia severă¹⁷. În mod tradițional, vârsta tânără reprezenta o contra-

indicație relativă de plasare a unui filtru VCI permanent deoarece nu se putea face decât o estimare aproximativă a longevității acestor dispozitive în organismul uman, însă acest impediment a fost depășit odată cu apariția filtrelor opționale². Tot ca o contraindicație tradițională se constituia necesitatea efectuării de către pacientul ce urma să primească filtrul a unei explorări RM însă marea majoritate a filtrelor existente pe piață la ora actuală sunt confecționate din materiale neferomagnetice compatibile RM.

POZIȚIONARE

Amplasarea percutană a unui filtru se poate face prin abord femural sau jugular în funcție de fiecare dispozitiv în parte. Tipul de abord și kit-ul necesar sunt precizate și oferite de producător. Amplasarea este realizată sub ghidaj fluoroscopic, dar, mai nou, acest ghidaj poate fi realizat și prin ecografie intravasculară, metoda prezentând anumite avantaje: nu expune pacientul la radiații și poate fi realizată la patul bolnavului^{18,19}.

Filtrele sunt în general poziționate la nivel infrarenal. Există condiții care fac necesară poziționarea suprarenală a filtrului^{2,17}:

- Tromboza de vene renale
- Tromboza de VCI ce se extinde superior de venele renale
- TEP recurent în ciuda poziționării unui filtru în poziție infrarenală (trebuie exclusă tromboza de VCS)
- TEP în contextul trombozei la nivelul venelor ovariene
- Sarcina
- Variante anatomice de tip duplicarea VCI
- Inserția joasă a venelor renale

COMPLICAȚII

Filtrele de VCI asociază atât complicații pe termen scurt cât și complicații pe termen lung.

Complicațiile pe termen scurt țin în mare măsură de procedură, de amplasare a filtrului și de eventualele defecte de producție^{11,16}:

- Malpoziționare: poziționare oriunde în afara locului prestabilit
- Complicații procedurale:
 - Reacții adverse la substanța de contrast
 - Aritmii
 - Embolie gazoasă
 - Pneumotorax/hemotorax
 - Hematom/sângerare la locul de inserție
 - Infecție la locul de inserție

- Defecte de producție:
 - Deschidere incompletă a filtrului
 - Deschidere prematură a filtrului

Complicațiile pe termen lung^{10,11}

- Creșterea riscului de TVP
- TEP recurent
- Apariția de FAV la nivel femural
- Tromboza de VCI
- Perforarea VCI
- Migrația filtrului spre cord și plămâni
- Fractura filtrului

O discuție separată trebuie făcută în cazul pacienților cu filtru de VCI ce dezvoltă TEP recurent. Din nefericire, este foarte des vehiculată ideea greșită că filtrele de VCI asigură o protecție absolută față de TEP recurent. Cauzele de recurență pot fi multiple și ori de câte ori este evaluat un pacient cu filtru de VCI trebuie avute în vedere și cercetate aceste cauze:

- Tromb format în zone atipice (vena cavă superioară, atriu drept)
- Tromb de dimensiuni mici
- Tromb la nivelul filtrului
 - Tromb format de novo
 - Desprinderea porțiunii cefalice a trombului
- Înclinarea/ Deschiderea incompletă/ Migrarea filtrului
- Tromboza de vene gonadale sau renale

Incidența TEP recurent la pacienții cu filtru de VCI este raportată la 2-5% în funcție de dispozitivul utilizat¹⁰.

CONCLUZII

În ceea ce privește filtrele de VCI, există numeroase date în literatură care încearcă să analizeze proprietățile acestor dispozitive, însă, marea majoritate a acestor informații provin din studii pur descriptive și nu din studii controlate, astfel încât nu pot fi trase concluzii în spiritul medicinei bazate pe dovezi³. *Decousus et al.*²⁰ a publicat singurul studiu prospectiv legat de filtrele de VCI care a concluzionat că deși pe termen scurt dispozitivele de filtrare plasate la nivelul VCI previn TEP recurent, ele nu influențează mortalitatea pe termen lung și de asemenea asociază un risc de aproximativ două ori mai mare decât pacienții fără filtru de dezvoltare

a TVP recurent. În cazul filtrelor opționale, literatura este și mai săracă, fiind necesare studii randomizate care să dovedească eficiența acestor dispozitive și care să stabilească indicații exacte pentru acestea.

BIBLIOGRAFIE

1. Hyers T.M., Agnelli G., Hull R.D., et al Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119, 176S-193S.
2. Grassi C.J., Swan T.L., Cardella J.F., Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Permanent Inferior Vena Cava Filter Placement for the Prevention of Pulmonary Embolism *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:271S-275S.
3. Girard P, Stern JP, Parent F, Medical Literature and Vena Cava Filters: So Far So Weak. *Chest* 2002;122:963-967.
4. Gurewich V, Thomas D.P, Rabinov K. Pulmonary embolism after ligation of the inferior vena cava. *New Engl J Med* 1966; 274:1350-1354.
5. Mobin-Uddin K, Smith P.E., Martines L.O., et al. A vena caval filter for the prevention of pulmonary embolus. *Surg Forum* 1967;18:209-211.
6. Greenfield L.J., McCrudy J.R., Brown P.P., et al. A new intracaval filter permitting continued flow and resolution of emboli. *Surgery* 1973; 73:599-606.
7. Tadavarthy S.M., Castañeda-Zuñiga W, Salomonowitz E., et al. Kimray-Greenfield vena cava filter: percutaneous introduction. *Radiology* 1984; 151:525-526.
8. Siskin G.P., Kwan B., Inferior vena cava filters, http://www.emedicine.com/radio/topic762.htm#section~ivc_filters
9. Millward S.F. Vena Cava Filters: Continuing the Search for an Ideal Device *J Vasc Interv Radiol* 2005 16:1423-1425.
10. Kinney T.B., Update on Inferior Vena Cava Filters, *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2003 14:425-440.
11. Chiou A.C., Biggs K.L., MD, Matsumura J.S., Vena Cava Filters: Why, When, What, How? Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy 2005; 17(4):329-339.
12. Kaufman J.A., Kinney T.B., Streiff M.B. et al., Guidelines for the Use of Retrieval and Convertible Vena Cava Filters: Report from the Society of Interventional Radiology Multidisciplinary Consensus Conference, *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006;17:449-459.
13. Grassi C.J., Inferior vena caval filters: analysis of five currently available devices *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:813-821.
14. Lorch H., Welger D., Wagner V., et al: Current practice of temporary vena cava filter insertion: a multicenter registry. *J Vasc Interv Radiol*, 2000; 11:83-88.
15. Streiff M.B., Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood*, 2000, 95 (12):3669-3677.
16. Oliva V., Geerts W., Massicotte P., Inferior vena cava filters, Thrombosis Interest Group of Canada 2004, <http://www.tigc.org/eguidelines/venacava04.htm>.
17. Ginghină C., Hipertensiunea Pulmonară în practica de cardiologie, Editura Academiei Române, București, 2006:236-239.
18. Matsumura JS, Morasch MD: Filter placement by ultrasound technique at the bedside. *Semin Vasc Surg.* 2000,13:199-203.
19. Oppat WF, Chiou AC, Matsumura JS: Intravascular ultrasound-guided vena cava filter placement. *J Endovasc Surg.* 1999, 6:285-287.
20. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:409-415.

PREZENTĂRI DE CAZURI

Incidentalom suprarenalian

Mihaela Rugină*, Mihaela Bolog**, Marin Postu*, Mihnea Ionescu***, Dan Tulbure****, Cezar Stroiescu****, Vlad Herlea*****, Eduard Apetrei*

*Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „C. C. Iliescu“

**Spitalul Militar de Urgență „Profesor Dr. Agrippa Ionescu“

***Clinica de Chirurgie, Institutul Clinic Fundeni

****Clinica de Anestezie și Terapie Intensivă, Institutul Clinic Fundeni

*****Laboratorul de Anatomie Patologică, Institutul Clinic Fundeni

INTRODUCERE

Incidentalomul este o tumoră >1 cm, descoperită în întâmplător (incidental), fără simptome, și fără suspiciuni clinice¹.

Conceptul de incidentalom a fost recent criticat deoarece aceste tumori nu au în comun decât descoperirea întâmplătoare și presupunerea de a fi clinic inerte. S-a propus înlocuirea termenului de incidentalom cu „descoperit întâmplător“^{1,2}.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unei femei, în vârstă de 55 de ani, asimptomatică, cunoscută cu HTA moderată de la 43 de ani, controlată terapeutic (metoprolol 50 mg/zi, presarium 5 mg/zi, diuretic intermitent). Asociază hipertrigliceridemie din 2004, tratată cu Lipanthyl 160 mg/zi.

Este descoperită întâmplător (screening ecografic) în 1997 cu o formațiune tumorală cu diametru de 38 mm situată la polul superior renal drept și este reevaluată ecografic în 2004 și 2007 când formațiunea a crescut în dimensiuni fiind de 63 mm și respectiv de 73 mm.

Menționăm absența istoricului de palpitații, cefalee, transpirații, slăbiciune musculară sau de episoade de anxietate.

Examenul fizic este sărac: obezitate de tip ginoid (circumferința taliei 101 cm, circumferința șoldului 120 cm); vergeturi abdominale, inactive, auscultație cardiacă normală, AV 70/min, TA 130/75 mmHg, fără modificări în ortostatism; fără sufluri vasculare; examen clinic aparat digestiv și renal normal.

ECG evidențiază: Ritm sinus. AQRS 45 (FIGURA 1A). Hipertrofie ventriculară stângă.

Radiografia cord pulmon evidențiază aspect normal (FIGURA 1B).

Examenul ecocardiografic evidențiază ușoară hipertrofie septală (SIV 12 mm) și disfuncție diastolică de tip relaxare întârziată.

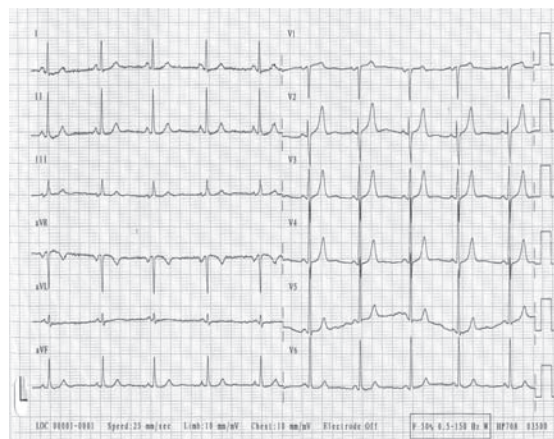


Figura 1A. Examen ECG: Ritm sinus. AQRS 45 Hipertrofie ventriculară stângă.



Figura 1B. Radiografie cord-pulmon: aspect normal.

Adresă de contact:

Dr. Mihaela Rugină, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu“, Șos. Fundeni 258, sector 2, 022328, București. Tel./Fax: 021/318.07.00; e-mail: mrugina@yahoo.com.

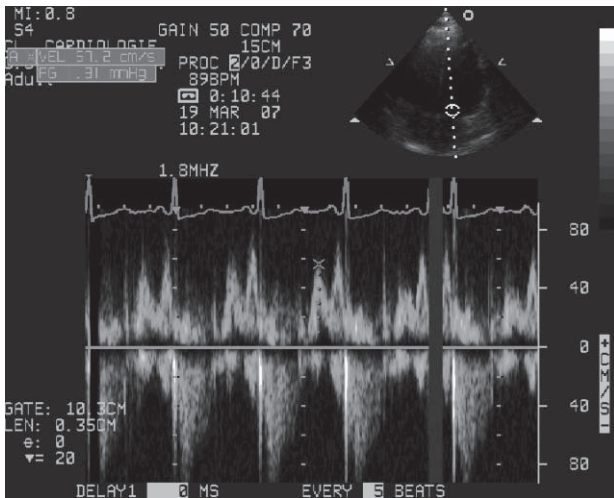


Figura 2. Examen ecocardiografic: doppler transmitral: E/A <1.

Tabloul bioumoral este în limite normale cu excepția unei uşoare hipertrigliceridemii (256 mg/dl). Menționăm ionograma, repetat, normală.

Examenul ecografic abdominal evidențiază o formațiune tumorală situată la polul superior renal drept 73/67 mm ce se proiectează în hilul hepatic, cu compresie pe vena cavă inferioară, cu ecostructura neomogenă, cu arii de necroză intratumorală (FIGURA 3).

Diagnosticul de etapă: „HTA moderată. Hipertrigliceridemie. Obezitate. Formațiune tumorală (70/60 mm) pol superior renal drept. Compresie asimptomatică de venă cavă inferioară”.

Probleme pe care le ridică acest caz țineau de:

- Natura tumorii:
- Benignă/malignă
- Secretantă/nesecretantă
- HTA esențială/secundară

În 2002, *National Institutes of Health State-of-the-Science* a elaborat un document cu privire la descoperirea incidentală a unei mase tumorale suprarenale (*Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass Incidentaloma Conference Statement*)^{1,2}. Vom prezenta câteva date din acest document.

Importanța problemei:

- 0,1% din populația generală evaluată prin screening ecografic abdominal prezintă masă tumorală suprarenală
- 3% din populația peste 50 ani prezintă la necropsie o masă tumorală adrenală; (1% sub 30 ani – 7% >70 ani);
- 20% din „incidentalome” prezintă disfuncții hormonale subclinice cu risc de a dezvolta dezordni cardiovasculare/ metabolice^{6,7};
- 1/4000 tumori suprarenale sunt maligne (25% din tumorile >6 cm).

Clasificare^{4,8}

- Benigne:
 - 70% (adenoame non secretante, hemangioame, fibrom, chisturi, lipoame, leiomiom, hematom, schwanom, granuloame etc)
- Sunt în general <3 cm, nesecretante.
- Maligne:
 - Carcinom primar 4%
 - Metastază 0,7% (pulmonar, sân, renal)
- Funcționale: tumori secretante de:
 - Catecolamine (feocromocitom) 4%
 - cortizol (sdr. Cushing) 5-15%
 - mineralocorticoizi (sdr. Conn) 1%
 - hormoni sexuali

Tumorile secretante pot avea expresie clinică sau se pot însoți de disfuncții hormonale subclinice⁷.

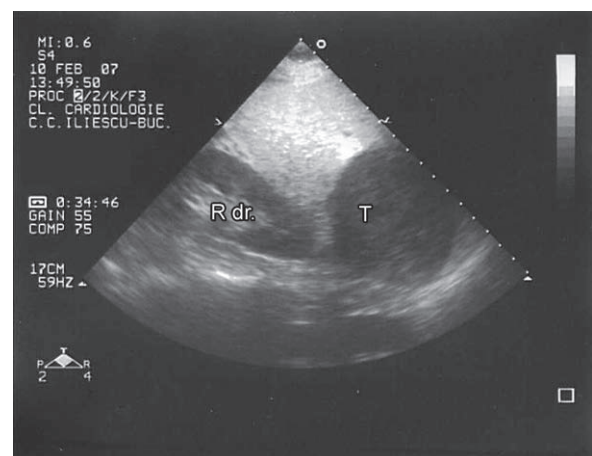
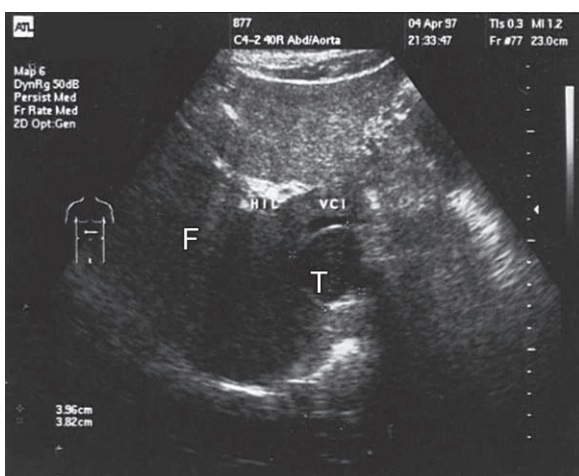


Figura 3. Aspectul ecografic abdominal 1997 (A): formațiune tumorală (T) de 35/38 mm, proiectată la nivelul hilului hepatic; VCI = vena cavă inferioară comprimată în hil hepatic (F = ficat) și 2007 (B): formațiune tumorală situată la pol superior renal drept (R dr. = rinichi drept) 73/67 mm.

- Mase pseudoadrenale (ficat, rinchi, pancreas)

Evaluare hormonală:

- Test de supresie nocturnă la dexametazonă (1 mg)
- Măsurare metanefrine libere plasmatice, catecolamine totale urinare/ metanefrine urinare
- Potasemie serică, aldosteronemie, raport aldosteronemie/activitate reninică plasmatică (la bolnavii hipertensivi)

Evaluare radiologică

- CT
- RM
- Date insuficiente privind utilitatea: scintigrafie cu iodocolesterol/guanidina meta iodo benzil (MIBG), PET

Puncție biopsie cu ac fin la pacienții cu istoric de malignitate, după excluderea feocromocitomului.

Atitudinea terapeutică este dictată de:

1. Dimensiunile tumorii și aspectul CT:

- <4cm, valoare de atenuare <10 UH, nesecretantă - supraveghere medicală
- >6 cm - chirurgical (deschis/ laparoscopic)
- 4-6 cm - nesecretantă - supraveghere medicală

2. Funcționalitate

3. Tumorile secretante, chiar și fără expresie clinică au indicație chirurgicală (FIGURA 4)³.

Revenind la cazul prezentat, diagnosticul diferențial al tumorii suprarenaliene la o pacientă cu HTA și obezitate cuprindea:

- Sindrom Cushing
- Feocromocitom „silențios“ clinic
- Hiperaldosteronism primar
- Carcinom suprarenalian primar
- Metastază
- Tumoră benignă, nesecretantă

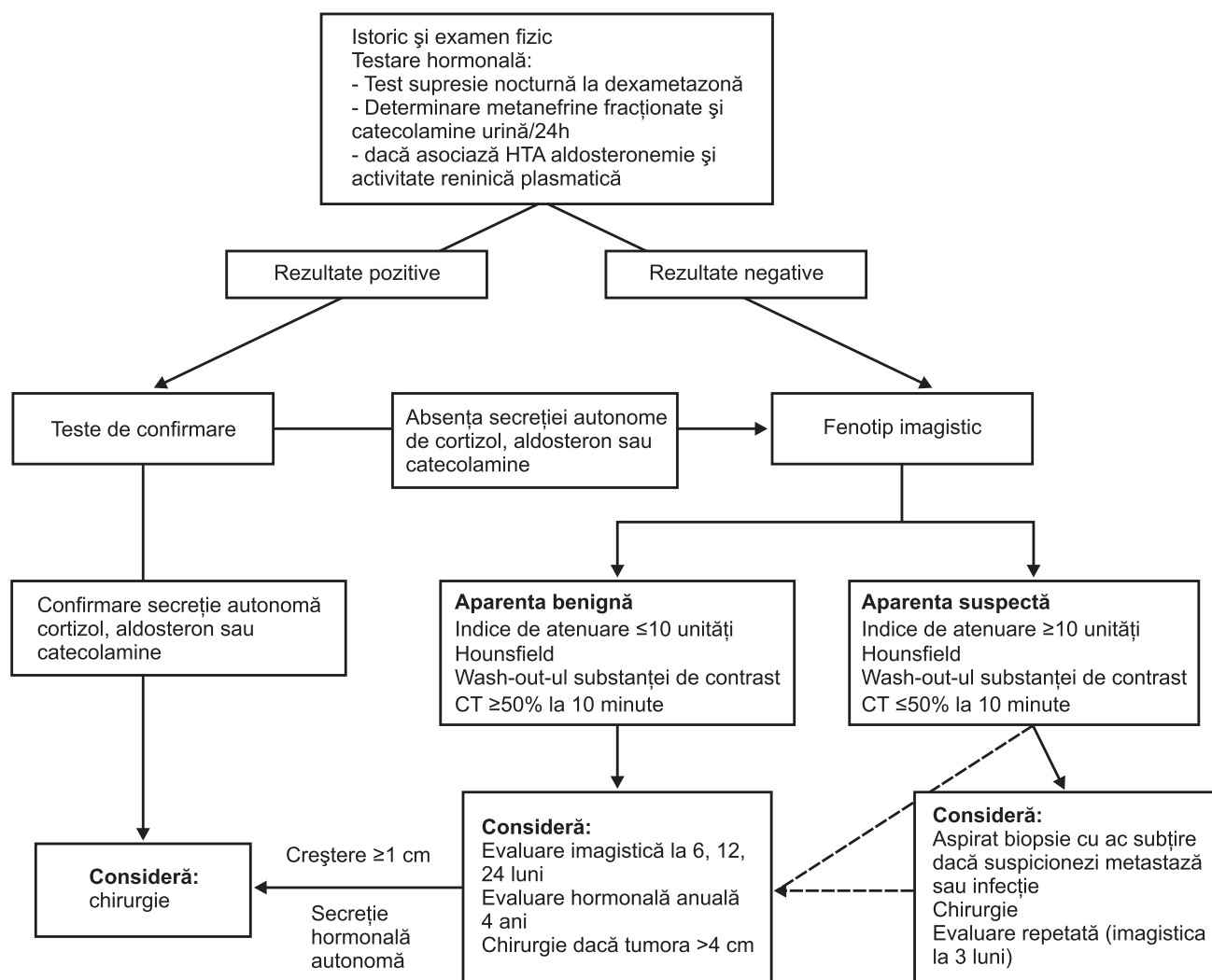


Figura 4. Algoritm pentru evaluarea pacienților cu incidentalom suprarenalian (după W.F. Young: The Incidentally Discovered Adrenal Mass; the New England Journal of Medicine 356; 6 feb 8, 2007).

- Pseudotumoră suprarenală

Conform recomandărilor NIH prezentate mai sus am evaluat bolnava hormonal și imagistic:

Evaluare hormonală

VMA 2,1 mg/urina 24 ore (valori normale 0-7 mg/24h)

Metanefrine urinare 109 μ g/urina 24 ore (valori normale 0-1,2 mg/24h)

Examenul CT abdominal a descris „formațiunea tumorală situată la polul superior renal drept în aria de proiecție a hilului hepatic, cu dimensiunile: 66/73/60 mm. Formațiunea prezintă structura intens neomogenă, îndeosebi în faza tardivă a administrării substanței de contrast iv, central fiind mai multe zone hipodense sugerând necroza. Formațiunea determină compresia venei cave inferioare care este situată în vecinătatea polului anterior. Ambii rinichi morfologic normali, fără lichid de ascită și fără adenopatii subdiafragmatice“ (FIGURA 5).

În prezentarea diagnosticului diferențial, după investigațiile efectuate am considerat următoarele argumente pro și contra:

Sindrom Cushing. Pro: pacientă obeză, hipertensivă, dislipidemică; Contra: tabloul clinic, tabloul bioumoral.

Feocromocitom „ silențios“ clinic. Pro: HTA; Contra: tabloul clinic, tabloul bioumoral: VMA, metanefrine urinare: valori normale.

Hiperaldosteronism primar. Pro: HTA; Contra: Tabloul clinic; bioumoral: potasemie normală.

Carcinom suprarenalian primar. Pro: dimensiuni și aspect CT tumoră; Contra: fără semne de impregnare neoplazică, fără invazie locală, fără efect de masă tumorală, cu evoluție lentă în timp.

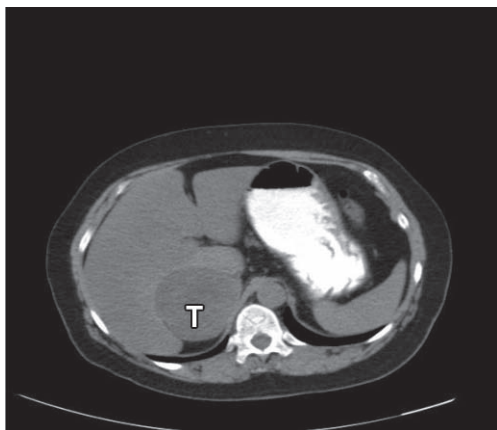


Figura 5. Aspectul CT al tumorii suprarenaliene: formațiunea tumorală (T) situată la polul superior renal drept în aria de proiecție a hilului hepatic, cu dimensiunile: 66/73/60 mm. Formațiunea prezintă structura intens neomogenă.

Metastaza. Absența istoricului de malignitate, evoluție lentă în timp.

Tumora benignă, nesecretantă. Pro: tumora descoperită întâmplător, evoluție lentă, asimptomatică; Contra: dimensiuni mari, caracterele imagistice.

Ținând cont de dimensiunile mari ale tumorii și aspectul ecografic și CT, consultul interdisciplinar chirurgie/cardiologie stabilește indicația de *intervenție chirurgicală deschisă*. Premergator intervenției s-a efectuat *examen arteriografic de trunchi celiac, artere renale și mezenterice* pentru a evidenția vascularizația tumorală. Aspectul arterelor menționate a fost normal (FIGURA 6).

Intervenția chirurgicală a decurs fără incidente, evoluția intra- și post-operatorie fiind foarte bună. La deschiderea cavității retroperitoneale s-a evidențiat glanda suprarenală transformată tumorală G = 220 g, diametrul 7 cm, prezentând o arie nodulară alb-cenusie, dispusă paraadrenal cu zone chistice pe suprafața de secțiune (FIGURA 7).

Examenul microscopic al formațiunii tumorale a evidențiat proliferare tumorală mezenchimală cu celule fuziforme, cu nuclei fuziformi, ovalari, dispuși în palisada normocromi. Diagnostic histopatologic: **Schwannom paraadrenal (tip Antoni A)**.

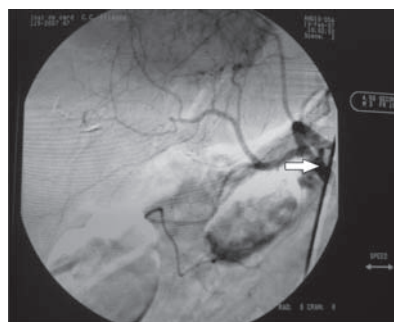


Figura 6A. Examenul angiografic: trunchiul celiac (săgeata).

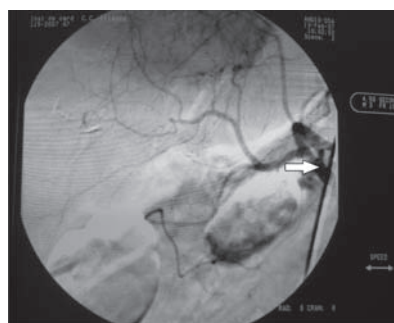


Figura 6B. Examenul angiografic: artera renală dreaptă (săgeata) aspect normal.

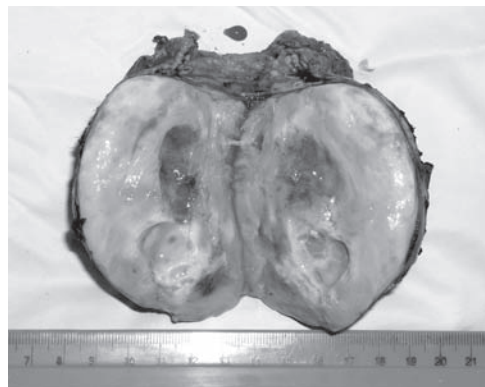
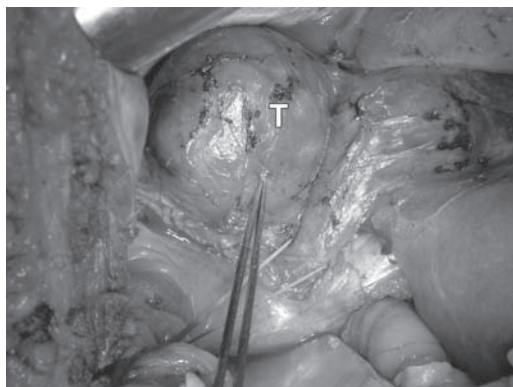


Figura 7. Aspect intraoperator al formațiunii tumorale suprarenale: A. glanda suprarenală transformată tumoral (T); B. secțiune prezentând zone chistice.

Schwanomul⁵ este o tumoră solidă, cel mai frecvent benignă, derivată din celula Schwann. Afectează adulții, de 2 ori mai frecvent femeile. Se localizează predominant la nivel cranian (8% din totalul tumorilor intracraniene, cel mai frecvent afectând nervul acustico-vestibular, trigemen). Nu determină durere, simptomele fiind rezultatul efectului de masă. Schwanomul retroperitoneal, este extrem de rar (0,5-1% din totalul tumorilor retroperitoneale, iar cel cu punct de plecare adrenal <0,1%). Diagnosticul este exclusiv histopatologic, clasificarea în tipurile Antoni A și B fiind determinată de aspectul anatomicopatologic, fără a influența evoluția și prognosticul. Tratamentul este chirurgical. Prognosticul este foarte bun, extrem de rar recidivează.

CONCLUZII

Diagnostic final: HTA esențială, moderată, risc adițional înalt. Hipertrigliceridemie. Obezitate. Schwanom retroperitoneal, cu punct de plecare suprarenala dreaptă, extirpat chirurgical.

Tratamentul, evoluția și prognosticul sunt în relație cu factorii de risc prezentați (HTA, dislipidemie, obezitate).

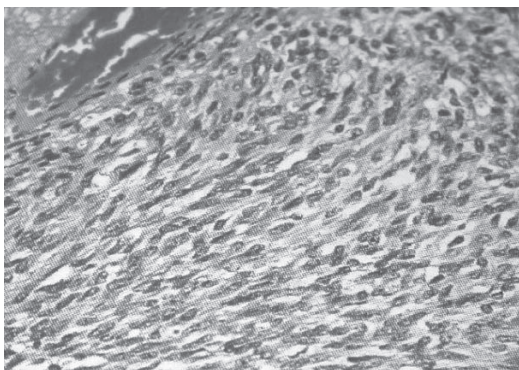


Figura 8. Aspectul microscopic al formațiunii tumorale: proliferare tumorală mezenchimală cu celule fuziforme, cu nuclee fuziforme, ovalari, dispuși în palisada normocromi: Schwanom paraadrenal tip Antoni A.

Particularități

Localizarea suprarenaliană extrem de rară a schwanomului.

Tumora de dimensiuni mari (7 cm, 220 g) ce determină compresie asimptomatică de VCI.

Asocierea întâmplătoare a HTA la o bolnavă cu tumoră suprarenaliană.

BIBLIOGRAFIE

1. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement February 4-6, 2002: Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma).
2. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consensus Statement Online 2002, 4-6;19(2):1-23.
3. W.F. Young: The Incidentally Discovered Adrenal Mass; the New England Journal of Medicine 2007; 356:6.
4. B. Bülow; B. Åhrén Adrenal incidentaloma – experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study Journal of Internal Medicine, 2002; 252:239-246(8).
5. S. Khan, D Backshi Retroperitoneal Schwannoma- case Presentation, aug 2004.
6. A. Arnaldi, S. Masini Adrenal Incidentaloma, Brazilian Journal of Medical Research 2000; 33: 1177-1189.
7. Massimo Terzolo, Anna Pia Adrenal Incidentaloma: A New Cause of the Metabolic Syndrome? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002; 83:998-1003.
8. Birgitta Bülow, Svante Jansson Adrenal incidentaloma – follow-up results from a Swedish prospective study European Journal of Endocrinology, 2006;154(3):419-423.

PREZENTĂRI DE CAZURI

Coarctare – kinking de aortă istmică: particularități clinice și diagnostice

Ion Socoteanu*, Caius G. Streian*, Ana Lascu**

**Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, Clinica Chirurgie Cardiovasculară, Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara*

***Clinica de Chirurgie Cardiovasculară, Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara*

Rezumat: Lucrarea prezintă un caz cu o simptomatologie clinică cardiacă atipică și modestă, la care se pune diagnosticul ETT de coarctare de aortă și bicuspidie cu insuficiență aortică gr. II – III și care este îndrumat spre operație. Neavând susținerea suficientă a indicației operatorii, se practică tomografie computerizată multislice (MSCT) care confirmă coarctarea de aortă (diafragm istmic stenozant peste 25- 30%), dar evidențiază în plus kinking de aortă istmică. Operația și evoluția postoperatorie au fost normale. Cazul clinic prezentat ilustrează posibilitatea unei noi metode de diagnostic (MSCT) în elucidarea unor cazuri atipice.

Cuvinte cheie: coarctare aortică atipică, kinking aortă istmică, tomografie computerizată multislice (MSCT).

Abstract: The present paper presents a patient with atypical and modest clinical cardiac symptomatology, diagnosed by ETT with aortic coarctation and aortic valve bicuspidy with II-III degree aortic insufficiency, the patient being consent to surgery. Missing some elements for surgical indication, a computerized multislice tomography (MSCT) has been done, which confirmed the aortic coarctation (stenotic isthmic diaphragm – over 25-30%) and also shows kinking of the isthmic aorta. The surgical procedure and the postoperative course were normal. This clinical case shows the possibility of a new method of diagnosis (MSCT) to elucidate atypical cases.

Key words: coarctation, kinking of isthmic aorta, computerized multislice tomography (MSCT).

INTRODUCERE

Coarctarea de aortă este adesea diagnosticată tardiv cel puțin pentru trei motive: (1) ignorarea sau falsa interpretare a semnelor clinice caracteristice: TA crescută, puls femural absent sau slab, pulsații anormale intercostale etc. (2) tablou clinic dominant de o altă entitate cardiacă congenitală sau dobândită care pot eclipsa coarctarea de aortă; (3) simptomatologie principal atipică, pe care-l ilustrează următorul caz¹⁻³.

SCOPUL LUCRĂRII

Obiectivul acestei prezentări de caz este evidențierea particularităților clinico-evolutive și diagnostice într-un caz de coarctare a istmului aortic, asociată cu kinking și bicuspidie aortică.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta MR, sex feminin, 28 ani, cu o sarcină și naștere naturală la termen în antecedente, diagnosticată recent

Echo transtoracic cu coarctare de aortă și bicuspidie de aortă cu insuficiență aortică (II-III), pentru o simptomatologie clinică modestă, este trimisă pentru corecție chirurgicală.

La examenul clinic: tensiunea arterială normală, fără pulsații intercostale în expir, puls prezent la femurală dar mai slab ca la membrele superioare, ușoară asimetrie de puls la membrele superioare (pe partea dreaptă mai amplu față de stânga), TA membru sup. dr. = 110/70 mmHg; TA membru sup. stg. = 100/60 mmHg; TA membru pelvin dr. = 95/60 mmHg; TA membru pelvin stg. = 100/65 mmHg.

Examenul radiologic: normal cardiac și fără eroziuni costale. ECG normal.

ECHO cardiac transtoracic: Ao asc = 3,01 cm; AS = 5,6 cm; Deschiderea valvelor aortice 1,8 cm; SIV = 1,08 cm; DTD = 4,99 cm. DTS = 3,06 cm. PPVS = 1,1 cm. FS = 38%; FE = 68%. Apical 2 camere: Flux mitral: E = 1,8 m/s, Flux aortic: $V_{max} = 1,0$ m/s, Bicuspidie aortică. Regurgitare aortică gradul II/III. Coarctarea aortei descendente după emergența arterei subclavii stângi cu $P_{max} = 42$ mmHg, fără existența altor zone de stenoză, distal de acest obstacol. Pacienta refuză ecografia transesofagiană.

Adresă de contact:

Prof. Dr. Ion Socoteanu, Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara, Str. Gh. Adam 35, Timișoara, România. Tel.: 0256/20.73.55

Diagnosticul fiind incert (coarctația de aortă afirmată cert ecografic, dar cu TA normală, fără asimetrie de puls semnificativă, fără eroziuni costale) și susținerea indicației chirurgicale insuficientă, se apelează la MSCT care pune în evidență: diafragm istmic stenozant 50% și kinking de aortă istmică, fără circulație colaterală (FIGURILE 1, 2 și 3).

Având confirmate cele două leziuni (coarctația de aortă + kinking de aortă) și suportul explicativ al simptomatologiei atipice, se intervine chirurgical (aortoplastie istmică cu petic de pericard autolog fixat în glutealdehidă), evoluția postoperatorie fiind favorabilă⁴. Rămân în observație bicuspidia de aortă și evoluția insuficienței aortice.

Cazul ilustrează utilitatea unei metode actuale de diagnostic în cazuri atipice de coarctație de aortă și prin aspectul imaginilor poate susține ipoteza implicației ductului – ligamentului arterial în patogenia coarctației de aortă^{5,6}.

DISCUȚII

Coarctația de aortă (incidență 6-8% din malformațiile cardiace congenitale) este frecvent asociată cu bicuspidie de aortă (cu sau fără regurgitație), dar foarte rar cu pseudocoarctație aortică tip kinking de aortă istmică^{7,8}.

La acest caz intră în discuție discrepanța dintre simptomatologia clinică, destul de ștearsă (puls filiform femural bilateral) și evoluția clinică prezentă în cazul unei coarctații de aortă. Echografia ne oferă o imagine de ansamblu legată de leziune și repercursiunile asupra cordului, însă imagistica tridimensională din tomografia computerizată multislice oferă informații suplimentare asemănătoare celor obținute „*in vivo*” ușurând



Figura 1. Tomografia computerizată multislice cu reconstrucție tridimensională – vedere antero-laterală.



Figura 2. Tomografia computerizată multislice cu reconstrucție tridimensională – vedere posterioară.

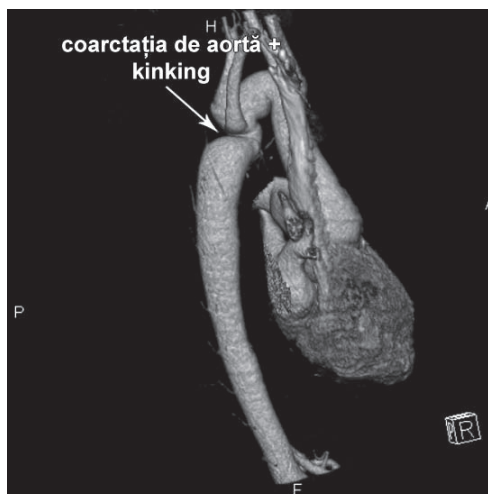


Figura 3. Tomografia computerizată multislice cu reconstrucție tridimensională. Vedere oblic – posterioară dreaptă.

abordarea chirurgicală ulterioară și asigurând o evoluție favorabilă postoperatorie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Barratt-Boyes Kirklin, Cardiac Surgery, Third Ed., 2003, Ed. Churchill-Livingstone, p 1315-1376.
2. Socoteanu I., Chirurgie Cardiacă – Note de curs, 2005, p 52-56.
3. Varma C, McLaughlin PR, Hermiller JB, Tavel ME: Coarctation of the aorta in an adult: problems of diagnosis and management. Chest 2003; 123(5): 1749-52.
4. Vosschulte K. Surgical correction of coarctation of the aorta by an „isthmusplastic” operation. Thorax 1961;16:338-45.
5. Von Schulthess GK, Higashino SM, Higgins SS, et al: Coarctation of the aorta: MR imaging. Radiology 1986; 158(2): 469-74.
6. Konen E, Merchant N, Provost Y, et al: Coarctation of the aorta before and after correction: the role of cardiovascular MRI. AJR Am J Roentgenol 2004; 182(5): 1333-9.
7. Marziarz D, Koutlas T. et al., Coarctation of the Aorta and Interrupted Aortic Arch: Surgical Perspective, 2003, Article eMedicine.
8. Yamada M, Horigome H, Ishil S: Pseudocoarctation of the aorta coexistent with coarctation. Eur J Pediatr 1996;155:993.
9. Apetrei E., Cazuri comentate și ilustrate de cardiologie, 2003, p 63-70, 99-104.

ACTUALITĂȚI ÎN CARDIOLOGIE**Actualități în cardiologie****Studiul COURAGE**

Studiul COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) a fost publicat în luna martie a acestui an și a stârnit vii controverse în lumea medicală. Studiul s-a adresat următoarei probleme: pacienții cu angină stabilă, cu stenoză semnificativă la nivelul cel puțin a unei artere coronare epicardice și ischemie demonstrabilă, care sunt tratați medical maximal, au un beneficiu în ceea ce privește decesul și infarctul miocardic non-fatal (end point primar), atunci când se practică și angioplastia percutană? Dacă în ceea ce privește sindroamele coronariene acute răspunsul demonstrat în numeroase studii este clar în favoarea PCI, la pacienții cu angină stabilă eficacitatea PCI în ceea ce privește supraviețuirea și prevenția infarctului de miocard nu au fost până acum demonstrate prin studii care să cuprindă un număr mare de pacienți. Studiul COURAGE, desfășurat în 50 de centre din SUA și Canada între 1999 și 2004, a înrolat 2287 de pacienți cu boală coronariană semnificativă și ischemie demonstrate obiectiv.

Criterii de includere au fost: pacienți cu angină stabilă (inclusiv clasa IV CCS stabilizată medicamentos), cu stenoză proximală de peste 70% la nivelul a cel puțin o arteră coronară epicardică și evidențe obiective de ischemie (modificări substanțiale ale segmentului ST sau undei T pe ECG de repaus sau ischemie inductibilă la teste de provocare) sau stenoză de peste 80% și angină clasică, fără teste de provocare. Criterii de excludere au constat în angină clasa IV, test de stress intens pozitiv (modificări importante de segment ST sau răspuns hipotensiv în treapta 1), insuficiență cardiacă refractară și șoc cardiogen, fracție de ejecție sub 30%, revascularizare în precedentele 6 luni și anatomie a arterei coronare care nu permite PCI.

Pacienții au fost randomizați pentru tratament medical maximal ca singură atitudine terapeutică sau tratament medical maximal plus PCI. Cele două grupuri au fost compatibile ca nivel al anginei, prevalență a diabetului, istoric de infarct miocardic, istoric de revascularizare, număr de artere coronare interesate. Toți pacienții au primit antiagregante (aspirina în doză de 81-325 mg/zi sau clopidogrel 75 mg/zi în caz de into-

leranță la aspirină), iar cei la care s-a practicat PCI au primit dublă antiagregare. Terapia antiischemică a mai cuprins metoprolol, amlodipina și isosorbid mononitrat, alături de lisinopril sau losartan pentru prevenție secundară. Țintele de colesterol au fost-LDL 60-85 mg/dl, HDL peste 40 mg/dl și trigliceride sub 150 mg/dl, folosindu-se simvastatina în asociere cu ezetimibe, precum și niacin sau fibrati.

În ceea ce privește end-point-ul primar (un compozit de deces de orice cauză și infarct miocardic non-fatal), rezultatele au fost similare din punct de vedere statistic, chiar cu un ușor trend în favoarea strategiei medicale (19,0% în grupul randomizat pentru PCI și 18,5% în grupul randomizat pentru tratament medical -95% CI, $p = 0,62$).

Ca și end-point secundar s-a urmărit un compozit cuprinzând decesul, infarct miocardic non-fatal și stroke, cu rezultate de asemenea similare între cele două grupuri (20,0% PCI, 19,5% tratament medical (HR = 1,05, 95% CI, 0,87-1,27; $p = 0,62$). Pentru spitalizare datorată sindroamelor coronariene acute, ratele au fost de 12,4% - PCI și 11,8% - tratament medical (HR = 1,07; 95% CI, 0,84-1,37, $p = 0,56$), iar pentru infarctul non fatal 13,2%, respectiv 12,3%. Ameliorarea simptomatologiei a fost semnificativă în ambele brațe ale studiului, cu o diferență în favoarea brațului cu PCI ce a atins semnificația statistică (74% vs 72%, $p = 0,35\%$). Rezultatele studiului au arătat deci că PCI adăugat la terapia medicală maximală în cazul pacienților cu angină cronică, fără criterii de severitate, nu a redus end-point-ul primar compozit de deces și infarct non-fatal, chiar dacă grupul studiat prezenta comorbidități importante, ischemie evidentiabilă obiectiv și afectare coronariană extensivă demonstrate angiografic. (William E. Boden, MD, Robert A. O'Rourke, MD, Koon K. Teo, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16) (RT).

Dificultăți de diagnostic și de tratament la pacienții ce asociază BPCO și ICC.

Bronhopneumopatia cronic obstructivă (BPCO) și insuficiența cardiacă cronică (ICC) sunt două afecțiuni frecvent întâlnite în practica medicală (14 milioane de

americani sunt diagnosticați cu BPCO și 5 milioane sunt diagnosticați cu ICC).

Prevalența BPCO la pacienții cu ICC este de 20-30%, iar riscul de a dezvolta ICC la pacienții cu BPCO este de 4,5 ori mai mare comparativ cu persoanele de aceeași vârstă, dar fără BPCO.

Impactul BPCO asupra diagnosticului ICC este extrem de important, uneori inducând dificultăți de diagnostic și de tratament. Astfel, pacienții fără antecedente de boli respiratorii, care se prezintă la spital pentru dispnee în timpul efortului sunt investigați imagistic cardiac, non-invaziv, stabilindu-se diagnosticul de IC (cu disfuncție de VS demonstrată). În schimb, un pacient cu BPCO care acuză dispnee de efort este uneori neinvestigat imagistic cardiac, disfuncția de VS rămânând nedetectată, iar dispneea este atribuită afecțiunii respiratorii.

BPCO – factor de risc cardiovascular

Pacienții cu BPCO sunt la risc înalt de morbiditate și mortalitate cardiovasculară. Un studiu prospectiv efectuat pe un lot mare de pacienți (7058 bărbați și 8535 femei) a dovedit că FEV_1 (la o valoare de sub 73% din valoarea prezisă) este un predictor al mortalității cardiovasculare la fel de bun ca și valoarea colesterolului seric. (*BMJ* 1996; 313:711-5)

De asemenea, în cazul pacienților cu BPCO sever există evidențe clare de sindrom biologic inflamator: PCR fiind de 2,18-2,74 ori mai mare decât normal, ceea ce sugerează rolul crescut în patogeneza aterosclerozei la pacienții cu BPCO și în apariția cardiopatiei ischemice. (*Circulation* 2003;107:1514-15)

Demascarea ICC în timpul episoadelor de exacerbare a BPCO

Eficacitatea diagnostică a determinării nivelului plasmatic al peptidului natriuretic tip B (BNP) la un pacient cu dispnee este acum bine cunoscută. Astfel, o valoare a BNP plasmatic mai mare de 500 pg/ml la un pacient dispneic, cunoscut cu BPCO, atrage atenția asupra unei decompensări cardiace (ICC). Un BNP >500 pg/ml nu poate preciza cauza deteriorării clinice ca fiind cea cardiacă sau respiratorie, însă indică necesitatea inițierii sau adaptării terapiei pacienților cu BPCO pentru ICC.

La polul opus, un nivel al BNP plasmatic mai mic de 100 pg/ml reprezintă un argument contra decompensării cardiace (ICC) drept cauză a deteriorării clinice a pacientului.

Un nivel al BNP între 100-500 pg/ml orientează către o insuficiență cardiacă dreaptă și/sau o insuficiență ventriculară stângă moderată, impunând inițierea terapiei

cu IECA (Inhibitor de Enzima de Conversie a Angiotensinei) și diuretice de ansă (funcție de severitatea simptomatologiei).

În concluzie însă, indiferent de valoarea plasmatică a BNP-ului, investigația imagistică cardiacă, non-invazivă, este necesară pentru a pune în evidență și a cuantifica disfuncția ventriculară.

Diagnosticarea ICC la pacienții cu BPCO stabil

Ținând cont de faptul că aproximativ 20-25% din pacienții nespitalizați cu BPCO stabil și ICC au nivele ale BNP-ului plasmatic mai mici de 100 pg/ml, evaluarea imagistică cardiacă se impune cu prioritate. Ecocardiografia este principala modalitate imagistică non invazivă de detectare a disfuncției cardiace. În condițiile în care fereastra acustică este inadecvată vizualizării structurilor cardiace, se recomandă utilizarea ventriculografiei radionuclidice.

Rolul explorării imagistice cardiace nu este doar acela de evidențiere a disfuncției cardiace ci și de ghidare a terapiei. Astfel, dacă aspectul cardiac – explorat imagistic – este normal, atunci nu se impune inițierea unei scheme terapeutice. Dacă însă, FEVS (fracția de ejeție a ventriculului stâng) este mai mică de 40% sau dacă FEVS este mai mare de 40%, dar asociază creșterea masei VS sau anomalie (dilatate) de AS se începe tratamentul caracteristic pentru ICC.

Alterarea musculaturii scheletice la pacienții cu BPCO și ICC

Pacienții la care coexistă cele două afecțiuni (BPCO și ICC) prezintă o alterare a masei musculare, cauzată de următorii factori: scăderea forței musculare, scăderea masei musculare cu reducerea ariei de secțiune, creșterea activității enzimelor de glicoliză și scăderea activității enzimelor de oxidare. Toate acestea determină atrofia musculaturii scheletale cu implicații clinice și terapeutice majore. Fatigabilitatea musculară din timpul efortului determină întreruperea acestuia, deși nu a fost epuizată rezerva cardiacă sau respiratorie.

Mecanismul producerii atrofiei scheletale este acela al dezechilibrului balanței între: sinteza și degradarea proteinelor în favoarea accelerării degradării prin creșterea nivelului circulatorii ale citokinelor proinflamatorii și a stressului oxidativ.

Opțiuni terapeutice

Inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA) au fost utilizați în tratamentul ICC de peste 2 decenii (SOLVD-ENALAPRIL, 1986). Studii mai noi arată că IECA previn cașexia și atrofia musculară (crescând forța mușchilor respiratori) la pacienții cu ICC (Angiotensina II scade nivelul IGF-1, necesar pentru

menținerea balanței proteice) - *Coirault*, 2001. IECA scad riscul cardiovascular și previn injuria pulmonară prin modularea activității SRAA (sistemul renină angiotensină aldosteron) la pacienți cu BPOC. Dintr-un alt studiu (*Mancini*, 2005) este de reținut faptul că administrarea IECA la pacienții cu BPOC nu crește rata apariției efectelor adverse (tuse, bronhospasm), ea fiind similară cu cea a populației generale (5-10%). Deci, apariția tusei la pacienții cu BPOC poate demasca o ICC nedagnosticată (2002-Packard).

Blocanții de receptori de angiotensină II (ARB) scad riscul cardiovascular și previn injuria pulmonară printr-o manieră similară IECA (Angiotensina II fiind mediatorul direct al leziunii pulmonare). Totuși, studiile efectuate pe pacienții cu BPOC fără boli cardiovasculare sau cu HTP au eșuat să arate un beneficiu net al administrării ARB (LOSARTAN nu crește capacitatea de efort sau scorul de dispnee - *Morrell*, 2005).

Statinele au numeroase efecte pleiotrope: hipolipemiant, antiinflamator, antioxidant, antiapoptotic, antiviral (VHC). Efectul lor protector cardiopulmonar a fost demonstrat prin modele experimentale și studii clinice. Experimental, după administrarea de simvastatină unor șoareci cu leziuni pulmonare induse de fumul de țigară, examenul anatomopatologic a arătat diminuarea leziunilor de tip emfizem, inflamație și HTP - *Lee*, 2005. Studii clinice efectuate pe pacienți cu ICC (CMD - cardiomiopatie dilatativă) care au primit simvastatină arată creșterea fracției de ejeție (FE) și ameliorarea statusului funcțional.

În 2006 *Mancini* demonstrează efectul protector cardiopulmonar al tuturor acestor medicamente prin administrarea lor la vârstnici cu BPOC și BCI (boala cardiacă ischemică) în monoterapie respectiv terapie combinată obținând scăderea ratei de spitalizare. Din păcate, designul studiului nu permite extrapolarea rezultatelor la pacienții cu BPOC și ICC (<4% din pacienții înrolați în studiu aveau ICC).

Betablocantele (BB) sunt subutilizate în terapia pacienților ce asociază ICC și BPCO forma moderat-severă, din teama de a nu precipita o decompensare respiratorie, deși există date care atestă siguranța utilizării lor la acești pacienți. BB au un efect dual asupra hiperreactivității bronșice (HRB) - definită ca scăderea VEMS cu >20% după inhalarea de metacolină - pe termen scurt, cresc HRB, iar pe termen lung, o scad. Scăderea HRB se explică prin creșterea densității R β (fenomen de up-regulation), inclusiv R β 2, cu stimularea activității adenilatciclazei și creșterea AMPc ceea ce determină bronhodilatație. De aceea, deteriorarea respiratorie ușoară (simptomatică sau evaluată spirometric prin

scăderea VEMS) nu necesită întreruperea BB, ci doar menținerea sub observație medicală a pacientului. În schimb, persistența sau agravarea simptomatologiei respiratorii impune întreruperea terapiei cu BB.

Dintre BB, cele mai utilizate sunt cele cardioselective (B $_1$ B) - bisoprolol, metoprolol - indicate în BPOC cu sau fără obstrucție respiratorie reversibilă. α , β blocantele - carvedilol, labetalol sunt indicate doar în BPOC fără obstrucție respiratorie reversibilă. B $_1$ B se leagă la R β $_1$ cu afinitate de 20 ori mai mare decât la R β $_2$, ceea ce explică riscul lor extrem de mic de a induce bronhospasm. Totuși, selectivitatea R β poate varia din mai multe cauze: localizarea receptorilor (β $_1$ în glande submucoase, pereți alveolari și β $_2$ în fibrele musculare netede din pereții bronșici), polimorfismele structurale ale receptorilor β , doza de BB (la doze foarte mari, B $_1$ B se leagă și la R β $_2$), expunerea concomitentă la β 2-agoniști (scade afinitatea de legare R β , ceea ce explică toleranța la BB a pacienților cu BPOC care utilizează de rutină β 2 agonisți pe cale inhalatorie). Asocierea la terapia betablocantă a β 2 agonistilor (administrați pe cale inhalatorie) determină efecte adverse cardiovasculare, cu riscul decompensării cardiace. Studiile clinice vor arăta dacă aceste efecte adverse ar putea fi combătute prin asocierea cu BB neselective.

BB cardioselective nu deteriorează semnificativ simptomatologia, respectiv valoarea VEMS - evaluată spirometric, pentru că ele nu influențează R β $_2$, ceea ce permite acțiunea bronhodilatatoare a β 2-agoniștilor. Studiile clinice efectuate cu bisoprolol, în doza de 20 mg/zi la pacienții care asociază BPOC și AP (angina pectorală) nu au evidențiat prezența simptomelor respiratorii. Același rezultat s-a obținut în cazul administrării de metoprolol (100 mg/zi) la pacienții cu BPOC și BCI (3 luni, 50 pacienți).

În ceea ce privește terapia cu BB neselective, acestea se pot administra la pacienții cu BPOC, fără obstrucție respiratorie reversibilă, dar siguranța administrării lor nu s-a stabilit încă. În plus, beta blocantele neselective nu permit acțiunea bronhodilatatoare a β 2-agoniștilor. Studii efectuate cu carvedilol au arătat o rată scăzută de apariție a efectelor adverse respiratorii la pacienții care asociază BPOC cu ICC și AB (astm bronșic) - 3 luni, 89 pacienți: 13 intoleranțe (etiologie nespecificată) - *Kotlyar*, 2004; 24 luni, 31 pacienți: 1 intoleranță (exacerbarea BPOC) - *Krum*, 2000. Deși unele studii arată că BB neselective pot induce bronhospasm, terapia cu betablocante neselective nu afectează rata spitalizării, de aceea ghidurile curente din HFSA (*Heart Failure Society of America*) recomandă administrarea BB la toți

pacienții cu BPOC, cu excepția celor aflați în episoade de exacerbare acută.

Peptidele eliberatoare de GH influențează axa hipotalamo-hipofizaro-IGF1, menținând balanța sinteză-degradare proteică. Un reprezentant al acestora este Ghrelinul, care s-a demonstrat că evită cașexia cardiacă (3 săptămâni, administrat pacienților cu ICC și BPOC, ameliorează statusul funcțional și scade atrofia musculară - Nagaya, 2006).

În concluzie, din arsenalul terapeutic al pacienților cu BPOC și ICC trebuie să alegem medicamente cu efecte dovedite protectoare cardiopulmonare: IECA și ARB - pentru efectul de modulare a activității SRAA, statinele - pentru efectul antiinflamator, BB - pentru efectul de creștere al FE și de scădere al HRB pe termen lung, cu excepția episoadelor de exacerbare BPOC și peptidele eliberatoare de GH - pentru efectul de ameliorare a statusului funcțional și de prevenire a cașexiei. (Thierry H. Le Jemtel, MD, Margherita Padeletti, MD, Sanja Jelic, MD, New Orleans, Louisiana; and New York, New York Journal of the American College of Cardiology, 2007; 49: 2) (AV, IB).

Efectele determinării troponinelor în tendințele evenimentelor bolii coronariene (studiul FINAMI)

Monitorizarea tendințelor în evenimentele bolii coronariene este de maximă importanță pentru evaluarea consecințelor bolii pentru comunitate și pentru aprecierea eforturilor prevenției primare și secundare, ca și a impactului schimbării algoritmului de tratament în evenimentele coronariene acute. Adoptarea biomarkerilor noi și mai sensibili pentru injuria miocardică precum troponinele, în ultima jumătate a anilor 1990, aduce provocări în monitorizarea eficientă. Se știe că, datorită mării lor sensibilități, troponinele detectează infarctele miocardice care nu pot fi detectate cu markerii enzimatici ai injuriei miocardice. Cum troponinele sunt de asemenea mai specifice decât markerii enzimatici, o proporție din evenimentele diagnosticate cu enzime ca infarctul miocardic acut (IMA) se dovedesc a fi fals pozitive când se folosesc troponinele. Efectul net al acestor schimbări în tendința incidenței și fatalității evenimentelor nu este cunoscut.

Studiul prezent analizează tendințele în mortalitatea prin boala coronariană, incidența primului eveniment

coronarian, și caz-fatalitatea în populația din 4 arii geografice din Finlanda pe o perioadă de 10 ani între 1993-2002. Un scop important a fost să se corecteze tendința incidenței și caz-fatalității estimate cu efectul troponinelor pentru a vedea dacă au fost omise schimbări importante de către adoptarea troponinelor de-a lungul ultimei jumătăți a perioadei studiului. Alt important scop a fost să se compare tendințele evenimentelor printre vârstnici cu acelea ale persoanelor între 35-74 ani pentru a vedea cum evoluția favorabilă din ultimii ani s-a extins și asupra grupelor de vârstă mai avansată. Ca și metoda FINAMI este un registru populațional de IMA care operează în 4 zone geografice din Finlanda în perioada 1993-2002. Și-a propus să evalueze toate evenimentele suspecte de a fi un infarct miocardic acut sau deces coronarian la rezidenții permanenți din zonele monitorizate. Raportul dintre numerele de IMA diagnosticate cu markeri enzimatici și numărul de IMA diagnosticate cu troponine a fost folosit ca și coeficient de corecție. S-au înregistrat 14.782 evenimente coronariene în timpul perioadei studiate. Avantajul studiului este că s-a bazat pe o populație numeroasă care acoperă toate evenimentele de IMA din populația regiunilor monitorizate indiferent de vârsta pacienților. Mai mult, s-a bazat în evaluarea efectului troponinelor cardiace pe mai mult de 4.000 de IMA, cu determinarea simultană a troponinelor cardiace și enzimelor clasice.

În concluzie, tendințele de scădere a incidenței și ratei de atac (suma primului și a evenimentelor recurente de IMA) a evenimentelor de IMA în Finlanda în perioada 1993-2002 au fost parțial ecranate de efectul troponinelor, în special la femei. Declin considerabil s-a observat la fatalitatea la 28 zile la pacienții spitalizați. Scăderea incidenței, ratei de atac și fatalității au contribuit împreună la declinul considerabil al mortalității coronariene, care s-a extins la grupele de vârstă înaintată la bărbați. (Veikko Salomaa et al., *The effect of correcting for troponins on trends in coronary heart disease events in Finland during 1993-2002: the FINAMI study*; Eur. Heart Journal. 2006;27:2394-2399) (DF).

Rubrică întocmită de: **Răzvan Ticulescu (RT), Aurora Vlădaia (AV), Irina Bălăceanu (IB), Dilara Filimon (DF).**

IMAGINI ÎN CARDIOLOGIE

Cauză rară de trombembolism pulmonar

Bogdan A. Popescu, Radu Ciudin, Denisa Muraru, Carmen Ginghină
Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu“

O pacientă de 76 ani s-a internat pentru dispnee de repaus, fatigabilitate și dureri toracice nespecifice. Asocia multipli factori de risc aterosclerotic: vârstnică, obeză, dislipidemică, hipertensivă, diabetică. Cu 5 săptămâni anterior internării i se implantase un cardiostimulator permanent tip VVI pentru boală de nod sinusal simptomatică (sincope), iar coronarografia efectuată în contextul durerilor toracice atipice și al factorilor de risc menționați evidențiasă coronare epicardice normale.

La examenul fizic pacienta era afebrilă, tahipneică, fără raluri pulmonare. Electrocardiograma a evidențiat ritm de cardiostimulare eficient, având aspect similar cu înregistrările anterioare. Probele biologice au decelat un control suboptimal al valorilor glicemice sub tratament hipoglicemiant oral, hiperuricemie și hipercolesterolemie, fără sindrom inflamator sau leucocitoză.

Ecocardiografia transtoracică a arătat dilatarea cavităților drepte, regurgitare tricuspidiană severă, o presiune sistolică arterială pulmonară de 60 mmHg și funcție ventriculară stângă globală în limite normale (fracție de ejecție a ventriculului stâng de 65%). La nivelul atrului drept s-a decelat o formațiune lobulată hipermobilă, de aproximativ 2,5 cm lungime, atașată de sonda de cardiostimulare (FIGURA 1). Ecocardiografia transesofagiană a confirmat existența și localizarea formațiunii mobile (FIGURA 2). Formațiunea ajungea până în imediata vecinătate a valvei tricuspide, care nu avea modificări morfologice. Vena cavă inferioară, restul cavităților cardiace, trunchiul și ramurile arterei pulmonare erau libere.

Aspectul și localizarea formațiunii pledau pentru un tromb sau o vegetație atașată de sonda de cardiostimulare. Nivelul D-dimerilor era crescut (725 mg/dl), iar la scintigrafia pulmonară s-au decelat multiple defecte de perfuzie segmentară la nivelul plămânului drept, înalt sugestive pentru tromboembolism pulmonar. Absența

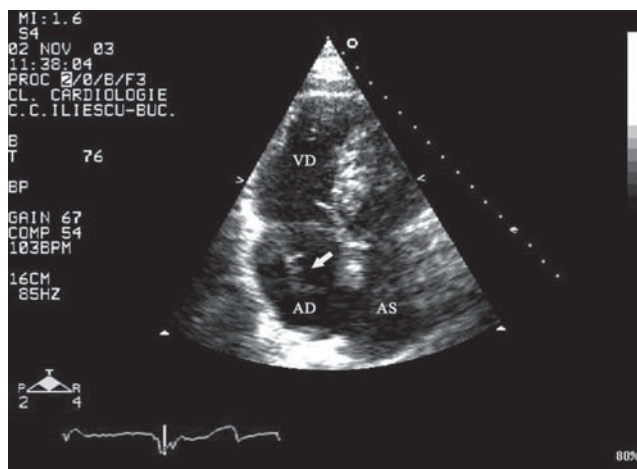


Figura 1. Ecocardiografie transtoracică. Din incidența apical 4 camere se observă dilatarea cavităților drepte. La nivelul atrului drept se constată o formațiune lobulată atașată de sonda de stimulare (vezi săgeata).



Figura 2. Ecocardiografie transesofagiană, evidențiind formațiunea din atrul drept atașată de sonda de cardiostimulare (vezi săgeata).

febrei, a leucocitozei sau a sindromului inflamator și hemoculturile negative excludeau cu mare probabilitate o vegetație. În acest context, suspicionând prezența unui tromb, s-a inițiat tratament anticoagulant și starea clinică a pacientei s-a ameliorat prompt. Repetarea ecocardiografiei după o săptămână a evidențiat absența

Adresă de contact:

Dr. Bogdan A. Popescu, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu“. Șos. Fundeni 258, sector 2, 022328, București. Tel./Fax: 021/3175227; e-mail: bogdan.a.popescu@gmail.com

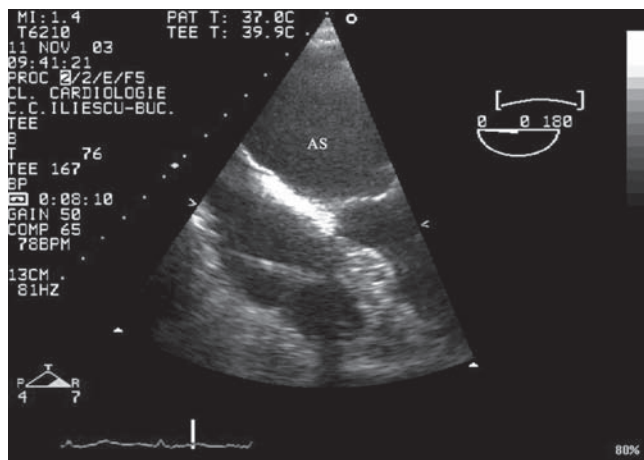


Figura 3. Ecocardiografie transesofagiană (după o săptămână de tratament anticoagulant). Se observă sonda de pacemaker la nivelul atriului drept, fără structuri atașate.

formațiunii atașate de sonda de cardiostimulare (**FIGURA 3**). Presiunea pulmonară a scăzut la 45 mmHg, regurgitarea tricuspidiană a devenit ușoară, iar pacienta a fost externată cu tratament anticoagulant oral.

La reevaluarea după 3 luni, pacienta avea stare generală bună, cavități drepte de dimensiuni normale (**FIGURA 4**) și presiune pulmonară în limite normale. La un an după internare, pacienta avea capacitate func-

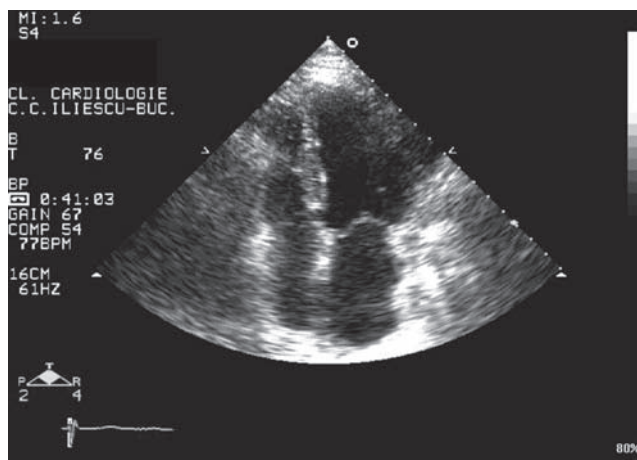


Figura 4. Ecocardiografie transtoracică (la 3 luni de la examinarea inițială). Incidență apical 4 camere. Cavitățile cardiace drepte sunt de dimensiuni normale.

țională bună, iar atât cavitățile cardiace drepte, cât și presiunea pulmonară s-au menținut în limite normale.

Trombembolismul pulmonar secundar trombozei de la nivelul sondei de stimulare este o complicație rară a cardiostimulării. Rezoluția trombusului cu ameliorare clinică rapidă sub tratament anticoagulant este rar întâlnită.

CME † Ghidul pentru managementul hipertensiunii arteriale 2007

Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Autori: Giuseppe Mancia (Italia), Guy De Backer (Belgia), Anna Dominiczak (Marea Britanie), Renata Cifkova (Cehia), Robert Fagard (Belgia), Giuseppe Germano (Italia), Guido Grassi (Italia), Anthony M. Heagerty (Marea Britanie), Sverre E. Kjeldsen (Norvegia), Stephane Laurent (Franța), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Luis Ruilope (Spania), Andrzej Rynkiewicz (Polonia), Roland E. Schmieder (Germania), Harry A.J. Struijker Boudier (Olanda), Alberto Zanchetti (Italia)

Comitetul pentru ghiduri al Societății Europene de Cardiologie: Alec Vahanian (Franța), John Camm (Marea Britanie), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Franța), Kenneth Dickstein (Norvegia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Franța), Irene Hellemans (Olanda), Steen Dalby Kristensen (Danemarca), Keith McGregor (Franța), Udo Sechtem (Germania), Sigmund Silber (Germania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (Cehia), José Luis Zamorano (Spania)

Consiliul Științific al Societății Europene de Hipertensiune: Sverre E. Kjeldsen, Președinte (Norvegia), Serap Erdine, Vice-Președinte (Turcia), Krzysztof Narkiewicz, Secretar (Polonia), Wolfgang Kiowski, Trezorier (Elveția), Enrico Agabiti-Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Renata Cifkova (Cehia), Anna Dominiczak (Marea Britanie), Robert Fagard (Belgia), Anthony M. Heagerty (Marea Britanie), Stephane Laurent (Franța), Lars H. Lindholm (Suedia), Giuseppe Mancia (Italia), Athanasios Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Suedia), Josep Redon (Spania), Roland E. Schmieder (Germania), Harry A.J. Struijker Boudier (Olanda), Margus Viigimaa (Estonia)

Supervizorii documentului: Gerasimos Filippatos (Grecia), Stamatis Adamopoulos (Grecia), Enrico Agabiti-Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Vicente Bertomeu (Spania), Denis Clement (Belgia), Serap Erdine (Turcia), Csaba Farsang (Ungaria), Dan Gaiță (România), Wolfgang Kiowski (Elveția), Gregory Lip (Marea Britanie), Jean-Michel Mallion (Franța), Athanasios Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Suedia), Eoin O'Brien (Irlanda), Piotr Ponikowski (Polonia), Josep Redon (Spania), Frank Ruschitzka (Elveția), Juan Tamargo (Spania), Pieter van Zwieten (Olanda), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Elveția), Bryan Williams (Marea Britanie), José Luis Zamorano (Spania).

Traducerea: Alina Pascale, Ileana Crăciunescu, Corina Mirea, Răzvan Ticulescu, Sorin Giușcă, Victor Iorga, Mihaela Sălăgean, sub coordonarea Grupului de Lucru de Hipertensiune Arterială - Președinte: Eduard Apetrei, secretar: Roxana Darabont

Afilierea membrilor grupului de lucru sunt listate în Appendix. Informații detaliate sunt disponibile pe web site-urile societăților respective. Acest ghid apare de asemenea în *Journal of Hypertension*, doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

*Correspondența se va adresa către: Giuseppe Mancia, Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Università Milano-Bicocca, Via Pergolesi, 33-20052 Monza (Milano), Italy Tel.: +39 039 233 33 57; Fax: +39 039 32 22 74, e-mail: Giuseppe.mancia@unimib.it

Correspondența se va adresa către: Guy De Backer, Dept. of Public Health, University Hospital, De Pintelaan, 185, 9000 Ghent, Belgium Tel.: +32 9 240 3627; Fax: + 32 9 240 4994; e-mail: Guy.DeBacker@ugent.be

Conținutul acestui ghid al Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat doar în scop personal și educațional. Nu este autorizată utilizarea în scop comercial. Nici o parte a ghidului ESC nu poate fi tradusă sau reprodușă în nici o formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permișiunea poate fi obținută prin depunerea unei cereri scrise la Oxford University Press, editorul *European Heart Journal* și organismul autorizat să emită astfel de permisiuni din partea ESC.

Clauză. Ghidul ESC reprezintă opiniile ESC și a fost elaborat după o atență luare în considerare a dovezilor disponibile la momentul la care a fost scris. Medicii sunt încurajați să țină cont de el în momentul exercitării raționamentului clinic. Acest ghid nu se substituie responsabilității individuale a medicilor de a lua deciziile adecvate în cazul fiecărui pacient în parte, în colaborare cu pacientul, și acolo unde este potrivit și necesar cu aparținătorul pacientului. Este de asemenea responsabilitatea medicului să verifice regulamentele aplicabile medicamentelor și dispozitivelor în momentul prescrierii.

© 2007 Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH). Toate drepturile rezervate. Pentru permisiune contactați e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org

CUPRINS

1. Introducere și obiective	227
2. Definiția și clasificarea hipertensiunii arteriale.....	228
2.1 Tensiunea sistolică versus diastolică și presiunea pulsului	228
2.2 Clasificarea hipertensiunii.....	228
2.3 Riscul cardiovascular global.....	229
2.3.1 Concept.....	229
2.3.2 Evaluare	230
2.3.3 Limite	232
3. Evaluarea diagnostică	234
3.1 Măsurarea tensiunii arteriale	234
3.1.1 Măsurarea tensiunii arteriale în spital sau cabinet.....	234
3.1.2 Măsurarea tensiunii arteriale în ambulator	234
3.1.3 Măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu.....	236
3.1.4 Hipertensiunea izolată de cabinet sau hipertensiunea „de halat alb“	237
3.1.5 Hipertensiunea izolată în ambulator sau hipertensiunea mascată	237
3.1.6 Tensiunea arterială în timpul efortului fizic sau testelor de laborator	238
3.1.7 Tensiunea arterială centrală.....	239
3.2 Antecedentele personale patologice și antecedentele heredocolaterale	239
3.3 Examenul clinic	240
3.4 Investigațiile paraclinice	240
3.5 Evaluarea genetică	241
3.6 Identificarea leziunilor subclinice ale organelor țintă	241
3.6.1 Cord	243
3.6.2 Vase sangvine.....	244
3.6.3 Rinichi.....	245
3.6.4 Examen fund de ochi.....	246
3.6.5 Creier	246
4. Dovezi privind atitudinea terapeutică în hipertensiunea arterială	246
4.1 Introducere.....	246
4.2 Trialuri care compară tratamentul activ cu placebo	247
4.3 Trialuri care compară scăderea mai mult sau mai puțin marcată a tensiunii arteriale	248
4.4 Trialuri care compară diferite tratamente active	248
4.4.1 Blocante ale canalelor de calciu versus diuretice tiazidice și beta-blocante.....	249
4.4.2 Inhibitori ai enzimei de conversie versus diuretice tiazidice și beta-blocante.....	249
4.4.3 Inhibitori ai enzimei de conversie versus blocante ale canalelor de calciu	249
4.4.4 Antagoniști ai receptorului angiotensinei versus alte medicamente.....	250
4.4.5 Trialuri cu beta-blocante	250
4.4.6 Concluzii	251
4.5 Trialuri randomizate bazate pe end-point-uri intermediare	252
4.5.1 Cord	252
4.5.2 Peretele arterial și ateroscleroza	253
4.5.3 Creierul și funcția cognitivă.....	254
4.5.4 Funcția renală și boala renală	255
4.5.5 Diabetul recent instalat.....	256
5. Atitudinea terapeutică.....	257
5.1 Momentul inițierii terapiei antihipertensive.....	257
5.2 Obiectivele terapiei.....	259
5.2.1 Tensiunea arterială țintă în populația hipertensivă generală	259
5.2.2 Tensiunea arterială țintă la pacienții diabetici și la cei cu grad de risc foarte înalt și înalt.....	260
5.2.3 Tensiunea arterială țintă în ambulator și la domiciliu.....	261
5.2.4 Concluzii	261
5.3 Raportul cost-eficiență al terapiei antihipertensive	261
6. Strategii terapeutice	262
6.1 Modificarea stilului de viață.....	262
6.1.1 Stoparea fumatului	262
6.1.2 Consumul moderat de etanol	263
6.1.3 Restricția de sodiu.....	263
6.1.4 Alte modificări ale dietei	263
6.1.5 Scăderea ponderală	264
6.1.6 Activitatea fizică	264
6.2 Terapia farmacologică.....	264
6.2.1 Alegerea medicamentelor antihipertensive	264
6.2.2 Monoterapia.....	267
6.2.3 Terapia combinată.....	267
7. Atitudinea terapeutică în situații speciale.....	271
7.1 Pacienții vârstnici	271
7.2 Diabetul zaharat.....	272
7.3 Bolile cerebrovasculare	274
7.3.1 Accidentul vascular cerebral și accidentele ischemice tranzitorii.....	274
7.3.2 Disfuncția cognitivă și demența	275
7.4 Boala coronariană ischemică și insuficiența cardiacă.....	275
7.5 Fibrilația atrială.....	277
7.6 Boala renală non-diabetică.....	277
7.7 Hipertensiunea la femei.....	277
7.7.1 Contraceptivele orale.....	278
7.7.2 Terapia de substituție hormonală.....	279
7.7.3 Hipertensiunea în sarcină	279
7.8 Sindromul metabolic.....	281
7.9 Hipertensiunea rezistentă.....	283
7.10 Urgențele hipertensive	285
7.11 Hipertensiunea malignă	285

8. Tratamentul factorilor de risc asociați	286
8.1 Medicamentele hipolipemiente	286
8.2 Terapia antiagregantă	287
8.3 Controlul glicemic	288
9. Screening-ul și tratamentul hipertensiunii secundare	288
9.1 Boala renală parenchimatosa	288
9.2 Hipertensiunea reno-vasculară	288
9.3 Feocromocitomul	289
9.4 Aldosteronismul primar	290
9.5 Sindromul cushing	291
9.6 Sindromul de apnee în somn	291
9.7 Coarctarea de aortă	291
9.8 Hipertensiunea indusă de medicamente	292
10. Urmărirea	292
11. Implementarea ghidurilor terapeutice	293
Appendix	294
Bibliografie	295

1. INTRODUCERE ȘI OBIECTIVE

Timp de câțiva ani, Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH) și Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) au decis să nu elaboreze propriile lor ghiduri privind diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale, ci să susțină ghidurile Organizației Mondiale a Sănătății (WHO) și ale Societății Internaționale de Hipertensiune (ISH)^{1,2}, adaptându-le pentru a reflecta situația din Europa. Cu toate acestea, în 2003 s-a luat decizia de a publica ghiduri specifice ESH/ESC³, bazându-se pe faptul că, deoarece ghidurile WHO/ISH se adresează unor țări care diferă considerabil ca dezvoltare a sistemelor sanitare și disponibilitate a resurselor economice, aceste ghiduri conțin recomandări diagnostice și terapeutice care nu sunt complet adecvate țărilor europene. În Europa, resursele sanitare permit adesea o evaluare diagnostică mai aprofundată a riscului cardiovascular și a leziunilor organice ale pacienților hipertensivi, precum și o paletă mai vastă a tratamentului antihipertensiv.

Ghidurile ESH/ESC elaborate în 2003³ au fost bine primite de lumea medicală și au fost cele mai citate în literatura medicală în ultimii 2 ani⁴. Totuși, din 2003 s-au acumulat numeroase informații suplimentare referitoare la atitudinea diagnostică și terapeutică în hiper-

tensiunea arterială, ceea ce a făcut necesară revizuirea ghidurilor precedente.

În elaborarea noilor ghiduri, Comitetul desemnat de ESH și ESC a stabilit să adopte principiile care au stat la baza ghidurilor din 2003, și anume: 1) să încerce să ofere recomandarea cea mai bună existentă și cea mai echilibrată tuturor furnizorilor de îngrijiri medicale implicați în managementul hipertensiunii; 2) să realizeze acest obiectiv printr-o trecere în revistă pe larg a informațiilor, acompaniată de o serie de casete în care sunt date recomandări specifice, ca și de un set de recomandări practice pe scurt, care urmează să fie publicat în curând, așa cum s-a realizat și în 2003⁵; 3) să ia în considerare în primul rând datele din trialuri randomizate mari, dar să utilizeze, acolo unde este necesar, și studiile observaționale și alte surse de informații, cu condiția ca acestea să fie obținute în studii cu un înalt standard științific; 4) să accentueze faptul că ghidurile se referă la situații generale și, ca urmare, rolul lor trebuie să fie educațional, nu prescriptiv sau coercitiv în ceea ce privește managementul pacienților individuali, care pot fi foarte diferiți din punct de vedere personal, medical și cultural, necesitând de aceea atitudini diferite de cele recomandate de ghiduri; 5) să evite o clasificare rigidă a recomandărilor în funcție de valoarea datelor disponibile⁶. Comitetul a sesizat că acest lucru este adesea greu de realizat, că el se poate aplica numai aspectelor terapeutice și că puterea unei recomandări poate fi judecată în funcție de modul în care este formulată și de referințele la studii relevante. Totuși, contribuția trialurilor randomizate, a studiilor observaționale, a meta-analizelor și analizelor critice sau opiniile experților au fost identificate în text și în lista bibliografică.

Membrii Comitetului stabilit de ESH și ESC au participat independent la elaborarea acestui document, utilizându-și experiența clinică și academică și examinând obiectiv și critic întreaga literatură disponibilă. Majoritatea au fost și sunt implicați în proiecte în colaborare cu industria și cu furnizori de servicii medicale guvernamentale sau privați (studii de cercetare, conferințe educaționale, consultații), dar toți cred că aceste activități nu le-au influențat discernământul. Cea mai bună garanție a independenței lor constă în calitatea muncii lor științifice trecute și prezente. Cu toate acestea, pentru a asigura transparența, legăturile lor cu industria, cu furnizorii de servicii medicale guvernamentale și privați sunt afișate pe website-urile ESH și ESC (www.eshonline.org și www.escardio.org). Cheltuielile pentru Comitetul de elaborare și pentru pregăti-

rea acestor ghiduri au fost suportate integral de ESH și ESC.

2. DEFINIȚIA ȘI CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

De-a lungul timpului, s-a pus mai mult accentul pe tensiunea arterială diastolică comparativ cu tensiunea arterială sistolică, ca factor predictiv al morbidității cardiovasculare și evenimentelor fatale⁷. Acest fapt s-a reflectat în ghidurile inițiale ale *Joint National Committee*, care nu luau în considerare tensiunea sistolică și hipertensiunea sistolică izolată în clasificarea hipertensiunii^{8,9}. De asemenea, s-a reflectat mai târziu în design-ul primelor trialuri clinice randomizate, ale căror criterii de recrutare a pacienților se bazau numai pe valorile tensiunii diastolice¹⁰. Cu toate acestea, un mare număr de studii observaționale a demonstrat că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară se află într-o relație continuă atât cu tensiunea diastolică, cât și cu cea sistolică^{7,11}. S-a raportat că această relație este mai puternică pentru accidentul vascular cerebral (AVC) decât pentru evenimentele coronariene, AVC fiind astfel considerat cea mai importantă complicație „legată de hipertensiune”⁷. Totuși, în anumite zone ale Europei, deși nu în toate, riscul atribuit, adică numărul de decese atribuite tensiunii arteriale crescute, este mai mare pentru evenimentele coronariene decât pentru AVC, deoarece boala cardiacă rămâne cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară în aceste zone¹². Mai mult decât atât, atât tensiunea sistolică, cât și cea diastolică prezintă o relație independentă cu insuficiența cardiacă, boala periferică arterială și boala renală terminală¹³⁻¹⁶. Ca urmare, hipertensiunea trebuie considerată un factor de risc major pentru o gamă largă de boli cardiovasculare și afecțiuni asociate, ca și pentru acele afecțiuni care determină creșterea marcată a riscului cardiovascular. Aceasta, ca și prevalența crescută a hipertensiunii în populația generală¹⁷⁻¹⁹, explică de ce hipertensiunea a fost clasată ca prima cauză de mortalitate la nivel mondial, în raportul WHO²⁰.

2.1 Tensiunea sistolică versus tensiunea diastolică și presiunea pulsului

În ultimii ani, relația directă aparent simplă dintre riscul cardiovascular și tensiunea sistolică și diastolică s-a complicat prin rezultatele studiilor observaționale care arată că la pacienții vârstnici riscul este direct proporțional cu tensiunea sistolică și, pentru orice nivel dat al tensiunii sistolice, prognosticul este invers proporțional cu tensiunea diastolică²¹⁻²³, cu o valoare predictivă puternică a presiunii pulsului (sistolice

minus diastolică)²⁴⁻²⁷. Valoarea predictivă a presiunii pulsului poate varia în funcție de caracteristicile clinice ale subiecților. În cea mai mare meta-analiză a studiilor observaționale disponibilă la ora actuală (61 studii pe aproape 1 milion de subiecți fără boală cardiovasculară francă, dintre care 70% sunt din Europa)¹¹, atât tensiunea sistolică, cât și cea diastolică au avut valoare predictivă similară și independentă pentru mortalitatea prin AVC sau boală coronariană, în timp ce contribuția presiunii pulsului a fost mică, mai ales la pacienții cu vârsta sub 55 ani. Dimpotrivă, la pacienții hipertensivi de vârstă mijlocie^{24,25} și la cei în vârstă^{26,27} cu factori de risc cardiovasculari sau condiții clinice asociate, presiunea pulsului a demonstrat o puternică valoare predictivă pentru evenimente cardiovasculare²⁴⁻²⁷.

Trebuie recunoscut faptul că presiunea pulsului reprezintă o metodă de evaluare derivată, care combină imperfecțiunile celor originare. Mai mult decât atât, nu au fost stabilite valori cut-off pentru a separa presiunea pulsului normală de cea patologică, pentru diferite vârste, deși valori de 50 sau 55 mmHg au fost sugerate²⁸. Așa cum se va discuta în capitolul 3.1.7, presiunea pulsului centrală, care ia în calcul „fenomenul de amplificare” dintre arterele periferice și aortă, este o metodă mai precisă de evaluare și ar putea îmbunătăți aceste neajunsuri.

În practică, clasificarea hipertensiunii și evaluarea gradului de risc (vezi capitolul 2.2 și 2.3) ar trebui să se bazeze în continuare pe tensiunea sistolică și diastolică. Astfel ar trebui să se procedeze pentru deciziile privind valoarea prag a TA de la care se inițiază tratamentul, deoarece acestea au fost criteriile utilizate în trialurile controlate randomizate privind hipertensiunea sistolică izolată și hipertensiunea sistolo-diastolică. Totuși, presiunea pulsului poate fi utilizată pentru identificarea pacienților vârstnici cu hipertensiune sistolică, care prezintă un grad de risc foarte înalt. La acești pacienți, presiunea pulsului crescută reprezintă un marker al creșterii accentuate a rigidității arterelor mari și ca urmare al leziunilor organice avansate²⁸ (vezi capitolul 3.6).

2.2 Clasificarea hipertensiunii

Tensiunea arterială are o distribuție unimodală în populație²⁹ și o relație continuă cu riscul cardiovascular, până la valori ale tensiunii sistolice și diastolice de 115-110 mmHg și, respectiv, 75-70 mmHg^{7,11}. Acest fapt face ca termenul de hipertensiune să fie discutabil din punct de vedere științific, iar clasificarea sa, bazată pe valori cut-off, arbitrară. Totuși, modificarea unei terminologii bine cunoscute și acceptate ar putea genera confuzie, iar pe de altă parte, utilizarea valorilor cut-

off simplifică diagnosticul și abordarea terapeutică în practica zilnică. Ca urmare, clasificarea hipertensiunii utilizată în Ghidul ESH/ESC 2003 a fost menținută (TABEL 1), cu următoarele pecizări:

1. când tensiunea sistolică și diastolică a unui pacient se încadrează în categorii diferite, categoria mai înaltă se va aplica pentru cuantificarea riscului cardiovascular total, decizia de tratament și estimarea eficienței tratamentului;
2. hipertensiunea sistolică izolată va fi clasificată (grad 1, 2 și 3), corespunzător cu aceleași valori ale tensiunii sistolice indicate pentru hipertensiunea sistolo-diastolică. Totuși, așa cum s-a menționat anterior, asocierea cu o tensiune diastolică scăzută (de exemplu 60-70 mmHg) trebuie considerat un factor de risc adițional;
3. valoarea prag pentru hipertensiune (și necesitatea terapiei medicamentoase) trebuie considerată flexibilă, în funcție de gradul și profilul riscului cardiovascular total. De exemplu, o anumită valoare a tensiunii arteriale poate fi considerată ca înaltă și necesitând tratament la pacienții cu grad de risc înalt, în timp ce la pacienții cu risc scăzut aceeași valoare poate fi acceptabilă. Dovezi care să sprijine această afirmație vor fi prezentate în capitolul rezervat abordării terapeutice (capitolul 5).

Hipertensiunea sistolică izolată trebuie gradată (1,2,3) în concordanță cu valorile tensiunii sistolice în limitele indicate, cu condiția ca tensiunea diastolică să fie <90 mmHg. Gradele 1, 2 și 3 corespund cu clasificarea în hipertensiune ușoară, moderată și respectiv severă. Acești termeni nu au fost folosiți aici pentru a evita confuzia cu cuantificarea riscului cardiovascular total.

Ghidurile de hipertensiune ale USA *Joint National Committee* (JNC 7) publicate în 2003³⁰ au reunit categoria tensiunii arteriale normale cu cea a tensiunii normale înalte într-o singură entitate intitulată „prehipertensiune“. Aceasta s-a bazat pe dovezi obținute din studiul Framingham^{31,32}, conform cărora la acești indivizi

posibilitatea de a dezvolta hipertensiune este mai mare comparativ cu cei care au TA <120/80 mmHg (intitulată tensiune arterială „normală“) pentru toate vârstele. Comitetul ESH/ESC a decis să nu utilizeze această terminologie din următoarele motive: 1) chiar și în studiul Framingham riscul de a dezvolta hipertensiune a fost net mai mare la subiecții cu TA normal înaltă (130-139/85-89 mmHg) comparativ cu cei cu TA normală (120-129/80-84 mmHg)^{32,33} și ca urmare nu există suficiente motive pentru a reuni cele două grupe; 2) dată fiind semnificația amenintătoare a cuvântului hipertensiune pentru profani, termenul „prehipertensiune“ ar putea crea anxietate și o cerere crescută pentru consultații inutile în cazul multor subiecți³⁴; 3) cel mai important, deși modificarea stilului de viață recomandată de Ghidurile JNC 7 din 2003 pentru toți subiecții prehipertensivi ar putea fi o strategie populațională valoroasă³⁰, în practică această categorie este una înalt diferențiată, ale cărei extreme sunt reprezentate pe de o parte de subiecți la care nu este necesară nici o intervenție (de exemplu, persoanele vârstnice cu TA de 120/80 mmHg), iar pe de altă parte de cei care prezintă un profil de risc foarte înalt sau înalt (de exemplu, cei post AVC sau cu diabet), la care este necesar tratamentul medicamentos.

În concluzie, ar putea fi adecvată utilizarea clasificării tensiunii arteriale fără termenul „hipertensiune“. Totuși, acest termen a fost menținut în TABELUL 1 din motive practice, cu rezerva că valoarea prag pentru hipertensiune trebuie considerată flexibilă, fiind mai înaltă sau mai scăzută, în funcție de riscul cardiovascular total al fiecărui individ. Aceasta este ilustrată mai departe în capitolul 2.3 și în FIGURA 1.

2.3 Riscul cardiovascular total (Casetă 1)

2.3.1 Concept

Pentru o lungă perioadă de timp, ghidurile de hipertensiune au considerat valorile TA ca singurele sau principalele variabile determinante pentru necesitatea și tipul tratamentului. Deși această abordare s-a menținut în Ghidurile JNC 7 din 2003³⁰, Ghidurile ESH-ESC din 2003³ au subliniat faptul că diagnosticul și managementul hipertensiunii ar trebui legat de cuantificarea riscului cardiovascular total (sau global). Acest concept se bazează pe faptul că doar o mică parte a populației hipertensive prezintă HTA izolată, marea majoritate prezentând factori de risc cardiovascular adiționali³⁵⁻³⁹, existând o relație între severitatea HTA și cea a alterărilor metabolismului glucidic și lipidic⁴⁰. Mai mult decât atât, atunci când sunt prezenți concomitent, HTA și factorii de risc metabolici se potențează reciproc,

Tabelul 1. Definiția și clasificarea nivelurilor tensiunii arteriale (mmHg)

Categoria	Sistolică		Diastolică
Optimă	<120	și	<80
Normală	120-129	și/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	și/sau	85-89
Hipertensiune grad 1	140-159	și/sau	90-99
Hipertensiune grad 2	160-179	și/sau	100-109
Hipertensiune grad 3	≥ 180	și/sau	≥ 110
Hipertensiune sistolică izolată	≥ 140	și	<90

Tensiunea arterială (mmHg)					
Alți factori de risc, leziuni organice subclinice sau afecțiuni	TA normală TAs 120-129 sau TAd 80-84	TA normal înaltă TAs 130-139 sau TAd 85-89	HTA grad 1 TAs 140-159 sau TAd 90-99	HTA grad 2 TAs 160-179 sau TAd 100-109	HTA grad 3 TAs ≥180 sau TAd ≥110
Nici un alt factor de risc	Risc mediu	Risc mediu	Risc adițional scăzut	Risc adițional moderat	Risc adițional înalt
1-2 factori de risc	Risc adițional scăzut	Risc adițional scăzut	Risc adițional moderat	Risc adițional moderat	Risc adițional foarte înalt
3 sau mai mulți factori de risc, sindrom metabolic, leziuni organice subclinice sau diabet	Risc adițional moderat	Risc adițional înalt	Risc adițional înalt	Risc adițional înalt	Risc adițional foarte înalt
Boală cardiovasculară sau renală constituită	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt

Figura 1. Stratificarea riscului cardiovascular în patru categorii. Riscul scăzut, moderat, înalt și foarte înalt se referă la riscul de evenimente cardiovasculare fatale și non-fatale la 10 ani. Termenul „adițional” indică faptul că pentru toate categoriile riscul este mai mare decât media. Linia punctată indică faptul că definirea hipertensiunii poate fi variabilă, în funcție de nivelul riscului cardiovascular total.

determinând un risc cardiovascular total mai mare decât suma componentelor sale individuale^{35,41,42}. În sfârșit, sunt disponibile dovezi conform cărora, la pacienții cu risc înalt, valorile prag și obiectivele tratamentului antihipertensiv, ca și alte strategii terapeutice, ar trebui să fie diferite de cele utilizate pentru pacienții cu risc mai scăzut³. În scopul de a maximiza raportul cost-eficiență al managementului hipertensiunii, intensitatea abordării terapeutice ar trebui gradată în funcție de riscul cardiovascular total^{43,44}.

2.3.2 Evaluare

Estimarea riscului cardiovascular total este simplă în cazul unor subgrupuri particulare de pacienți, cum ar fi cei cu 1) diagnostic anterior de boală cardiovasculară, 2) diabet zaharat tip 2, 3) diabet zaharat tip 1, 4) un singur factor de risc sever crescut. În toate aceste situații riscul cardiovascular total este înalt, necesitând măsuri intensive de reducere a riscului cardiovascular, care vor fi subliniate în capitolele următoare. Totuși, un mare număr de pacienți hipertensivi nu aparține nici uneia dintre categoriile de mai sus, iar identificarea celor cu risc înalt necesită utilizarea modelelor de estimare a riscului cardiovascular total, astfel încât să fim capabili să ajustăm în mod adecvat intensitatea abordării terapeutice.

Au fost dezvoltate câteva metode computerizate pentru estimarea riscului cardiovascular total, adică

probabilitatea absolută de a avea un eveniment advers cardiovascular de obicei pe o perioadă de 10 ani. Totuși, unele dintre acestea se bazează pe datele din studiul Framingham⁴⁵, care pot fi aplicate numai anumitor populații europene, datorită diferențelor importante în ceea ce privește incidența evenimentelor coronariene și AVC¹². Mai recent, a devenit disponibil un model european, rezultat din marea bază de date furnizată de proiectul SCORE⁴⁶. Sunt disponibile grafice SCORE pentru țările europene cu risc înalt și risc scăzut. Acestea estimează riscul de deces prin afecțiuni cardiovasculare (nu numai coronariene) pe o perioadă de 10 ani și permit adaptarea graficelor pentru fiecare țară, cu condiția să fie cunoscute statisticile naționale de mortalitate și estimările privind prevalența factorilor majori de risc cardiovascular. Modelul SCORE a fost, de asemenea, utilizat în HeartScore, instrumentul oficial al ESC pentru managementul implementării prevenției afecțiunilor cardiovasculare în practica clinică. Acesta este disponibil pe ESC Web Site (www.escardio.org).

Ghidul ESH/ESC din 2003³ clasifica riscul cardiovascular total bazându-se pe schema propusă de Ghidul de hipertensiune WHO/ISH din 1999², extinzându-l la subiecții cu TA „normală” sau „normal înaltă”. Această clasificare se menține în ghidul actual (FIGURA 1). Termenii de risc „scăzut”, „moderat”, „înalt” și „foarte înalt” sunt utilizați pentru a indica un risc aproximativ

Caseta 1. Declarație de poziție: Riscul cardiovascular total

- Factorii de risc dismetabolici și leziunile subclinice de organ sunt frecvente la pacienții hipertensivi.
- Toți pacienții ar trebui clasificați nu numai în funcție de gradul HTA, dar și în funcție de riscul cardiovascular total rezultat din coexistența diferiților factori de risc, a leziunilor de organ și afecțiunilor asociate.
- Deciziile referitoare la strategiile terapeutice (inițierea tratamentului medicamentos, valoarea prag a TA și valoarea țintă a tratamentului, utilizarea terapiei combinate, necesitatea utilizării unei statine și a altor medicamente non-antihipertensive), toate acestea depind în mare măsură de nivelul inițial al riscului.
- Există câteva metode prin care poate fi evaluat riscul cardiovascular total, toate prezentând avantaje și dezavantaje. Clasificarea riscului total ca scăzut, moderat, înalt și foarte înalt are meritul simplității și ca urmare poate fi recomandată. Termenul „risc adițional” se referă la riscul adăugat celui mediu.
- Riscul total este de obicei exprimat ca riscul absolut de a avea un eveniment cardiovascular în decurs de 10 ani. Datorită dependenței sale puternice de vârstă, la pacienții tineri riscul total cardiovascular absolut poate fi scăzut, chiar în prezența HTA cu factori de risc adițional. Totuși, dacă este inadecvat tratată, această situație poate duce ulterior, în ani, la un risc înalt parțial ireversibil. La subiecții mai tineri, deciziile terapeutice ar trebui ghidate de cuantificarea riscului relativ, adică creșterea riscului raportată la riscul mediu în populație.

de morbiditate și mortalitate cardiovasculară în următorii 10 ani, care este întrucâtva analog cu nivelul crescut al riscului cardiovascular total estimat prin modelul Framingham⁴⁵ sau SCORE⁴⁶. Termenul „adițional” este folosit pentru a accentua faptul că, pentru toate grupele, riscul relativ este mai mare decât riscul mediu. Deși utilizarea unei clasificări pe categorii furnizează date care sunt în principiu mai puțin precise decât cele obținute din ecuații bazate pe variabile continue, această abordare are meritul de a fi simplă. Ghidul WHO/ISH din 2003⁴⁷ a simplificat și mai mult abordarea, prin reunirea grupelor de risc înalt și foarte înalt, care au fost considerate similare din punct de vedere al deciziilor

terapeutice. Distincția dintre grupele de risc înalt și foarte înalt a fost menținută în actualul ghid, păstrând ca urmare un loc special pentru prevenția secundară, adică prevenția la pacienții cu afecțiune cardiovasculară constituită. La acești pacienți, comparativ cu grupa de risc înalt, nu numai că riscul total poate fi mult mai mare, dar poate fi necesară terapia combinată, pentru tot intervalul de valori TA, de la normale la crescute. Linia punctată din **FIGURA 1** ilustrează cum evaluarea riscului cardiovascular total influențează definiția hipertensiunii, când aceasta este corect considerată ca valoarea TA peste care tratamentul are mai mult beneficii decât dezavantaje⁴⁸.

TABELUL 2 indică cele mai frecvente variabile clinice care ar trebui utilizate pentru stratificarea riscului. Acestea se bazează pe factorii de risc (date demografice, antropometrice, istoric familial de boală cardiovasculară prematură, tensiunea arterială, fumat, nivelurile glicemiei și lipidelor), cuantificarea afectării organelor țintă și diagnosticul de diabet și al altor condiții clinice asociate, așa cum este subliniat în ghidul din 2003³. Următoarele noi precizări trebuie evidențiate:

1. Sindromul metabolic⁴⁹ a fost menționat pentru că reprezintă un grup de factori de risc asociat adesea cu HTA, care crește marcat riscul cardiovascular.
2. S-a pus accentul pe identificarea afectării organelor țintă, deoarece leziunile subclinice la nivelul anumitor organe, legate de hipertensiune, indică o progresie în continuum-ul afecțiunii cardiovasculare⁵⁰, care crește considerabil riscul dincolo de cel dat de simpla prezență a factorilor de risc. Un capitol separat (3.6) este dedicat cercetării leziunilor subclinice de organ, în care sunt discutate dovezile privind riscul adițional al fiecărei afectări subclinice de organ și în care sunt justificate valorile cut-off propuse.
3. Lista marker-ilor de afectare renală a fost extinsă, incluzând estimarea clearance-ului creatininei prin formula Cockcroft-Gault⁵¹ sau a ratei filtrării glomerulare prin formula MDRD⁵², datorită dovezilor că aceste valori estimate reprezintă un indice mai precis al riscului cardiovascular care se asociază cu disfuncția renală.
4. Microalbuminuria a fost considerată acum o componentă esențială în evaluarea leziunilor de organ, deoarece detectarea sa este ușoară și relativ ieftină.

Tabelul 2. Factori care influențează prognosticul

Factori de risc	Afectare subclinică de organ
<ul style="list-style-type: none"> • Nivelul TA sistolice și diastolice • Nivelul presiunii pulsului (la vârstnici) • Vârsta (B > 55 ani; F >65 ani) • Fumatul • Dislipidemia <ul style="list-style-type: none"> – Colesterol total >5 mmol/l (190 mg/dl) sau: – LDL-colesterol >3 mmol/l (115 mg/dl) sau: – HDL-colesterol: B <1mmol/l (40 mg/dl), F <1,2 mmol/l (46 mg/dl) sau: – Trigliceride >1,7 mmol/l (150 mg/dl) • Glicemia à jeun 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl) • Testul de toleranță la glucoză alterat • Obezitatea de tip abdominal (circumferința abdominală >102 cm (B), >88 cm (F)) • Istoric familial de afecțiune cardiovasculară prematură (B <55 ani; F <65 ani) 	<ul style="list-style-type: none"> • HVS electrocardiografic (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm * ms) sau: • HVS ecocardiografic^o (LVMI B ≥125 g/m², F ≥110 g/m²) • Dovezi ultrasonografice de îngroșare a peretelui carotidian (IMT >0,9 mm) sau placă aterosclerotică • Velocitatea carotido-femurală a undei pulsului >12 m/s • Indicele tensional gleznă/braț <0,9 • Creșterea ușoară a creatininei plasmatice: B: 115-133 μmol/l (1,3-1,5 mg/dl); F: 107-124 μmol/l (1,2-1,4 mg/dl) • Rata estimată a filtrării glomerulare scăzută⁺ (<60 ml/min/1,73 m²) sau clearance-ul creatininei scăzut[#] (<60 ml/min) • Microalbuminuria 30-300 mg/24 h sau raportul albumină/creatinină: ≥22 (B); sau ≥31 (F) mg/g creatinină
Diabet zaharat	Afecțiune cardiovasculară sau renală constituită
<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia à jeun ≥7 mmol/l (126 mg/dl) la măsurători repetate, sau • Glicemia postprandială >11 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Afecțiune cerebrovasculară: AVC ischemic; hemoragie cerebrală; AIT • Afecțiune cardiacă: infarct miocardic; angină; revascularizare coronariană; insuficiență cardiacă • Afecțiune renală: nefropatie diabetică; disfuncție renală (creatinina serică B >133, F >124 mmol/l); proteinurie (>300 mg/24 h) • Arteriopatie periferică • Retinopatie avansată: hemoragii sau exsudate, edem papilar

Notă: prezența a trei din cinci factori de risc printre care obezitatea de tip abdominal, glicemia à jeun alterată, TA >130/85 mmHg, HDL-colesterol scăzut și hipertrigliceridemie (conform definiției de mai sus) indică prezența sindromului metabolic
IMT: intima – media thickness; # formula Cockcroft Gault; + formula MDRD; o riscul maxim pentru HVS: LVMI (index masa ventriculară stângă) crescut, cu un raport grosimea peretelui/rază >0,42.

- Hipertrofia ventriculară stângă concentrică a fost identificată ca fiind parametrul structural cardiac care crește marcat riscul cardiovascular.
- Atunci când este posibil, se recomandă cuantificarea leziunilor la nivelul mai multor organe (de exemplu cord, vase sangvine, rinichi și creier), deoarece afectările multiorganice se asociază cu un prognostic mai prost⁵³.
- Velocitatea crescută a undei pulsului este adăugată pe lista factorilor care influențează prognosticul ca un indice precoce al rigidității arterelor mari^{54,55}, cu obiecția că are o disponibilitate limitată în practică.
- Un indice gleznă-braț scăzut (<0,9) este considerat un marker relativ ușor de obținut de boală aterosclerotică și risc cardiovascular total crescut⁵⁶.
- Evaluarea afectării organice este recomandată nu numai pre-tratament (pentru a stratifica riscul), dar și în cursul terapiei, deoarece există dovezi că regresia hipertrofiei ventriculare stângi și reducerea proteinuriei indică protecția cardiovasculară indusă de tratament⁵⁷⁻⁶¹.
- Ar exista motive pentru a include frecvența cardiacă crescută printre factorii de risc, datorită

dovezilor care se acumulează, conform cărora frecvența cardiacă crescută se corelează cu riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară, ca și de mortalitatea generală⁶²⁻⁶⁵. De asemenea, există dovezi că frecvența cardiacă crescută crește riscul HTA nou instalate^{66,67} și este asociată frecvent cu anomalii metabolice și sindromul metabolic⁶⁷⁻⁶⁹. Totuși, datorită intervalului larg al valorilor normale ale frecvenței cardiace de repaus (60-90/minut), nu se poate stabili în prezent o valoare cut-off a frecvenței cardiace, pentru a crește acuratețea stratificării riscului cardiovascular total.

- Principalele elemente diagnostice pentru clasificarea pacienților în grupele de risc înalt și foarte înalt sunt expuse în **TABELUL 3**. Merită subliniat că prezența factorilor de risc multipli, diabetului sau a afectărilor organelor țintă plasează invariabil un subiect cu HTA și chiar cu TA normal înalt în grupul de risc înalt.

2.3.3 Limite

Toate modelele disponibile la ora actuală pentru evaluarea riscului cardiovascular prezintă dezavantaje care trebuie prezentate. Modelele de risc cardiovascular global nu iau în considerare durata expunerii la un

Tabelul 3. Subiecții cu risc înalt/ foarte înalt

- TAs ≥ 180 mmHg și/sau TAd ≥ 110 mmHg
- TAs > 160 mmHg cu TAd scăzută (< 70 mm Hg)
- Diabet zaharat
- Sindrom metabolic
- ≥ 3 factori de risc cardiovascular
- Unul sau mai multe dintre următoarele afectări subclinice ale organelor țintă:
 - HVS electrocardiografic (în special cu „strain“) sau HVS ecocardiografic (în special concentrică)
 - Prezența ultrasonografică a îngroșării peretelui arterelor carotide sau a plăcii aterosclerotice
 - Rigiditatea arterială crescută
 - Creșterea moderată a creatininei serice
 - Reducerea ratei filtrării glomerulare sau a clearance-ului creatininei estimate
 - Microalbuminuria sau proteinuria
- Afecțiune cardiovasculară sau renală constituită

anumit factor de risc sau afecțiune și cuantificarea lor se bazează de obicei doar pe câțiva factori de risc, acordând puțină atenție altor variabile legate de prognosticul cardiovascular (de exemplu activitatea fizică și stresul)⁷⁰. În plus, semnificația afectării organelor țintă în determinarea riscului global depinde de cât de riguroasă este evaluarea acesteia, în funcție de metodele disponibile. De asemenea, există câțiva markeri adiționali ai afectării organelor țintă care nu au fost listați în **TABELUL 2** datorită dificultății cuantificării lor, a importanței prognostice mai puțin bine stabilite sau a unor probleme practice (disponibilitate redusă, dependență crescută de calitățile operatorului, lipsa standardizării, necesarul de timp, procedee invazive, costuri etc.). Totuși, deoarece acești markeri sunt în prezent obiectul unor cercetări asidue, care ar putea să îi facă mai utili în viitorul apropiat, au fost discutați în capitolul 3.6 și listați în **TABELUL 4**, împreună cu evaluarea importanței lor clinice și a limitelor lor. Subiectul este discutat mai departe în capitolul 3.6.

Limitele conceptuale trebuie, de asemenea, menționate. Nu trebuie uitat că rațiunea de a estima riscul cardiovascular total este aceea de a da cea mai bună utilizare resurselor limitate pentru a preveni afecțiunile cardiovasculare, adică de a grada măsurile preventive în funcție de riscul crescut. În plus, stratificarea riscului absolut este adesea utilizată de furnizorii privați sau publici de servicii medicale pentru a stabili o barieră sub care tratamentul este descurajat. Pragul de 20% pentru riscul de afecțiuni cardiovasculare la 10 ani este arbitrar și simplist, iar utilizarea unei valori cut-off care determină intervenții intensive peste acest prag și nici un fel de acțiune sub el nu poate fi tolerată. Trebuie să fim conștienți de impactul puternic al vârstei asupra riscului cardiovascular total. Acesta este atât de puternic

Tabelul 4. Disponibilitatea, valoarea prognostică și costul unor markeri ai afectării organelor țintă (scor de la 0 la 4 plusuri)

Markeri	Valoarea predictivă cardiovasculară	Disponibilitate	Cost
Electrocardiografia	++	++++	+
Ecocardiografia	+++	+++	++
Grosimea inimă - medie carotidiană	+++	+++	++
Rigiditatea arterială (velocitatea unde pulsului)	+++	+	++
Indice gleznă - braț	++	++	+
Conținutul coronarian în calciu	+	+	++++
Compoziția țesutului cardiac/ vascular	?	+	++
Markeri colagenici circulatori	?	+	++
Disfuncția endotelială	++	+	+++
Lacunele cerebrale/leziunile substanței albe	?	++	++++
Rata estimată a filtrării glomerulare/ clearance-ul creatininei	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

încât adulții mai tineri (în special femeile) este puțin probabil să atingă niveluri de risc înalt, chiar atunci când au mai mult de un factor de risc major și o creștere clară a riscului relativ. Dimpotrivă, majoritatea bărbaților în vârstă (de exemplu > 70 ani) vor atinge adesea un nivel de risc total înalt, având un risc relativ foarte puțin crescut. Consecința este că majoritatea resurselor sunt concentrate pe pacienții vârstnici, a căror speranță de viață este relativ scurtă în ciuda măsurilor aplicate, în timp ce subiecților tineri cu risc relativ înalt li se acordă puțină atenție, în ciuda faptului că, în absența oricărei măsuri, expunerea lor pe termen lung la un risc crescut poate duce ulterior la situarea lor într-un grup de risc înalt și parțial ireversibil, cu scurtarea potențială a speranței de viață. Așa cum s-a sugerat în Ghidul ESH-ESC din 2003³, aceste dezavantaje pot fi evitate prin utilizarea riscului relativ ca ghid pentru necesitatea și intensitatea intervențiilor terapeutice la subiecții tineri. Aceasta este posibilă cu ajutorul HeartScore (www.escardio.org), actualizat prin ghidurile de prevenție a afecțiunilor cardiovasculare în practica clinică, elaborate de *Fourth Joint European Task Force*⁷¹. Este important de amintit că la pacienții tineri, care au un risc absolut scăzut doar din cauza vârstei lor, dar care prezintă factori de risc importanți, intervenția non-farmacologică și, dacă este necesar, cea farmacologică ar trebui implementate, pentru a îmbunătăți profilul de risc și pentru a preveni dezvoltarea unui risc înalt mai târziu. În absența tratamentului, aceasta se poate produce mai devreme decât este indicat în graficele de risc, deoarece

factorii de risc tind să devină mai accentuați o dată cu vârsta, iar tensiunea arterială crescută pe perioade mari e acompaniată frecvent de dezvoltarea leziunilor în organele țintă.

3. EVALUAREA DIAGNOSTICĂ

Procedurile diagnostice au ca scop: 1) stabilirea nivelurilor tensiunii arteriale; 2) identificarea cauzelor secundare de hipertensiune; 3) evaluarea riscului cardiovascular global prin identificarea altor factori de risc, a afectării organelor țintă și a comorbidităților.

Procedurile diagnostice cuprind:

- măsuratori repetate ale tensiunii arteriale
- anamneza
- examenul clinic
- investigațiile de laborator și paraclinice. Unele dintre acestea ar trebui considerate parte a abordării de rutină la toți pacienții cu HTA; unele sunt recomandate și pot fi utilizate extensiv în sistemele de sănătate dezvoltate din Europa; unele sunt indicate doar în cazurile în care sunt sugerate de examinarea de bază sau de evoluția clinică a pacientului.

3.1 Măsurarea tensiunii arteriale

Tensiunea arterială se caracterizează prin importante variații spontane atât pe parcursul aceleiași zile, cât și între zile, luni și anotimpuri⁷²⁻⁷⁴. De aceea, diagnosticul de hipertensiune trebuie să se bazeze pe multiple măsurători ale tensiunii arteriale, în diferite situații, de-a lungul unei perioade de timp. Dacă tensiunea arterială este doar ușor crescută, trebuie efectuate măsurători repetate de-a lungul unei perioade de câteva luni, pentru a defini tensiunea arterială „obișnuită” a pacientului cât mai riguros posibil. Pe de altă parte, dacă pacientul prezintă o creștere mai marcată a tensiunii arteriale, dovezi de afectare a organelor legate de hipertensiune sau un profil de risc înalt sau foarte înalt, măsurătorile repetate trebuie efectuate pe perioade mai scurte de timp (săptămâni sau zile). În general, diagnosticul de hipertensiune trebuie să se bazeze pe cel puțin 2 măsurători ale tensiunii arteriale pe consultație și pe minimum 2-3 consultații, deși în cazurile extrem de severe diagnosticul se poate baza pe măsurătorile efectuate într-o singură consultație. Tensiunea arterială poate fi măsurată de către medic sau asistentă în cabinet sau în spital (tensiunea arterială de cabinet sau spital), de către pacient sau o rudă la domiciliu, sau automat pe o perioadă de 24 ore. Bazându-se pe recomandările specifice ale Societății Europene de Hipertensiune⁷⁵, aceste proceduri pot fi sintetizate după cum urmează:

3.1.1 Măsurarea TA în spital sau cabinet

TA poate fi măsurată cu ajutorul unui sfigmomanometru cu mercur ale cărui componente (tuburi de cauciuc, valve, cantitate de mercur etc.) trebuie păstrate în condiții corespunzătoare de funcționare. Alte dispozitive non-invazive (dispozitive auscultatorii sau oscilometrice semiautomate) pot fi de asemenea folosite și vor deveni din ce în ce mai importante datorită interzicerii progresive a utilizării medicale a mercurului. Totuși, aceste aparate ar trebui validate în funcție de protocoale standardizate (76 și website: www.dable-educational.org), iar acuratețea lor trebuie verificată periodic prin comparație cu sfigmomanometrul cu mercur. Instrucțiunile pentru măsurarea corectă a tensiunii arteriale în cabinet sunt sintetizate în **CASETA 2**.

3.1.2 Măsurarea TA în ambulator (CASETA 3)

Sunt disponibile câteva dispozitive (majoritatea oscilometrice) pentru măsurarea automată a tensiunii arteriale la pacienții la care este permis un stil de viață aproape normal. Acestea furnizează informații despre tensiunea arterială medie pe 24 ore, ca și despre valorile medii pe perioade mai restrânse, ca ziua, noaptea sau dimineața. Aceste date nu trebuie considerate ca substituenți ai informației obținute în urma măsurării convenționale a tensiunii arteriale. Totuși, aceste date pot avea o valoare clinică suplimentară importantă, deoarece studiile transversale și longitudinale au arătat că tensiunea arterială măsurată în cabinet are o relație limitată cu tensiunea arterială pe 24 ore și, ca urmare, cu tensiunea arterială din viața de zi cu zi⁷⁷⁻⁷⁹. Aceste studii au arătat, de asemenea, că tensiunea arterială ambulatorie 1) se corelează mai bine decât tensiunea arterială de cabinet cu afectarea organelor țintă și cu modificările ei post-terapeutice⁸⁰⁻⁸⁵, 2) este în relație mai puternică cu evenimentele cardiovasculare decât tensiunea arterială de cabinet, cu o predicție a riscului cardiovascular mai mare decât și adițională predicției furnizate de tensiunea arterială de cabinet la nivelul populației generale, ca și la pacienții hipertensivi netratați și tratați⁸⁶⁻⁹⁶, și 3) măsoară mai riguros decât tensiunea arterială de cabinet gradul reducerii presiunii arteriale indusă de tratament, datorită unei reproductibilități mai mari de-a lungul timpului^{97,98} și unui efect „de halat alb” și placebo absent sau neglijabil^{100,101}. Deși unele dintre avantajele de mai sus pot fi obținute prin creșterea numărului de determinări ale tensiunii arteriale în cabinet^{82,98}, monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore poate fi utilă în momentul diagnosticului și la intervale variabile în cursul terapiei. Ar trebui făcut un efort pentru a extinde monitorizarea

Caseta 2. Măsurarea tensiunii arteriale

Când se măsoară TA, trebuie acordată atenție următoarelor aspecte:

- Permiteți pacienților să se așeze pentru câteva minute într-o cameră liniștită înainte de a începe măsurarea TA.
- Efectuați minimum 2 determinări la interval de 1-2 minute, precum și determinări suplimentare dacă primele două sunt foarte diferite.
- Utilizați o manșetă standard (12-13 cm lungime și 35 cm lățime), dar să dispuneți și de o manșetă mai mare și alta mai mică pentru brațe mai groase și, respectiv, mai subțiri. Utilizați manșeta mai mică pentru copii.
- Poziționați manșeta la nivelul cordului, indiferent de poziția pacientului.
- Utilizați faza I și V (dispariția) a zgomotelor Korotkoff pentru identificarea TA sistolice și, respectiv, diastolice.
- Măsurați TA bilateral la prima consultație, pentru a detecta posibile diferențe datorate unei afecțiuni vasculare periferice. În acest caz, considerați ca valoare de referință pe cea mai mare.
- Măsurați TA la 1 și 5 minute după trecerea în ortostatism la subiecții vârstnici, la pacienții diabetici și în orice altă situație în care hipotensiunea posturală poate fi frecventă sau suspectată.
- Măsurați frecvența cardiacă prin palparea pulsului (minimum 30 secunde) după cea de-a doua determinare în poziție șezând.

ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore, pentru a obține informații despre profilul tensiunii arteriale în cursul zilei și al nopții, despre diferența de tensiune arterială zi-noapte, creșterea matinală a tensiunii arteriale și variabilitatea tensiunii arteriale. Valorile tensiunii arteriale diurne și nocturne și modificările lor post-terapeutice sunt legate unele de altele^{78,79}, dar valoarea prognostică a tensiunii arteriale nocturne s-a dovedit superioară celei a tensiunii arteriale diurne^{87,89-92,94}. În plus, s-a raportat că subiecții la care scăderea nocturnă a tensiunii arteriale este redusă (non-dippers)¹⁰² au o prevalență mai mare a afectărilor organelor țintă și un prognostic mai puțin favorabil, deși în unele studii valoarea prognostică a acestui fenomen s-a pierdut atunci când analiza multivariată a inclus tensiunea arterială medie pe 24 ore^{87,88,90,92,93,103-106}. Există, de asemenea, dovezi că evenimentele cardiace și cerebrovasculare prezintă o prevalență maximă dimineața¹⁰⁷⁻¹¹⁰, posibil legată

de creșterea marcată a tensiunii arteriale la trezirea din somn^{72,111-113}, de agregarea plachetară crescută, de activitatea fibrinolitica scăzută și de activarea simpatică¹¹⁴⁻¹¹⁸. Agravarea leziunilor organelor țintă și incidența evenimentelor adverse a fost pusă în legătură cu variabilitatea tensiunii arteriale, cuantificată prin deviația standard a valorilor medii¹¹⁹⁻¹²¹. Deși în aceste studii rolul factorilor perturbatori nu a fost exclus întotdeauna, rolul independent al variabilității tensiunii arteriale a fost recent confirmat de un studiu observațional pe termen lung¹²².

Când se măsoară presiunea arterială pe 24 ore⁷⁵ trebuie acordată atenție următoarelor aspecte:

- Utilizați numai dispozitive validate prin protocoale internaționale standardizate.
- Utilizați manșete de dimensiuni adecvate și comparați valorile inițiale cu cele obținute cu ajutorul unui sfigmomanometru, pentru a verifica dacă diferențele nu sunt mai mari de ± 5 mmHg.
- Setati citirea automată la intervale de maximum 30 minute pentru a obține un număr adecvat de valori și asigurați-vă că aveți cât mai multe ore reprezentate, în eventualitatea că unele înregistrări sunt respinse datorită artefactelor.
- Dezumflarea automată a echipamentului ar trebui să se realizeze cu o rată de maximum 2 mmHg/s.
- Instruiți pacienții să desfășoare o activitate normală, dar să evite efortul fizic extenuant și să mențină brațul în extensie și nemișcat în momentele umflării manșetei.
- Cereți pacientului să furnizeze informații într-un jurnal asupra evenimentelor neobișnuite, ca și asupra duratei și calității somnului nocturn.
- Efectuați o altă monitorizare ambulatorie, dacă prima examinare are mai puțin de 70% din numărul așteptat de valori valide datorită artefactelor frecvente. Asigurați-vă că proporția valorilor valide este similară pentru perioada diurnă și nocturnă.
- Rețineți că tensiunea arterială ambulatorie este de obicei mai mică cu câțiva mmHg față de cea măsurată în cabinet¹²³⁻¹²⁵. Așa cum se arată în **TABELUL 5**, diferite studii populaționale indică faptul că valori ale TA de cabinet de 140/90 mmHg corespund cu valori medii pe 24 ore ale sistolice de 125-130 mmHg și diastolice de 80 mmHg, valorile medii corespunzătoare diurne și nocturne fiind de 130-135/85 și, respectiv, 120/70 mm Hg. Aceste valori pot fi considerate ca valori prag

aproximative pentru diagnosticul hipertensiunii prin măsurarea ambulatorie a tensiunii arteriale.

- Raționamentul clinic ar trebui să se bazeze în principal pe valorile medii pe 24 ore, diurne și/ sau nocturne. Alte informații furnizate de tensiunea arterială ambulatorie (de exemplu saltul tensiional matinal și deviațiile standard ale tensiunii arteriale) sunt promițătoare din punct de vedere clinic, dar domeniul trebuie considerat încă în faza de cercetare.

3.1.3 Măsurarea TA la domiciliu (CASETA 3)

Auto-măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu nu poate furniza informațiile extensive despre valorile tensiunii arteriale cotidiene, care sunt asigurate de monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. Totuși, poate furniza valori pentru diferite zile, în situații apropiate celor cotidiene. Atunci când se calculează o medie pe o perioadă de câteva zile, aceste valori au unele dintre avantajele tensiunii arteriale ambulatorii, adică nu prezintă un efect „de halat alb” semnificativ, sunt mai reproductibile și prezic prezența și progresia leziunilor organelor țintă, ca și riscul de evenimente cardiovasculare mai bine decât valorile determinate în cabinet^{81,89,90,92,126,127}. De aceea, măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu pe perioade corespunzătoare poate fi recomandată înainte și în cursul terapiei deoarece, de asemenea, acest procedeu relativ ieftin poate îmbunătăți complianța pacientului la tratament¹²⁸.

Când se recomandă auto-măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu⁷⁵:

- Sugerați utilizarea dispozitivelor validate. Puține dintre dispozitivele pentru măsurarea tensiunii arteriale la nivelul articulației pumnului, disponibile la ora actuală, au fost validate satisfăcător⁷⁶; la utilizarea acestor dispozitive, se recomandă ca subiectul să mențină brațul la nivelul cordului în timpul măsurării.
- Sunt de preferat dispozitivele semiautomate față de sfigmomanometrul cu mercur, pentru a evita dificultățile legate de necesitatea educării pacientului asupra modului de utilizare, ca și erorile datorate problemelor auditive la vârstnici.
- Instruiți pacientul să realizeze măsurarea în poziție șezând după câteva minute de repaus, de preferat dimineața și seara. Informați-l despre faptul că valorile pot să difere între determinări, datorită variabilității spontane a tensiunii arteriale.
- Evitați cererea măsurării unui număr excesiv de valori și asigurați-vă că măsurătorile includ in-

Caseta 3. Declarație de poziție: Măsurarea TA în ambulator și la domiciliu

TA în ambulator

- Deși TA măsurată în cabinet sau în spital ar trebui utilizată ca referință, TA măsurată în ambulator ar putea îmbunătăți predicția riscului cardiovascular la pacienții netratați și tratați.
- Valorile normale sunt diferite pentru TA de cabinet și ambulatorie (TABELUL 5).
- Monitorizarea ambulatorie pe 24 h a TA trebuie luată în considerare în special când:
 - este descoperită o variabilitate marcată a TA de cabinet, în cursul aceleiași consultații sau la consultații diferite;
 - este măsurată o TA de cabinet crescută la subiecți cu un risc cardiovascular total scăzut;
 - există o discrepanță marcată între valorile TA măsurate în cabinet și la domiciliu;
 - este suspectată rezistența la tratamentul medicamentos;
 - sunt suspectate episoade hipotensive, mai ales la pacienții vârstnici și la cei diabetici;
 - TA măsurată în cabinet este crescută la gravide și se suspectează pre-eclampsia.

TA la domiciliu

- Auto-măsurarea TA la domiciliu are valoare clinică, iar semnificația sa prognostică este acum demonstrată. Aceste determinări ar trebui încurajate, cu scopul de a:
 - furniza mai multe informații despre efectul hipotensor al tratamentului la concentrație serică minimă și, ca urmare, despre acoperirea terapeutică de-a lungul intervalului de timp dintre doze;
 - îmbunătăți complianța pacientului la regimurile terapeutice;
 - atunci când există dubii cu privire la informațiile date de măsurarea în ambulator a TA.
- Auto-măsurarea TA la domiciliu ar trebui descurajată atunci când:
 - induce anxietate pacientului;
 - determină auto-modificarea regimului terapeutic.
- Valorile normale sunt diferite pentru TA de cabinet și cea măsurată la domiciliu (TABELUL 5).

tervalul anterior ingestiei medicamentelor, astfel încât să se obțină informații despre durata efectului tratamentului.

- Rețineți că, la fel ca și în cazul tensiunii arteriale ambulatorii, valorile normale sunt mai scăzute pentru tensiunea arterială la domiciliu comparativ cu tensiunea arterială de cabinet. Considerați 130 – 135/85 mmHg ca valorile corespunzătoare cu cele de 140/90 mmHg măsurate în cabinet sau în spital (TABELUL 5).
- Dați pacientului instrucțiuni clare cu privire la necesitatea de a furniza medicului valorile măsurate și de a evita auto-modificarea regimurilor terapeutice.

3.1.4 Hipertensiunea izolată de cabinet sau hipertensiunea „de halat alb“

La unii pacienți, tensiunea arterială de cabinet este crescută persistent, în timp ce tensiunea arterială pe 24 ore sau tensiunea arterială măsurată la domiciliu sunt în limite normale. Această situație este cunoscută sub numele de „hipertensiune de halat alb“¹²⁹, deși este de preferat termenul mai descriptiv de „hipertensiune izolată de cabinet (sau spital)“, deoarece diferența dintre tensiunea arterială de cabinet și tensiunea arterială ambulatorie nu se corelează cu creșterea tensiunii arteriale de cabinet indusă de reacția la prezența unui medic sau a unei asistente¹³⁰, adică adevăratul „efect de halat alb“^{131,132}. Indiferent de terminologie, sunt disponibile acum dovezi că hipertensiunea izolată de cabinet ar fi prezentă la aproximativ 15% din populația generală și că ar fi răspunzătoare pentru o proporție notabilă (o treime sau mai mult) dintre subiecții la care este diagnosticată hipertensiunea^{106,133,134}. Există dovezi că la indivizii cu hipertensiune izolată de cabinet riscul cardiovascular este mai mic decât la cei cu tensiune arterială crescută atât în cabinet, cât și în ambulator^{90,92,106,133-138}. Totuși, câteva, deși nu toate studiile, au raportat că această situație se asociază cu o prevalență mai mare a leziunilor organelor țintă și anormaliilor metabolice decât în cazul subiecților normotensivi, ceea ce sugerează că nu ar fi un fenomen clinic inocent¹³³. Dovezile privind semnificația sa prognostică

nefavorabilă sunt mai puțin evidente în studii, atunci când datele sunt adaptate pentru vârstă și sex^{92,106,133,138}, dar există un raport privind asocierea sa cu o frecvență a evenimentelor cardiovasculare intermediară între cea a subiecților cu tensiune arterială normală și hipertensiune atât în, cât și în afara cabinetului¹³³.

Este dificil de prezis care dintre pacienții cu hipertensiune de cabinet vor avea hipertensiune izolată de cabinet, dar această situație este mai frecventă la femei cu hipertensiune grad 1 (ușoară), la vârste mai avansate, la nefumători, în hipertensiunea cu debut recent și când există un număr limitat de determinări ale tensiunii arteriale în cabinet⁷⁵. Hipertensiunea izolată de cabinet trebuie diagnosticată când tensiunea arterială măsurată în cabinet este $\geq 140/90$ mmHg la minimum 3 determinări, în timp ce tensiunea arterială medie pe 24 ore și tensiunea arterială diurnă sunt în limite normale. Diagnosticul său se poate baza, de asemenea, pe valorile tensiunii arteriale la domiciliu (când media câtorva înregistrări este $< 135/85$ mmHg și valorile la cabinet sunt $\geq 140/90$ mmHg), cu mențiunea că subiecții cu hipertensiune izolată de cabinet diagnosticați prin monitorizarea tensiunii arteriale ambulatorii pot să nu fie chiar același grup cu cel identificat prin măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu^{133,139}. Unii indivizi pot avea o tensiune arterială crescută la domiciliu și o tensiune arterială ambulatorie normală și vice versa. Identificarea hipertensiunii izolate de cabinet ar trebui urmată de căutarea factorilor de risc metabolici și a leziunilor de organ. Tratamentul medicamentos ar trebui instituit când există dovezi de afectare a organelor țintă sau un profil de risc cardiovascular înalt. Totuși, modificarea stilului de viață și urmărirea îndeaproape se recomandă la toți pacienții cu hipertensiune izolată de cabinet, chiar dacă se decide a nu se iniția terapia farmacologică.

3.1.5 Hipertensiunea ambulatorie izolată sau hipertensiunea mascată

Fenomenul invers al „hipertensiunii de halat alb“ a fost, de asemenea, descris: subiecții cu tensiunea arterială de cabinet normală ($< 140/90$ mmHg) pot avea valori crescute ale tensiunii arteriale în ambulator sau la domiciliu, situație denumită „hipertensiune ambulatorie izolată“ sau „hipertensiune mascată“^{92,95,106,132-134,137,139-141}. Prevalența în populație este aproximativ aceeași cu cea a hipertensiunii izolate de cabinet^{106,133,134,141} și s-a calculat că aproximativ 1 din 7 sau 8 subiecți cu tensiunea arterială de cabinet normală pot aparține acestei categorii¹³³. Deși există informații limitate referitoare la persistența în timp a acestei situații¹⁴², s-a

Tabelul 5. Valorile prag ale TA (mmHg) pentru definirea HTA în funcție de diferite tipuri de măsurare

	TA sistolică	TA diastolică
În cabinet sau în spital	140	90
24 ore	125 – 130	80
Ziua	130 – 135	85
Noaptea	120	70
La domiciliu	130 – 135	85

arătat că astfel de subiecți au o prevalență mai mare a leziunilor organelor țintă¹³⁹, cu o prevalență crescută a factorilor de risc metabolici¹³³, comparativ cu subiecții cu tensiune arterială cu adevărat normală. Studiile prognostice au sugerat că hipertensiunea mascată crește riscul cardiovascular, care pare a fi apropiat de cel al subiecților cu hipertensiune în și în afara cabinetului⁹
2,106,133,134,137,141.

În concluzie, studiile din ultimii ani au furnizat din ce în ce mai multe dovezi privind importanța clinică a măsurării tensiunii arteriale în afara cabinetului, deoarece astfel se poate caracteriza mai precis severitatea hipertensiunii și se poate identifica un profil de risc mai înalt la unii indivizi aparent normotensivi. Într-un studiu observațional recent pe termen lung, riscul de deces la 12 ani a crescut progresiv de la situația de a fi normotensiv la cabinet, la domiciliu și pe 24 ore, la situația de a fi diagnosticat hipertensiv prin una, două sau toate cele trei modalități de măsurare a tensiunii arteriale¹³³. Măsurarea tensiunii arteriale în ambulator și la domiciliu poate furniza informații utile, chiar atunci când nu există creșteri aparente ale tensiunii arteriale în spital, mai ales la subiecții cu multipli factori de risc și leziuni ale organelor țintă.

3.1.6 Tensiunea arterială în timpul exercițiului fizic și testelor de laborator

Atât stresorii fizici cât și psihici au fost utilizați în laborator pentru evaluarea răspunsului tensiunii arteriale la stimuli și potențiala sa utilitate clinică. Stresul fizic implică exercițiu fizic activ (efort dinamic sau static) sau stres fizic pasiv, cum ar fi testul presor la rece. Stresul psihic este dat de o problemă matematică, tehnică sau de natură decizională¹⁴³.

Toți stresorii cresc tensiunea arterială și răspunsul tensional individual variabil a fost evaluat cu privire la predicția hipertensiunii cu debut recent, a leziunilor organelor țintă și afecțiunilor cardiovasculare sau decesului.

Datele referitoare la predicția hipertensiunii sunt controversate¹⁴⁴. Unele studii au raportat un risc semnificativ și independent pentru hipertensiune la subiecții care au prezentat răspunsuri disproporționate ale tensiunii arteriale la efort¹⁴⁵, iar la bărbați răspunsurile tensiunii arteriale la stresul psihic au prezis valorile tensionale ulterioare și hipertensiunea la 10 ani de urmărire¹⁴⁶. Totuși, doar o mică parte din variația valorilor tensionale ulterioare a fost explicată prin răspunsul diferit la stresul psihic, iar alte studii¹⁴⁷ au condus la rezultate negative.

În ceea ce privește leziunile organelor țintă, majori-

tatea studiilor pe subiecți normotensivi și hipertensivi nu au observat o relație semnificativă între efectul presor al exercițiului fizic dinamic și hipertrofia ventriculară stângă după adaptarea adecvată pentru tensiunea arterială de repaus¹⁴⁸⁻¹⁵⁴, dar într-un raport recent, modificarea tensiunii arteriale sistolice de repaus la exercițiul fizic submaximal s-a dovedit a fi un predictor puternic al hipertrofiei ventriculare stângi la indivizii prehipertensivi¹⁵⁵. Semnificația reactivității tensiunii arteriale la exercițiul static a fost rar explorată, dar nu a fost raportată o asociere semnificativă între răspunsul tensiunii arteriale la strângerea mâinii și masa ventriculului stâng¹⁵⁶, în timp ce creșterea tensiunii arteriale indusă de testul presor la rece a prezis masa ventriculului stâng¹⁵³ într-un singur raport¹⁵⁷. Efectul asupra tensiunii arteriale al unei probleme aritmetice a fost într-o relație semnificativă cu remodelarea concentrică a ventriculului stâng, dar nu cu masa ventriculului stâng într-un studiu¹⁵⁸, în timp ce alte studii nu au reușit să descopere asociații pozitive între structura ventriculului stâng și acest tip de reactivitate a tensiunii arteriale^{153,157}.

Există dovezi contradictorii dacă un răspuns exagerat al tensiunii arteriale la exercițiul pe bicicletă poate prezice morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară independent de valorile de repaus^{149,159}, deși rezultatele unui studiu pe 21 ani au arătat recent că tensiunea arterială sistolică atât în clinostatism, cât și în timpul unui exercițiu de 6 minute furnizează informații predictive despre decesul cardiovascular, în special la subiecții cu creșterea ușoară a tensiunii arteriale¹⁶⁰. Totuși, situația poate fi diferită în cazul unei hipertensiuni mai severe. Dacă o creștere excesivă a tensiunii arteriale în cursul exercițiului fizic adaugă date prognostice la tensiunea arterială de repaus, acest fapt poate depinde de efectul exercițiului asupra debitului cardiac. Dacă creșterea debitului cardiac indusă de exercițiu este alterată, așa cum se observă în hipertensiunea severă, tensiunea arterială în timpul exercițiului nu mai prezintă semnificație prognostică independentă. Există unele dovezi că alterarea scăderii rezistenței vasculare sistemice în cursul exercițiului fizic indică un prognostic prost^{159,161}.

În concluzie, rezultatele privind relațiile independente dintre răspunsul tensiunii arteriale la stresori fizici și psihici, hipertensiunea viitoare și leziunile organelor țintă nu sunt consistente și, dacă au o semnificație, aceasta este mică. În ceea ce privește predicția evenimentelor cardiovasculare, studiul pe 21 ani menționat mai sus¹⁶⁰ sugerează că un test de efort poate

furniza unele informații prognostice suplimentare, cel puțin la pacienții cu creșteri ușoare ale tensiunii arteriale, deoarece în absența altor factori de risc sau a leziunilor organelor țintă, decizia asupra necesității intervenției terapeutice poate fi dificilă. În sfârșit, nu trebuie uitat că măsurarea non-invazivă a tensiunii arteriale în timpul testului de efort se limitează la valorile sistolice, și că acuratețea acestora este mult mai mică comparativ cu cea a valorilor de repaus.

3.1.7 Presiunea arterială centrală

Datorită suprapunerii variabile a undelor directe și reflectate de-a lungul arborelui arterial, presiunea sistolică aortică și presiunea pulsului (adică presiunea exercitată la nivelul cordului, creierului și rinichiului) pot fi diferite față de presiunea brahială măsurată convențional¹⁶². Mai mult decât atât, s-a emis de mult ipoteza că presiunea sistolică periferică și centrală și presiunea pulsului ar putea fi afectate în mod diferit de medicamentele antihipertensive¹⁶³. Necesitatea măsurării invazive a presiunii sangvine centrale a supus acest subiect cercetării. Totuși, recent, a fost descrisă o metodă pentru estimarea non-invazivă a presiunii aortice, prin calcularea „indicelui de augmentare” pornind de la graficul presiunii unde pulsului înregistrată la nivelul unei artere periferice^{164,165}. Utilizarea acestei metode a confirmat că efectele medicației antihipertensive asupra presiunii sistolice centrale și asupra presiunii pulsului nu reflectă invariabil pe cele de la nivelul arterei brahiale^{166,167}. Mai mult, rezultatele obținute într-un sub-studiu mare efectuat în cadrul unui trial randomizat au arătat că presiunea pulsului centrală, evaluată prin „indicele de augmentare”, se corelează semnificativ cu evenimentele cardiovasculare¹⁶⁶. Totuși, este necesar ca rolul prognostic al presiunii sangvine centrale versus presiunea sangvină periferică să fie confirmat prin studii observaționale și intervenționale pe scară mai largă.

3.2 Antecedentele personale și heredocolaterale (Casetă 4)

Antecedentele heredocolaterale se vor obține amănunțit, acordându-se o atenție specială existenței hipertensiunii, diabetului zaharat, dislipidemie, bolii coronariene premature, accidentului vascular cerebral, afecțiunilor arteriale periferice sau renale.

Antecedentele personale trebuie să includă: a) existența și durata episoadelor hipertensive anterioare; b) simptomele sugestive pentru cauze secundare de hipertensiune și ingestia medicamentelor sau substanțelor care pot determina creșteri ale tensiunii arteriale, cum ar fi picăturile nazale, cocaina, amfetaminele,

Casetă 4. Ghiduri pentru evaluarea antecedentelor personale și heredocolaterale

1. Durata și nivelul anterior al creșterii TA.
2. Elemente de hipertensiune secundară:
 - a. antecedente heredocolaterale de boală renală (rinichi polichistic);
 - b. boală renală, infecție a tractului urinar, hematurie, abuz de analgezice (afecțiune renală parenchimatooasă);
 - c. ingestie de medicamente/substanțe: contraceptive orale, carbenoxolonă, picături nazale, cocaină, amfetamine, steroizi, antiinflamatorii non-steroidiene, eritropoietină, ciclosporină;
 - d. episoade de transpirație, cefalee, anxietate, palpitații (feocromocitom);
 - e. episoade de slăbiciune musculară și tetanie (aldosteronism).
3. Factori de risc:
 - a. antecedente personale și heredocolaterale de hipertensiune și afecțiune cardiovasculară;
 - b. antecedente personale și heredocolaterale de dislipidemie;
 - c. antecedente personale și heredocolaterale de diabet zaharat;
 - d. fumat;
 - e. dietă;
 - f. obezitate; gradul de sedentarism;
 - g. sforăit; apnee în somn (informații și de la partenerul de viață);
 - h. tipul de personalitate.
4. Simptome ale leziunii de organ:
 - a. creier și ochi: cefalee, vertij, tulburări vizuale, atacuri ischemice tranzitorii, deficit motor sau senzitiv;
 - b. cord: palpitații, durere precordială, dispnee, edeme maleolare;
 - c. rinichi: sete, poliurie, nicturie, hematurie;
 - d. artere periferice: extremități reci, claudicație intermitentă.
5. Terapie antihipertensivă anterioară:
 - a. medicamente utilizate, eficacitatea acestora și reacțiile adverse raportate.
6. Factori personali, familiali și de mediu.

contraceptivele orale, steroizii, antiinflamatoarele non-steroidiene, eritropoietina și ciclosporina; c) factori legați de stilul de viață, cum ar fi ingestia de grăsimi (în special grăsimi animale), sare și alcool, fumatul, activitatea fizică, creșterea în greutate de la vârste tinere; d) antecedentele sau simptomele actuale sugestive pentru

boală coronariană, insuficiență cardiacă, boală cerebro-vasculară sau afecțiune vasculară periferică, boală renală, diabet zaharat, gută, dislipidemie, astm bronșic sau orice altă afecțiune semnificativă, ca și medicamentele utilizate în tratamentul acestor afecțiuni; e) terapia antihipertensivă anterioară, rezultatele acesteia și reacțiile adverse; f) factori de ordin personal, familial și de mediu, care pot influența tensiunea arterială, riscul cardiovascular, ca și evoluția și rezultatul terapiei. De asemenea, medicul trebuie să se intereseze în legătură cu obiceiul pacientului de a sforăi, care poate fi semn al sindromului de apnee în somn și de risc cardiovascular crescut.

3.3 Examenul clinic (Caseta 5)

În plus față de tensiunea arterială, frecvența cardiacă trebuie măsurată cu atenție (monitorizarea pulsului minimum 30 secunde sau mai mult dacă sunt raportate aritmii), deoarece valorile crescute în mod repetat pot indica un risc mai mare, activitate simpatică crescută sau parasimpatică scăzută⁶²⁻⁶⁵, sau insuficiență cardiacă. Examenul fizic trebuie orientat către evidențierea factorilor de risc adițional, semnelor sugestive pentru hipertensiune secundară, ca și a leziunilor organelor țintă. Circumferința abdominală ar trebui măsurată cu pacientul ridicat și ar trebui obținute greutatea și înălțimea pentru a calcula indicele de masă corporală printr-o formulă standard.

3.4 Investigații paraclinice (Caseta 6)

Investigațiile paraclinice au ca obiectiv furnizarea de dovezi privind factorii de risc adițional, identificarea hipertensiunii secundare și a prezenței sau absenței leziunii organelor țintă. Investigațiile ar trebui să progreseze de la cele mai simple la cele mai complicate. Cu cât pacientul este mai tânăr, cu cât tensiunea arterială este mai înaltă și cu cât dezvoltarea hipertensiunii este mai rapidă, cu atât mai minuțios ar trebui să fie trivalentul diagnostic. Totuși, investigațiile minime necesare rămân un subiect de discuție.

În contextul european, în care afecțiunile cardiovasculare reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate, investigațiile de rutină ar trebui să includă: glicemie à jeun, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride (à jeun), acid uric seric, creatinină serică, potasiu seric, hemoglobină și hematocrit; analiza urinară prin metoda dipstick, care permite detecția microalbuminuriei; examen microscopic urinar și o electrocardiogramă. Determinarea creatininei serice reprezintă o evaluare imprecisă a funcției renale. Cu toate acestea, chiar o mică creștere a acesteia poate indica o leziune renală substanțială și un risc crescut

Caseta 5. Examenul clinic pentru hipertensiune secundară, leziunea de organ și obezitatea viscerală

Semne care sugerează existența hipertensiunii secundare și a leziunii de organ

- Trăsături ale sindromului Cushing
- Semne cutanate de neurofibromatoză (feocromocitom)
- Nefromegalie (rinichi polichistic)
- Auscultația de sufluri abdominale (hipertensiune reno-vasculară)
- Auscultația de sufluri precordiale sau toracice (coarctare de aortă sau boală aortică)
- Puls femural diminuat și întârziat și TA scăzută la nivel femural (coarctare de aortă, boală aortică)

Semne care sugerează leziunea de organ

- Creier: sufluri la nivel carotidian, deficit motor sau senzitiv
- Retină: anomalii la examenul fundului de ochi
- Cord: localizarea și caracteristicile șocului apexian, aritmie, galop ventricular, raluri pulmonare, edeme periferice
- Artere periferice: absența, reducerea sau asimetria pulsului, extremități reci, leziuni ischemice cutanate
- Artere carotide: sufluri sistolice

Dovezi de obezitate viscerală

- Greutatea corporală
- Circumferința abdominală crescută (poziție ridicată) B: >102 cm; F: >88 cm
- Indice de masă corporală crescut [greutatea (kg)/înălțimea (m)²]
- Supraponderalitate ≥ 25 kg/m²; Obezitate ≥ 30 kg/m²

de afecțiune cardiovasculară. Valorile creatininei serice ar trebui utilizate, de asemenea, pentru estimarea clearance-ului creatininei prin formula Cockcroft-Gault sau a ratei filtrării glomerulare prin formula MDRD^{51,52}, procedee ușoare care permit identificarea pacienților cu reducerea filtrării glomerulare și risc cardiovascular crescut, dar la care valorile creatininei serice sunt încă în limite normale (vezi și capitolul 3.6.3). Dacă glicemia à jeun este $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl), se recomandă efectuarea unui test de toleranță la glucoză¹⁶⁸. Valori repetate ale glicemiei à jeun ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) și un test de toleranță la glucoză anormal sunt considerate

Caseta 6. Investigații paraclinice

Investigații de rutină

- Glicemie à jeun
- Colesterol total seric
- LDL-colesterol seric
- HDL-colesterol seric
- Trigliceride serice à jeun
- Potasemie
- Acid uric seric
- Creatinină serică
- Clearance-ul creatininei estimat (formula Cockcroft-Gault) sau rata filtrării glomerulare (formula MDRD)
- Hemoglobina și hematocrit
- Analize urinare (completate prin microalbuminurie prin dipstick și examenul microscopic)
- Electrocardiograma

Investigații recomandate

- Ecocardiografia
- Ecografia carotidiană
- Proteinuria cantitativă (dacă testul dipstick este pozitiv)
- Indicele gleznă-braț
- Examenul fund de ochi
- Testul de toleranță la glucoză (dacă glicemia à jeun > 5,6 mmol/l (100 mg/dl))
- Monitorizarea TA ambulatorii pe 24 ore și la domiciliu
- Măsurarea vitezei undei pulsului (dacă este disponibilă)

Investigații complementare (de specialitate)

- Căutarea suplimentară a leziunilor cerebrale, cardiace, renale și vasculare - obligatorie în hipertensiunea complicată.
- Căutarea hipertensiunii secundare, când aceasta este sugerată de antecedente, examenul fizic sau testele de rutină: măsurarea reninei, aldosteronului, corticosteroidelor, catecolaminelor plasmatice și/sau urinare; arteriografie; ecografie renală și suprarenală; tomografie computerizată; rezonanță magnetică.

sugestive pentru diabet zaharat¹⁶⁸. Deși s-a raportat că proteina C reactivă cu sensibilitate înaltă (hsCRP) ar fi un factor predictiv al incidenței evenimentelor cardiovasculare în câteva situații clinice¹⁶⁹, valoarea sa suplimentară în determinarea riscului cardiovascular global este nesigură¹⁷⁰, cu excepția pacienților cu sindrom metabolic, la care s-a raportat că valorile

hsCRP sunt asociate cu o creștere suplimentară marcată a riscului^{171,172}. Valoarea altor markeri ai inflamației (fibrinogen, citokine, homocisteină și peptid natriuretic cerebral etc.)¹⁷³ pentru stratificarea riscului cardiovascular este obiectul unei cercetări active, dar în prezent nu se recomandă măsurarea lor în practica curentă.

3.5 Analiza genetică

Există frecvent antecedente heredo-colaterale de hipertensiune la pacienții hipertensivi, ceea ce sugerează că ereditatea contribuie la patogeneza acestei afecțiuni. Hipertensiunea esențială este o afecțiune extrem de heterogenă, care prezintă o etiologie multifactorială și anomalii poligenice^{174,175}. Modificări la nivelul anumitor gene ar putea determina sensibilizarea individului la un anumit factor de mediu. A fost descris la om un număr de mutații la nivelul genelor care codifică principalele sisteme de control al tensiunii arteriale, dar rolul lor exact în patogeneza hipertensiunii esențiale rămâne încă neclar. Totuși, predispoziția genetică a pacientului ar putea influența enzimele implicate în metabolismul medicamentelor, iar acest fapt, în schimb, ar putea afecta atât eficacitatea, cât și reacțiile adverse ale agenților antihipertensivi. Există exemple de studii farmacogenetice și farmacogenomice, care abordează aceste subiecte¹⁷⁶. Mai mult, au fost descrise câteva forme monogenice rare de hipertensiune, cum ar fi aldosteronismul glucocorticoid-reversibil, sindromul Liddle și altele, în care o singură mutație genică explică complet patogeneza hipertensiunii și dictează modalitatea de tratament¹⁷⁷.

3.6 Identificarea leziunilor subclinice ale organelor țintă (Caseta 7)

Datorită importanței leziunilor subclinice de organ ca un stadiu intermediar în continuum-ul afecțiunii vasculare și ca unul dintre determinanții riscului cardiovascular global, semnele afectării organelor țintă ar trebui căutate cu atenție. Ar trebui subliniat că este acum disponibil un mare număr de dovezi referitor la rolul crucial al leziunilor subclinice de organ în determinarea riscului cardiovascular la indivizii cu și fără tensiune arterială crescută.

1. S-a arătat în mod repetat că microalbuminuria se asociază cu o incidență crescută a afecțiunilor cardiovasculare, nu numai la subiecții diabetici, dar și la cei non-diabetici¹⁷⁸⁻¹⁸⁴. În plus, a fost documentat un risc crescut pentru nivelurile proteinelor urinare mai scăzute decât cele definite ca microalbuminurie^{181,182,185,186}.
2. Au existat confirmări suplimentare în ceea ce

Caseta 7. Declarație de poziție: Identificarea leziunilor subclinice ale organelor țintă

Datorită importanței leziunilor subclinice de organ ca un stadiu intermediar în continuum-ul afecțiunii vasculare și ca unul dintre determinanții riscului cardiovascular global, semnele afectării organelor țintă ar trebui căutate cu atenție, prin metode adecvate:

1. Cord – Electrocardiograma ar trebui să facă parte din toate evaluările de rutină ale subiecților cu HTA, pentru a detecta hipertrofia ventriculară stângă, modele de „strain”, ischemia și aritmiile. Ecocardiografia este recomandată atunci când este considerată utilă o detecție mai sensibilă a hipertrofiei ventriculare stângi. Modelele geometrice pot fi definite ecocardiografic, dintre acestea hipertrofia concentrică având prognosticul cel mai prost. Disfuncția diastolică poate fi evaluată prin eco Doppler transmitral.
2. Vase sangvine – Evaluarea ultrasonografică a arterelor carotide este recomandată când detecția hipertrofiei vasculare sau a aterosclerozei asimptomatice este considerată utilă. Îngroșarea arterelor mari (care determină hipertensiune sistolică izolată la vârstnici) poate fi măsurată prin viteza undei pulsului. Această metodă ar putea fi recomandată mai mult dacă disponibilitatea sa ar fi mai mare. Un indice gleznă-braț scăzut semnalează o afecțiune arterială periferică avansată.
3. Rinichi – Diagnosticul de afectare renală legată de hipertensiune se bazează pe identificarea unei funcții renale reduse sau a excreției urinare crescute de albumină. Estimarea, pe baza creatininei serice, a ratei filtrării glomerulare (formula MDRD, necesitând vârsta, sexul, rasa), sau a clearance-ului creatininei (formula Cockcroft-Gault, necesitând și greutatea corporală) ar trebui să fie procedee de rutină. Proteinuria ar trebui căutată la toți pacienții hipertensivi prin metoda dipstick. La pacienții la care testul dipstick este negativ, microalbuminuria ar trebui determinată și corelată cu excreția urinară a creatininei.
4. Examenul fund de ochi – Examenul fund de ochi este recomandat numai în hipertensiunea severă. Modificările retiniene ușoare sunt în mare măsură nespecifice, cu excepția pacienților tineri. Hemoragiile, exsudatele retiniene și edemul papilar, prezente numai în hipertensiunea severă, sunt asociate cu un risc cardiovascular crescut.

5. Creier – Infarctele cerebrale silențioase, infarctele lacunare, microhemoragiile și leziunile substanței albe nu sunt rare la hipertensivi și pot fi detectate prin RMN sau CT. Problemele legate de disponibilitate și costuri nu permit utilizarea lor nediscriminativă. La pacienții hipertensivi vârstnici, testele cognitive pot ajuta în detecția alterării cerebrale incipiente.

TABELUL 4 sintetizează disponibilitatea, valoarea prognostică și costul procedurilor utilizate pentru detecția leziunilor subclinice ale organelor țintă.

privește rolul prognostic nefast al hipertrofiei ventriculare stângi¹⁸⁷⁻¹⁸⁹, ca și al îngroșării intimă-medie carotidiene (190-193), alături de dovezi că prevalența acestora la subiecții hipertensivi obișnuiți este mult mai frecventă decât cea observată atunci când sunt practicate numai investigații de rutină¹⁹⁴. În absența investigațiilor ultrasonografice care să ateste hipertrofia ventriculară stângă și îngroșarea vasculară sau prezența plăcilor aterosclerotice, până la 50% dintre subiecții hipertensivi ar putea fi clasificați în mod greșit în grupul de risc adițional scăzut sau moderat, în timp ce prezența afectării cardiace sau vasculare îi introduce într-un grup de risc mai înalt¹⁹⁴.

3. Analizele retrospective ale trialurilor prospective^{57-61,195} au arătat că reducerea indusă de tratament a nivelului proteinuriei și a hipertrofiei ventriculare stângi este însoțită de reducerea incidenței evenimentelor cardiovasculare, ceea ce sugerează că evaluarea leziunilor de organ este recomandabilă nu numai pentru a cuantifica riscul cardiovascular global inițial, ci și pentru a monitoriza protecția indusă de tratament.

Din această cauză, ghidul de față, ca și cel din 2003³, dedică un capitol special dovezilor referitoare la riscul reprezentat de diferitele afectări ale organelor țintă și metodelor de detecție a acestora. În general, screening-ul pentru detecția microalbuminuriei ar trebui considerat acum un procedeu de rutină, care trebuie efectuat la toți pacienții hipertensivi, ca și la cei cu sindrom metabolic chiar în prezența tensiunii arteriale normale înalte. Ecocardiografia și ecografia vasculară pot fi considerate teste recomandabile, mai ales la pacienții la care leziunile de organ nu sunt detectate prin investigații de rutină cum ar fi electrocardiograma și la

vârstnici, la care hipertrofia cardiacă și boala arterială sunt frecvente. De asemenea, informații utile despre afectarea vasculară pot fi obținute măsurând complianța arterială prin viteza unde pulsului. Totuși, la ora actuală această metodă nu este suficient de răspândită, și ca urmare informațiile furnizate de ea sunt de dorit, dar dificil de obținut.

Metodele pentru evaluarea leziunilor de organ sunt menționate în detaliu în cele ce urmează.

3.6.1 Cordul

Electrocardiograma ar trebui să facă parte din toate evaluările de rutină ale subiecților cu hipertensiune arterială. Sensibilitatea sa pentru identificarea hipertrofiei ventriculare stângi este scăzută, dar totuși hipertrofia detectată prin indicele Sokolow-Lyon (SV1 + RV5-6 >38 mm) sau prin produsul voltaj-durată QRS Cornell (>2440 mm*ms) este un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare¹⁸⁷, iar utilizarea sa ca marker al afectării cardiace și al regresiei ei indusă de tratament pare să fie valoroasă, cel puțin la pacienții peste 55 ani^{195,196}. Electrocardiograma poate fi, de asemenea, utilizată pentru a detecta pattern-uri de suprasarcină ventriculară sau „strain“ (care indică un risc mai sever)¹⁸⁷, ischemie, tulburări de conducere și aritmii, inclusiv fibrilația atrială, care nu sunt rare la pacienții hipertensivi vârstnici. Monitorizarea Holter electrocardiografică este indicată în hipertensiune atunci când trebuie detectate aritmii sau episoade ischemice. Aceasta poate, de asemenea, furniza dovezi referitoare la o variabilitate redusă a frecvenței cardiace, care poate apare în hipertensiunea severă⁷². Totuși, semnificația prognostică negativă a acesteia nu este dovedită, deși a fost demonstrată pentru insuficiența cardiacă și post infarct¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

Deși prezintă o serie de limite tehnice (diferențe între operatori, slaba calitate a imaginii la pacienții obezi și la cei cu pneumopatie obstructivă etc.), ecocardiografia are o sensibilitate mai mare decât electrocardiograma în diagnosticul hipertrofiei ventriculare stângi²⁰⁰ și în predicția riscului cardiovascular¹⁸⁸ și poate ajuta în stratificarea mai precisă a riscului global și în stabilirea terapiei¹⁹⁴. O evaluare adecvată include măsurarea dimensiunilor septului interventricular, a grosimii peretelui posterior al ventriculului stâng și a diametrului telediastolic ventricular stâng, cu calcularea masei ventriculare stângi conform formulelor în vigoare²⁰¹. Deși relația dintre indicele masei ventriculului stâng și riscul cardiovascular este continuă, sunt larg utilizate valorile prag de 125 g/m² la bărbați și 110 g/m² la femei pentru estimările hipertrofiei ventriculare stângi. Hipertrofia

concentrică (raport perete/rază $\geq 0,42$, cu masa ventriculară stângă crescută)²⁰², hipertrofia excentrică (raport perete/rază $< 0,42$, cu masa ventriculară stângă crescută) și remodelarea concentrică (un raport perete/rază $\geq 0,42$, cu masa ventriculară stângă normală), toate acestea sunt factori predictivi pentru incidența crescută a afecțiunilor cardiovasculare, dar s-a arătat că hipertrofia concentrică este condiția care crește cel mai mult riscul^{203,204}.

În plus, ecocardiografia furnizează o metodă de evaluare a funcției sistolice a ventriculului stâng; fracția de ejeție, ca și scurtarea fracționată endocardială și medio-parietală au fost propuse ca posibili predictorii suplimentari ai evenimentelor cardiovasculare^{205,206}. Umplerea diastolică a ventriculului stâng (o măsură a așa-numitei „funcții diastolice“) poate fi, de asemenea, evaluată Doppler prin măsurarea raportului undelor E/A ale fluxului sangvin transmitral, a timpului de relaxare protodiastolică și a fluxului venos pulmonar în atrial stâng²⁰⁷. Se pot obține, de asemenea, informații utile prin Doppler tisular la nivelul inelului mitral lateral²⁰⁸. Toate aceste determinări suscită un mare interes la ora actuală, deoarece este recunoscut în prezent că o proporție considerabilă (aproximativ 50%) din insuficiențele cardiace pot fi explicate prin „disfuncția diastolică“, cu o alterare a funcției sistolice minimă sau absentă, și că așa-numita „insuficiență cardiacă diastolică“ este o condiție cu prognostic nefast²⁰⁹. Alterările funcției diastolice sunt frecvente la hipertensivi, iar la subiecții vârstnici cu hipertensiune cel puțin unul din patru pacienți poate fi afectat²¹⁰. Aceste modificări pot apare în absența alterărilor funcției sistolice și chiar în absența hipertrofiei ventriculare stângi. Există dovezi că disfuncția diastolică crește riscul fibrilației atriale²¹¹. Mai mult, două studii au raportat că disfuncția diastolică este factor predictiv pentru insuficiența cardiacă consecutivă²⁰⁶ și se asociază cu o incidență crescută a mortalității generale²¹², deși într-un alt studiu a rezultat că această asociere nu este independentă de covariabile²¹³. În sfârșit, ecocardiografia furnizează unele informații despre prezența și gradul dilatației atriului stâng, care se corelează cu riscul de fibrilație atrială, afecțiuni cardiovasculare și deces²¹⁴⁻²¹⁶. De asemenea, pot fi obținute date despre anomalii segmentare de cinematică ale ventriculului stâng datorate ischemiei sau unui infarct în antecedente.

Alte procedee diagnostice, cum ar fi rezonanța magnetică nucleară, scintigrafia cardiacă, testul de efort și angiografia coronariană sunt rezervate unor indicații specifice. Radiografia toracică poate fi o metodă diag-

nostică suplimentară utilă, atunci când dispneea este simptomul principal sau când sunt căutate informații despre arterele mari intratoracice sau despre circulația pulmonară, dar în general, radiografia toracică este o metodă standard demodată pentru identificarea bolii cardiace hipertensive.

În ultimii ani, a crescut interesul pentru posibilitatea de a evalua gradul fibrozei cardiace, cu scopul de a îmbunătăți capacitatea masei ventriculare stângi crescute de a prezice prognosticul. Au fost utilizate tehnici bazate pe ecoreflectivitate^{217,218}; metoda prin dispersia inversată (backscattering) a semnalului poate reflecta într-o anumită măsură proprietățile contractile ale miocardului mai mult decât conținutul colagenic, în timp ce ecoreflectivitatea se corelează mai direct cu fibroza cuantificată histologic. Ecoreflectivitatea a arătat că constituția tisulară a hipertrofiei ventriculare stângi poate varia și că medicamentele care favorizează regresia ei pot să difere în ceea ce privește reducerea fibrozei²¹⁹. Acum cea mai precisă metodă de evaluare a constituției țesutului cardiac este reprezentată de rezonanța magnetică nucleară, al cărei cost, totuși, împiedică utilizarea sa pe scară largă. De asemenea, la ora actuală sunt cercetați marker-ii componente colagenice tisulare²¹⁹, dar aceștia sunt doar parțial derivați de la nivelul țesutului cardiac.

3.6.2 Vasele sangvine

Sunt disponibile o serie de teste de screening non-invazive pentru a identifica anomaliile structurale și funcționale ale arterelor mari în hipertensiune. Examenul ecografical arterelor carotide cu determinarea grosimii complexului intimă-medie (IMT) sau identificarea existenței plăcilor aterosclerotice s-a arătat că sunt factori de predicție atât ai accidentului vascular cerebral, cât și ai infarctului miocardic¹⁹⁰⁻¹⁹³. Relația dintre IMT carotidiană și evenimentele cardiovasculare este continuă, dar pentru arterele carotide comune un IMT >0,9 mm poate fi considerat ca valoare estimativă pentru existența unor anomalii. Este probabil ca examenul ultrasonografic limitat la artera carotidă comună (sediul infrecvent de ateroscleroză) să măsoare numai hipertrofia vasculară, în timp ce evaluarea aterosclerozei necesită și examenul bifurcației și/sau al arterei carotide interne, unde plăcile de aterom sunt mai frecvente²²⁰⁻²²². Prezența unei plăci ateromatoase poate fi identificată prin prezența IMT >1,3 sau 1,5 mm sau a unei creșteri focale a grosimii de 0,5 mm sau de 50% din valoarea IMT înconjurătoare²²⁰⁻²²². Există dovezi că, la pacienții hipertensivi netratați, fără leziuni ale organelor țintă la examinarea de rutină, aceste alterări sunt frecvente și

ca urmare examenul ultrasonografic carotidian poate adesea detecta leziuni vasculare și poate stratifica riscul mai precis¹⁹⁴. De asemenea, existența leziunilor arteriale poate fi sugerată de un indice gleznă-braț <0,9, utilizând examenul Doppler continuu și un manometru. Un indice gleznă-braț scăzut semnalează prezența unei afecțiuni arteriale periferice și, în general, a aterosclerozei avansate⁵⁶, în timp ce măsurarea IMT carotidian poate detecta modificări mai precoce²²⁰. Cu toate acestea, un indice gleznă-braț redus se corelează cu dezvoltarea ulterioară a anginei, infarctului miocardic, insuficienței cardiace, necesitatea by-pass-ului coronarian, accidentului vascular cerebral, necesitatea intervenției chirurgicale la nivel carotidian și vascular periferic^{15,223-226}, iar la pacienții cu afectare coronariană multi-vasculară conferă un risc adițional²²⁷.

În ultimii 10 ani, s-a acumulat o mare cantitate de date referitoare la complianța arterelor mari și fenomenul de reflecție a undei pulsului, care au fost identificate ca cei mai importanți determinanți fiziopatologici ai hipertensiunii sistolice izolate și creșterii undei pulsului²²⁸. Măsurarea complianței arteriale prin modificările diametrului vascular în relație cu modificările tensiunii arteriale este complexă și nepotrivită pentru uzul clinic. Pe de altă parte, măsurarea vitezei undei pulsului carotido-femorale furnizează o evaluare non-invazivă amănunțită a complianței arteriale, care este simplă și suficient de riguroasă pentru a fi considerată procedeu diagnostic²⁸. Aceasta deoarece s-a arătat că această determinare are o valoare predictivă independentă pentru mortalitatea generală și morbiditatea cardiovasculară, evenimentele coronariene și accidente vasculare cerebrale la pacienții cu hipertensiune esențială necomplicată^{54,55,229,230}. Deși relația dintre complianța aortică și evenimentele coronariene este continuă, o valoare prag >12 m/s a fost sugerată ca valoare estimativă a alterărilor semnificative ale funcției aortice, la hipertensivii de vârstă medie. Deși o utilizare clinică mai largă a vitezei undei pulsului și măsurării indicelui de augmentație poate aduce un plus de precizie în evaluarea leziunilor arteriale, disponibilitatea acestor tehnici este limitată la centrele de cercetare.

Așa cum se arată în **TABELUL 4**, o serie de alte metode pentru detectarea leziunilor vasculare nu pot fi utilizate clinic dintr-o multitudine de motive. Creșterea raportului perete/lumen la nivelul arterelor mici poate fi măsurată în țesutul subcutanat obținut prin biopsie gluteală. Aceste determinări pot demonstra modificări precoce în diabet și hipertensiune²³¹⁻²³⁴ și au

valoare predictivă pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară²³⁵, dar invazivitatea metodei face această abordare nepotrivită pentru uzul general. Creșterea conținutului în calciu al arterelor coronare cuantificat prin tomografie computerizată cardiacă de înaltă rezoluție a fost, de asemenea, validată prin studii prospective ca predictor al afecțiunilor cardiovasculare²³⁶, dar disponibilitatea sa limitată și costurile ridicate constituie probleme serioase. Disfuncția endotelială este factor predictiv într-o serie de afecțiuni cardiovasculare^{237,238}, deși datele referitoare la hipertensiune sunt încă destul de sărace²³⁹. Mai mult, tehnicile disponibile pentru investigarea răspunsului endotelial la diverși stimuli sunt invazive, laborioase și consumatoare de timp. În sfârșit, metodele nu sunt încă standardizate și nu există siguranța că funcția endotelială evaluată la nivelul unui organ este reprezentativă pentru alte teritorii vasculare. De aceea, evaluarea funcției endoteliale nu poate fi considerată utilă la ora actuală în evaluarea clinică a pacientului hipertensiv. Totuși, studiile actuale referitoare la marker-ii circulanți ai activității endoteliale și la progenitorii celulelor endoteliale sunt promițătoare²⁴⁰ și teste sau markeri mai simpli ai disfuncției endoteliale pot deveni disponibili în viitor. Aceasta ar putea favoriza evaluarea rolului lor prognostic pe o scară mai largă și o utilizare clinică mai răspândită.

3.6.3 Rinichii

Diagnosticul de afectare renală indusă de hipertensiune se bazează pe descoperirea unei funcții renale reduse și/sau pe detecția excreției urinare de albumină crescute²⁴¹. Insuficiența renală este acum clasificată în conformitate cu rata filtrării glomerulare calculată prin formula MDRD care necesită vârsta, sexul, rasa și valoarea creatininei serice a pacientului⁵². Valorile ratei filtrării glomerulare sub 60 ml/min/1,73 m² indică boală renală cronică stadiul 3, în timp ce valorile sub 30 și 15 ml/min/1,73m² indică boală renală cronică stadiul 4 și, respectiv, 5²⁴². Cealaltă formulă (aș-numita formulă Cockcroft-Gault) estimează clearance-ul creatininei și se bazează pe vârsta, sexul, greutatea corporală și valoarea creatininei serice a pacientului⁵¹. Această formulă este validă în domeniul de valori >60 ml/min, dar supraestimează clearance-ul creatininei în boala renală cronică stadiul 3-5²⁴². Ambele formule sunt de ajutor în detecția funcției renale ușor alterate, în situația în care valorile creatininei serice sunt încă în limite normale²⁴². Reducerea ratei filtrării glomerulare și creșterea riscului cardiovascular pot fi, de asemenea, sugerate de nivelurile serice crescute de cystatin C²⁴³.

O ușoară creștere a creatininei serice (până la 20%) poate apare uneori la inițierea sau modificarea terapiei antihipertensive, dar aceasta nu trebuie considerată ca semn al deteriorării renale progresive. Hiperuricemia este frecvent întâlnită la hipertensivii netratați (în special în pre-eclampsie) și s-a arătat că se corelează cu un debit renal scăzut și cu prezența nefrosclerozei²⁴⁴.

În timp ce concentrația creatininei serice crescută sau rata filtrării glomerulare estimată scăzută (sau clearance-ul creatininei) arată o rată a filtrării glomerulare redusă, creșterea excreției urinare de albumină sau proteine arată o alterare a barierei de filtrare glomerulară. S-a arătat că microalbuminuria (TABELUL 2) este predictor al dezvoltării nefropatiei diabetice în diabetul de tip 1 și 2²⁴⁵, în timp ce prezența proteinuriei indică în general existența leziunilor parenchimotoase renale constituite²⁴⁶. Atât la pacienții hipertensivi diabetici, cât și la cei non-diabetici, microalbuminuria, chiar sub valorile prag utilizate în prezent²⁴⁷, s-a arătat că este predictor al evenimentelor cardiovasculare^{178-186,248} și a fost raportată în câteva studii o relație continuă între mortalitatea cardiovasculară și non-cardiovasculară și raportul proteine urinare/creatinină $\geq 3,9$ mg/g la bărbați și 7,5 mg/g la femei^{185,186}. De aceea, termenul de microalbuminurie poate induce în eroare (pentru că sugerează în mod fals o leziune minoră) și ar trebui înlocuit cu cel de „grad scăzut de albuminurie”²⁴⁸. Microalbuminuria poate fi măsurată din spoturi urinare (probele urinare pe 24 ore sau cele nocturne trebuie descurajate datorită lipsei de acuratețe), prin raportarea concentrației albuminei urinare la concentrația creatininei urinare²⁴². Testele tip dipstick clasice detectează albuminuria peste 300 mg/g creatinină iar testul dipstick pentru microalbuminurie la valori de peste 30 mg/g creatinină. Teste dipstick sensibile pentru domenii mai joase ale albuminuriei sunt în cercetare.

În concluzie, identificarea alterării funcției renale la un pacient hipertensiv, exprimată prin oricare dintre anomaliiile menționate mai sus, este frecventă și constituie un foarte puternic predictor al evenimentelor cardiovasculare ulterioare și al decesului, chiar la pacienții tratați^{179,249-253}. De aceea, se recomandă estimarea ratei filtrării glomerulare și identificarea prezenței proteinuriei (prin metoda dipstick) la toți pacienții hipertensivi. La pacienții cu test dipstick negativ, albuminuria de grad scăzut ar trebui, de asemenea, să fie determinată în urină, utilizând una dintre metodele validate, cel puțin de două ori cu ocazii diferite. Albuminuria ar trebui corelată cu excreția urinară a creatininei, cu aplicarea criteriilor specifice în funcție de sexul pacientului.

3.6.4 Examenul fund de ochi

Spre deosebire de anii '30, când Keith, Wagener și Barker au clasificat modificările retiniene hipertensive în 4 stadii²⁵⁴, astăzi, majoritatea pacienților hipertensivi se prezintă precoce la medic, iar hemoragiile și exudatele (stadiul 3), ca să nu mai vorbim de edemul papilar (stadiul 4), sunt observate foarte rar. Dimpotrivă, modificările retiniene din stadiul 1 (îngustarea arteriolară focală sau difuză) și stadiul 2 („nipping“ arterio-venos – devierea venelor la intersecția cu arterele) sunt mult mai frecvent raportate, comparativ cu markerii leziunilor de organ cu semnificație clinică dovedită (hipertrofia ventriculară stângă, plăcile aterosclerotice carotidiene și microalbuminuria)²⁵⁵, dar capacitatea acestor grade mai ușoare de retinopatie de a fi folosite pentru evaluarea prognosticului a fost pusă în discuție²⁵⁵⁻²⁵⁷. Aceasta deoarece aceste modificări par să fie alterări arteriolare nespecifice, cu excepția pacienților tineri, la care orice modificare a retinei normale ar trebui să fie îngrijorătoare. Spre deosebire de aceasta, modificările retiniene din stadiile 3 și 4 se asociază cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare^{258,259}. Au fost studiate o serie de metode mai selective pentru a obiectiva leziunile oculare în hipertensiune²⁶⁰. De exemplu, fotografiile digitale retiniene pot fi analizate printr-un program semiautomat pentru a cuantifica caracteristicile geometrice și topografice ale arborelui arteriolar și venular. Această metodă a identificat alterările topografice ale vascularizației retiniene legate de hipertensiune²⁶¹ și a arătat că îngustarea arteriolelor și venulelor retiniene poate preceda dezvoltarea hipertensiunii^{262,263}. Totuși, utilizarea acestei metode este încă limitată în principal la cercetare.

3.6.5 Creierul

La pacienții care au prezentat un accident vascular cerebral, tehnicile imagistice permit îmbunătățirea diagnosticului privind existența, tipul și localizarea unei anumite leziuni^{264,265}. Tomografia computerizată craniană (CT) reprezintă procedeul standard pentru diagnosticul unui accident vascular cerebral dar, cu excepția recunoașterii prompte a hemoragiei intracraniene, CT este înlocuit progresiv de rezonanța magnetică nucleară (RMN). RMN bazată pe difuziune poate identifica leziunea ischemică în câteva minute după ocluzia arterială. Mai mult decât atât, RMN, în special secvențele FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), este superior față de CT în identificarea infarctelor cerebrale silențioase, marea majoritate a acestora fiind mici și profunde (infarcte lacunare). Câteva studii au

arătat că infarctele cerebrale mici silențioase, micro-hemoragiile și leziunile substanței albe detectate prin RMN nu sunt rare în populația generală^{266,267}, și că prevalența lor crește cu vârsta și prezența hipertensiunii și se asociază cu un risc crescut de accident vascular cerebral, alterări cognitive și demență²⁶⁷⁻²⁶⁹. Problemele legate de disponibilitate și costuri nu permit utilizarea largă a RMN în evaluarea hipertensivilor vârstnici, dar infarctele cerebrale silențioase ar trebui căutate la toți hipertensivii cu tulburări neurologice și, în special, cu tulburări de memorie. Deoarece tulburările cognitive la vârstnici sunt, cel puțin parțial, legate de hipertensiune²⁷⁰⁻²⁷², teste adecvate de evaluare cognitivă ar trebui utilizate în evaluarea clinică a hipertensivului vârstnic.

4. DOVEZI PRIVIND MANAGEMENTUL TERAPEUTIC AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

4.1 Introducere

Recomandările privind tratamentul hipertensiunii arteriale sunt precedate de câteva considerații privind puterea dovezilor disponibile despre beneficiile asociate tratamentului antihipertensiv, precum și beneficiile comparative ale diferitelor clase de medicamente. Există un consens că studiile mari randomizate care măsoară evenimentele fatale și non-fatale reprezintă cea mai puternică dovadă disponibilă. Totuși, se recunoaște și faptul că studiile randomizate bazate pe evenimente au limitele lor^{3,272,274}.

Printre acestea se numără necesitatea de a selecta pacienți vârstnici sau alți pacienți cu risc crescut pentru a mări numărul de evenimente adunate și a crește, astfel, puterea studiului, ceea ce înseamnă că populația de pacienți tineri, fără complicații, cu risc scăzut, este rareori reprezentată, existând în consecință puține informații disponibile direct despre beneficiile tratamentului la o populație largă de hipertensivi. Mai mult decât atât, programele terapeutice ale studiilor deseori diferă de practica terapeutică obișnuită, deoarece medicamentele sunt randomizat alocate la începutul studiului și sunt continuate chiar în absența unui efect hipotensor, în timp ce în practică doctorii nu continuă să prescrie un medicament inefficient; astfel, în studii, dar nu și în practică, beneficiile apărute la subiecții responsivi atribuite tratamentului sunt micșorate de lipsa beneficiilor la subiecții non-responsivi.

Poate cea mai importantă limitare a studiilor este durata scurtă a acestora (în majoritatea cazurilor 4-5 ani), în timp ce speranța de viață, și în speță durata

tratamentului așteptată, este, în mod real, pentru hipertensivii de vârstă medie, de 20-30 ani. Beneficiile terapeutice pe termen lung, precum și diferențele între beneficii între diferite clase de medicamente au fost recent investigate prelungind observația pacienților după sfârșitul studiului^{275,276}, dar aceasta se poate face doar într-o manieră necontrolată, ceea ce limitează valoarea acestor rezultate.

O abordare suplimentară a evaluării beneficiilor unor tratamente este utilizarea unor obiective intermediare, cum este disfuncția subclinică de organ. Dovezile din studii utilizând asemenea obiective nu au aceeași greutate ca cele bazate pe obiective „grele“ (infarct miocardic fatal sau non-fatal, accident vascular cerebral, mortalitate de toate cauzele sau cardiovasculară). Totuși, există multe dovezi care demonstrează că anumite măsurători ale disfuncției subclinice de organ au valoare predictivă puternică pentru evenimente ulterioare fatale sau non-fatale și că modificări induse de tratament asupra proteinuriei sau hipertrofiei ventriculare stângi evaluate ecografic sau electrocardiografic sunt predictive pentru reducerea evenimentelor „grele“ (vezi Capitolele 3.6 și 4.5). Aceste observații, precum și simpla considerație că evenimentele nu pot apare într-un sistem cardiovascular sănătos, ci sunt întotdeauna precedate de alterări în structura sau funcția organului, face ca această abordare să fie valoroasă, iar informațiile din studii utilizând ca obiectiv afectarea organelor țintă să fie luate în considerare. Similar, o abordare valoroasă cu scopul de a extinde dovezile beneficiului tratamentului pe o scală mai mare de timp, este de a utiliza ca obiectiv incidența agravărilor bolilor, cu un impact prognostic negativ dovedit, precum diabetul zaharat, dezordinile metabolice și boala renală în stadiul terminal. Boala renală în stadiul terminal este asociată cu o creștere importantă a riscului cardiovascular^{186,277} și a fost utilizată ca endpoint în câteva studii terapeutice. Diabetul nou instalat a fost de asemenea utilizat ca obiectiv intermediar, iar valoarea sa predictivă este discutată în amănunt în Capitolul 4.5.5.

În final, de câte ori este util, informațiile furnizate de către metaanalize au fost analizate cu atenție, deși metaanalizele nu au fost considerate neapărat ca reprezentând nivelul cel mai de sus al dovezilor. Deși metaanalizele au o putere statistică mai mare decât studiile individuale și pot furniza măsuri medii ale efectelor terapeutice, ele au și câteva limitări. Prin definiție, ele sunt analize post-hoc, alegerea studiilor ce sunt incluse este adesea arbitrară, studiile incluse sunt deseori neomogene, cu diferențe ce nu întotdeauna ar putea

fi estimate de către testele statistice. De aceea, metaanalizele au fost privite critic, ca de altfel și alte surse de informații.

4.2 Studii bazate pe eveniment care compară tratamentul activ cu placebo

Studiile randomizate placebo-control, investigând beneficiile scăderii tensiunii arteriale, au fost numeroase și au avut rezultate inechivoce²⁷⁸⁻²⁹¹. Ele au fost incluse în câteva metaanalize ce au determinat acumularea unui număr foarte mare de pacienți^{10,292-299}. Rezultatele pot fi rezumate în felul următor: 1) tratamentul antihipertensiv determină o reducere semnificativă a mortalității și morbidității cardiovasculare, cu un efect semnificativ mai mic pe mortalitatea de toate cauzele; 2) beneficiul este înregistrat de asemenea și la vârste înaintate, inclusiv la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată; 3) reducerea proporțională a riscului cardiovascular este similară la bărbați și femei, iar tratamentul are efecte benefice pe populațiile caucaziene, asiatice și negre, sugerând un efect pe grupuri etnice variabile; 4) analizând evenimentele principale, tratamentul antihipertensiv s-a asociat cu o reducere majoră a riscului de accident vascular cerebral fatal sau non-fatal (aprox. 30-40%), dar și evenimentele coronariene au fost reduse, la un nivel mai mic (aprox 20%). În sfârșit, tratamentul pare să determine o reducere semnificativă a incidenței insuficienței cardiace.

Metaanalizele studiilor placebo-controlate s-au adresat și efectelor terapeutice determinate de diferite medicamente, deși comparațiile sunt dificile, întrucât diferențele de tensiune arterială între grupul placebo și cel cu tratament activ a diferit între diversele studii. Totuși, rezultatele globale au arătat un efect benefic pe mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară, precum și pe evenimente specifice, atunci când un diuretic tiazidic sau un beta-blocant au fost utilizate ca primă terapie. Efecte benefice, totuși, au fost înregistrate și la inițierea tratamentului cu blocante ale canalelor de calciu sau cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei^{292,293}.

Demonstrarea unor efecte benefice ale scăderii valorilor tensiunii arteriale au făcut inacceptabile din punct de vedere etic continuarea studiilor placebo-control, în al căror design intră un grup placebo netratat. Din acest motiv, mai multe studii recente au comparat un anumit medicament cu un grup placebo aflat în tratament antihipertensiv cu alte clase de antihipertensive. Acest lucru a adus dovezi suplimentare asupra beneficiului diverselor medicamente antihipertensive, dovedind și faptul că beneficiile pot fi substanțiale chiar și când

reducerea tensiunii arteriale este mică și valoarea inițială a tensiunii arteriale este sub valoarea tradițional considerată ca definind hipertensiunea arterială. În studiul HOPE, la pacienții cu risc cardiovascular înalt (în special datorită istoricului de infarct miocardic) și cu terapie medicamentoasă multiplă, administrarea de ramipril a determinat o scădere modestă a tensiunii arteriale (de aproximativ 3 mmHg a tensiunii arteriale sistolice) și o reducere clară (-22%) a incidenței evenimentelor cardiovasculare prin comparație cu grupul placebo³⁰⁰. În studiul FEVER, antagonistul de calciu felodipină a fost comparat cu placebo la pacienți hipertensivi cu risc moderat, a căror tensiune arterială a fost coborâtă sub 160/90 mmHg prin tratamentul de fond³⁰¹. În grupul cu felodipină tensiunea arterială a atins valori ușor mai joase decât în grupul placebo (-3,5/-1,5 mmHg), iar incidența tuturor evenimentelor cardiovasculare a fost semnificativ redusă cu aproximativ 28%. În studiul EUROPA³⁰², la pacienți cu boală coronariană (și deci cu medicație de bază multiplă), scăderea tensiunii arteriale (-5/-2 mmHg) de către inhibitorul enzimei de conversie (perindopril, cu posibila adăugare de indapamidă) a fost acompaniată de efecte cardiovasculare benefice față de placebo, independent de valoarea de bază a tensiunii arteriale. În studiul ACTION pe pacienți cu angină pectorală, o modestă scădere a tensiunii arteriale, obținută prin adăugarea de nifedipină cu eliberare prelungită peste restul medicației, a redus incidența evenimentelor cardiovasculare comparativ cu placebo, deși doar în subgrupul cu hipertensiune bazală^{303,304}. O reducere a evenimentelor cardiovasculare a fost observată și în studiul CAMELOT, efectuat pe pacienți coronarieni tratați, la care adăugarea de amlodipină a redus tensiunea arterială cu câțiva mm Hg în comparație cu placebo³⁰⁵. Surprinzător, un alt studiu pe pacienți coronarieni cu diferențe tensionale similare, în care un alt inhibitor al enzimei de conversie a fost comparat cu placebo, nu a fost capabil să arate vreun beneficiu³⁰⁶.

O abordare similară a fost utilizată pentru a studia noi medicamente, ca antagoniștii receptorilor de angiotensină. În studiul SCOPE³⁰⁷ la pacienți hipertensivi vârstnici (peste 70 de ani), antagonistul receptorilor de angiotensină candesartan, deseori administrat asociat la un diuretic, a redus modest tensiunea arterială față de placebo, administrat de asemenea peste un diuretic (diferența de 3,2/1,6 mmHg), dar cu o reducere semnificativă concomitentă a accidentului vascular cerebral non-fatal. În studiile RENAAL și IDNT pe pacienți hipertensivi cu diabet zaharat și nefropatie, adăugarea de antagoniști de receptori de

angiotensină, losartan³⁰⁸ și irbesartan³⁰⁹ peste o terapie antihipertensivă multiplă a încetinit progresia bolii renale (obiectivul primar), fără să arate un beneficiu semnificativ pe obiectivele cardiovasculare secundare, pentru a căror evaluare, totuși, studiile nu au fost suficiente de puternice. Totuși, când aceste două studii au fost combinate într-o metaanaliză, o reducere semnificativă a morbidității cardiovasculare a fost identificată în grupul tratat cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină³¹⁰. Astfel, se poate concluziona că reducerea tensiunii de către receptorii de angiotensina este de asemenea benefică.

4.3 Studii bazate pe eveniment comparând scăderea tensională mai mult sau mai puțin intensă

Majoritatea informațiilor disponibile încă se bazează pe cel mai mare studiu de acest tip, studiul HOT³¹¹, dar date adiționale din studii mai mici, majoritatea pe pacienți diabetici, sunt de asemenea disponibile. Datele din 5 studii pe aproximativ 22.000 de pacienți au fost incluse în metaanaliza BPLTT (trialurile de tratament privind scăderea tensiunii arteriale)^{292,296}, rezultatele arătând beneficii semnificative din reducerea mai intensă a tensiunii arteriale, mai ales asupra evenimentelor cardiovasculare majore și a accidentului vascular cerebral, și în mod deosebit la pacienții diabetici. Informații suplimentare au provenit din studii recente placebo-control (vezi mai sus), în care grupul placebo a primit oarecum o terapie antihipertensivă mai puțin intensă. În final, dovezi indirecte au fost oferite și de studii precum HDFP³¹², care au comparat regimuri de tratamente active de intensitate diferită și care nu au atins valori tensionale echivalente în cele două brațe. Aproape invariabil, o scădere mai mare a tensiunii arteriale a fost acompaniată și de un trend de scădere a accidentelor vasculare cerebrale (vezi Capitolul 4.4.).

4.4 Studii bazate pe eveniment ce compară diferite tratamente active

După publicarea Ghidului ESH/ESC 2003, un număr mare de metaanalize comparând regimurile active^{220,222,313-327} au fost publicate de colaborarea BPLTT²⁹². Am luat aceste metanalize ca bază pentru discuțiile următoare. Totuși, am discutat de asemenea și rezultatele studiilor mai recente care nu au fost incluse în metaanalizele BPLTT și am analizat critic unele probleme inerente din aceste studii și din diferitele tipuri de analize^{328,329}.

Întrădeavă, aceste studii furnizează informații importante asupra eficacității relative a diverse clase de medicamente antihipertensive, dar interpretarea

lor este deseori dificilă datorită imposibilității de a atinge valori tensionale comparabile cu diferite regimuri de tratament. Deși diferențele tensionale sunt de obicei mici, chiar și aceste diferențe mici pot fi acompaniate de diferențe mari în ceea ce privește evenimentele ulterioare^{273,274}, iar ajustările statistice reprezintă o modalitate imperfectă de a minimaliza efectul incapacității de a atinge cerințele protocolului. Analizele de meta-regresie pot furniza informații ce iau în considerare diferențele în efectele tensiunii arteriale, dacă se înțelege că omogenitatea studiilor incluse într-o metaregresie este chiar mai scăzută decât omogenitatea clasicelor metaanalize. În plus, studiile comparând diverși agenți terapeutici compară astăzi regimuri inițiate doar cu agenți diferiți, în timp ce majoritatea subiecților randomizați sfârșesc pe terapii de combinație incluzând agenți similar distribuiți ca în grupurile de comparație.

4.4.1 Antagoniști de calciu versus diuretice tiazidice și beta-blocante

O metaanaliză recentă a 9 studii comparând antagoniștii de calciu cu medicamentele tradiționale a fost efectuată utilizând datele a peste 68.000 de pacienți²⁹². Pentru reduceri ale tensiunii arteriale similare sau doar cu mici diferențe între grupuri, odd ratio, exprimând potențialul beneficiu al antagoniștilor de calciu asupra medicamentelor convenționale, a fost unitar, fără a se înregistra diferențe semnificative privind mortalitatea totală, mortalitatea cardiovasculară, toate evenimentele cardiovasculare și infarctul miocardic. Antagoniștii de calciu au dovedit o ușoară protecție contra accidentului vascular cerebral, dar au demonstrat o abilitate mai redusă, comparativ cu medicația convențională, în a proteja contra creșterii incidenței insuficienței cardiace. Rezultatele au fost similare la pacienții diabetici și non-diabetici când aceștia au fost analizați separat²⁹⁶. Studiul ASCOT a furnizat recent noi informații asupra eficacității comparative a tratamentului inițializat cu antagonist de calciu (amlodipina) sau medicamente convenționale³³⁰. Studiul INVEST, neinclus în metaanaliză, a arătat de asemenea incidențe egale ale evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană ischemică, la care tratamentul a fost început cu un antagonist de calciu (verapamil, deseori combinat cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei) sau cu un beta-blocant (atenolol, deseori combinat cu un diuretic)³³¹. Tratamentul bazat pe amlodipină a determinat o ușoară reducere a tensiunii arteriale față de grupul control, acompaniată de o reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral, a mortalității

cardiovasculare și de toate cauzele. Ca în majoritatea studiilor, majoritatea pacienților din trialul ASCOT au primit terapie combinată (antagonist de calciu cu IEC versus beta-blocant cu diuretic tiazidic).

4.4.2 Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei versus diuretice tiazidice și beta-blocante

Analiza BPLTT a inclus 6 studii cu un număr total de 47.000 de pacienți randomizați, la care s-au comparat inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) cu diureticele și beta-blocante²⁹². Odd ratio finale ce exprimă posibilele beneficii ale IEC versus tratament convențional au fost foarte aproape de 1 și nu s-au găsit diferențe semnificative privind mortalitatea totală, evenimentele cardiovasculare totale, mortalitatea cardiovasculară și boala coronariană ischemică. Totuși, au existat tendințe nesemnificative privind o protecție mai puțin eficientă a IEC față de insuficiența cardiacă congestivă și accidentul vascular cerebral. Diferențe nesemnificative ale odd ratio pentru evenimentele cardiovasculare totale sau specifice au fost de asemenea raportate de metaanaliza care a examinat separat pacienții diabetici de cei non-diabetici²⁹⁶.

Trebuie menționat că studiile care au comparat IEC cu diureticele nu au furnizat întotdeauna rezultate pe de-a-întregul consistente. În cel de-al doilea studiu australian privind tensiunea arterială³²⁷, pacienții hipertensivi randomizați pentru a primi un IEC au avut un număr redus de evenimente cardiovasculare în comparație cu cei randomizați pe diuretice tiazidice, deși diferența a fost mică, evidentă doar la bărbați și semnificativă doar când și evenimentele recurente au fost incluse. În studiul ALLHAT³²², dimpotrivă, pacienții hipertensivi tratați cu diureticul chlorthalidona au avut incidență similară a bolii coronariene ischemice (obiectiv primar) comparativ cu pacienții randomizați să primească IEC lisinopril, dar insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral au fost semnificativ scăzute în grupul tratat cu diuretice (care a avut de asemenea o reducere mai mare a tensiunii arteriale).

4.4.3 Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei versus blocante ale canalelor de calciu

Comparația acestor două clase de medicamente efectuată în metaanaliza BPLTT se bazează pe un număr total de aproape 26.000 de pacienți în 6 studii²⁹². Rezultatele arată odd ratio ce exprimă beneficiile relative ale celor două regimuri aproape de unitate și un număr nesemnificativ diferit de evenimente coronariene totale, mortalitate cardiovasculară, mortalitate totală și boală coronariană ischemică. Protecția împotriva accidentelor vasculare cerebrale a fost pe de altă parte

semnificativ mai mare la antagoniștii de calciu, în timp ce protecția față de insuficiența cardiacă a fost mai eficientă cu IEC.

4.4.4 Antagoniști ai receptorilor de angiotensină versus alte medicamente

Cinci studii au comparat antagoniștii receptorilor de angiotensină cu alte medicamente antihipertensive. Comparatorii diferiți utilizați fac metanaaliza acestor studii dificilă. În studiul LIFE³³², pe mai mult de 9000 pacienți hipertensivi cu criterii electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stângă, tensiunea arterială medie a fost redusă în același grad în grupul tratat inițial cu losartan sau cu beta-blocantul atenolol. După aproximativ 5 ani de urmărire, pacienții tratați cu losartan au arătat o reducere semnificativă de 13% a evenimentelor cardiovasculare majore (obiectivul primar), fără diferență în incidența infarctului miocardic sau cu 25% diferență în incidența accidentului vascular cerebral. O reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral non-fatal (deși acesta nu a constituit obiectivul primar al studiului) s-a înregistrat și la pacienții vârstnici din studiul SCOPE, la care candesartanul a scăzut tensiunea arterială puțin mai mult decât placebo și tratamentele uzuale³⁰⁷. În studiul MOSES³³³ pe aproximativ 1500 pacienți hipertensivi cu un eveniment cerebrovascular anterior, comparația a fost făcută între tratament inițiat cu eprosartan și antagonistul de calciu nitrendipina. În timpul unei urmăriri medii de 2,5 ani, pentru o scădere similară a valorilor tensiunii arteriale, s-au înregistrat semnificativ mai puține evenimente cardiovasculare la pacienții tratați cu eprosartan, în timp ce incidența accidentului vascular cerebral a fost scăzută doar dacă au fost luate în considerare și recurențele de accident vascular cerebral. În studiul JIKEY HEART³³⁴ pe mai mult de 3000 de pacienți hipertensivi japonezi cu risc crescut datorită concomitenței bolii coronariene ischemice, insuficienței cardiace, diabetului sau multiplilor factori de risc, adăugarea de valsartan a redus tensiunea de la 139/81 mmHg la 132/78 mmHg. După o perioadă de tratament de 3 ani această scădere a tensiunii arteriale a fost acompaniată de o marcată scădere a incidenței accidentului vascular cerebral (40%) în comparație cu grupul la care s-a obținut o tensiune arterială doar puțin mai mare (132/78 mmHg) prin adăugarea altor medicamente la antagoniștii receptorilor de angiotensină. În sfârșit, în studiul VALUE³³⁵ mai mult de 15.000 de pacienți hipertensivi cu risc crescut au fost randomizați pentru a primi tratament cu valsartan versus antagonist de calciu amlodipină. După 5 ani de urmărire pacienții tratați cu amlodipină au avut o scădere ușoară a ten-

sii arteriale, mai mare decât pacienții tratați cu valsartan.

Incidența deceselor și evenimentelor cardiace (principalul obiectiv) nu a diferit semnificativ între cele două grupuri, dar a existat o reducere semnificativă a infarctului miocardic și o tendință nesemnificativă de scădere a incidenței accidentului vascular cerebral în grupul cu amlodipină; pe de alta parte, riscul de insuficiență cardiacă a arătat o tendință în favoarea tratamentului cu valsartan. Datele au mai arătat că beneficiul antagoniștilor de receptori de angiotensină asupra prevenției apariției insuficienței cardiace este în mod particular mai mare la pacienții diabetici, dar numărul acestor observații este încă mic²⁹⁶.

Au fost făcute recent afirmații asupra faptului că antagoniștii receptorilor de angiotensină ar determina o protecție mai redusă privind apariția infarctului miocardic față de alte medicamente antihipertensive³³⁶. Totuși, aceste date nu au fost confirmate de o meta-analiză complexă publicată recent, care arată o incidență a infarctului miocardic similară cu cea apărând în cazul tratamentului cu alte medicamente^{337,338}. Comparații directe între efectele benefice globale și specifice ale antagoniștilor receptorilor de angiotensină și IEC (clase ce se opun specific influențelor cardiovasculare ale sistemului renină-angiotensină) nu sunt disponibile în hipertensiunea arterială; aceasta face ca rezultatele studiului ONTARGET pe pacienți hipertensivi sau normotensivi cu risc crescut, randomizați pentru a primi ramipril sau telmisartan, să fie de maximă importanță³³⁹. Studii comparative randomizate în insuficiența cardiacă, sau la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă post-infarct miocardic, nu au arătat diferențe semnificative între pacienții tratați cu IEC sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină, în ceea ce privește incidența accidentului vascular cerebral, a insuficienței cardiace și a evenimentelor coronariene majore³⁴⁰⁻³⁴². O meta-regresie recentă efectuată de BPLTT indică că antagoniștii de receptori de angiotensină au același efect benefic dependent de tensiunea arterială ca și IEC, deși aceștia din urmă pot exercita și un efect benefic mic independent de tensiunea arterială³²⁹.

4.4.5 Studii cu beta-blocante

Beneficiul beta-blocantelor comparativ cu alte clase de agenți antihipertensivi a fost pus recent la îndoială de către rezultatele a două studii randomizate mari, studiul LIFE³³² și studiul ASCOT³³⁰, amândouă arătând superioritatea antagonistului de receptori de angiotensină, respectiv a antagonistului de calciu, față de beta-blocante, în ceea ce privește prevenția accidentului vascular cerebral (LIFE) sau a accidentului vascu-

lar cerebral și mortalității (ASCOT). Aceste două studii mari au influențat semnificativ o metaanaliză recentă³⁴³ care a concluzionat că inițierea terapiei cu beta-blocante este inferioară altor medicamente pentru prevenția accidentului vascular cerebral, dar nu și în prevenția infarctului miocardic sau în reducerea mortalității. Pe baza unei metaanalize similare, Institutul Național de Sănătate și Excelență Clinică din Marea Britanie (NICE) a recomandat utilizarea beta-blocantelor doar ca a patra linie de medicație antihipertensivă³⁴⁴. Aceste concluzii trebuie evaluate cu grijă și cu o gândire critică. Ambele studii LIFE și ASCOT au fost caracterizate printr-o utilizare rapidă de la inițierea studiului a terapiei combinate, astfel că marea majoritate a pacienților randomizați pe beta-blocante au primit de fapt o combinație beta-blocant – diuretic tiazidic. O combinație asemănătoare de tratament a fost utilizată în grupul de tratament cu chlorthalidonă din studiul ALLHAT³²², care a eșuat în a dovedi inferioritatea acestei combinații, chiar și în prevenția accidentului vascular cerebral. De asemenea, în studiul INVEST³³¹, o strategie de tratament bazată pe administrarea inițială a unui beta-blocant, urmat de adăugarea, la majoritatea pacienților, a unui diuretic tiazidic, a fost acompaniată de o incidență a evenimentelor cardiovasculare globale și specifice similară cu grupul a cărei terapie a fost inițiată cu antagoniștii de calciu verapamil și la care s-a adăugat IEC trandolapril. În sfârșit, o metaanaliză recentă a arătat că, în comparație cu placebo, terapia bazată pe beta-blocante a redus într-adevăr semnificativ accidentul vascular cerebral²⁹⁷. Aceasta sugerează că cel puțin o parte din inferioritatea combinației beta-blocant – diuretic tiazidic raportată de studiul ASCOT s-ar putea datora unei reduceri mai mici a tensiunii arteriale³³⁰, și în special a tensiunii arteriale centrale¹⁶⁶, ce a apărut în acest studiu cu acest regim terapeutic.

Combinații beta-blocant – diuretic tiazidic au fost în plus asociate cu tulburări metabolice și incidența crescută a diabetului nou descoperit (vezi Capitolul 4.5.5) și ar putea avea contraindicații specifice la pacienți predispuși la diabet. În orice caz, metaanaliza mai sus citată a studiilor cu tratament inițial cu beta-blocant^{297,343} a ilustrat dificultățile inerente din multe studii recente, în care combinațiile de medicamente fac dificilă atribuirea efectelor benefice sau dăunătoare uneia dintre componentele combinației.

4.4.6 Concluzii

Studiile comparative randomizate au arătat că pentru reduceri similare ale tensiunii arteriale, diferențele între diferite clase de medicamente privind incidențele mortalității și morbidităților cardiovasculare sunt mici,

întărind astfel concluzia că beneficiile lor se datorează în primul rând reducerii tensiunii arteriale per se. Datorită nefericitei incapacități a unora dintre studii de a atinge valori similare ale tensiunii arteriale între cele două brațe de tratament activ, au apărut repercursiuni asupra meta-regresiilor în care diferențele de tensiune arterială au fost luate în considerare. În ciuda unor limitări determinate de acest tip de abordare, după cum a fost menționat anterior, toate meta-regresiile recente^{292,328,329} au subliniat rolul important al scăderii tensiunii arteriale asupra incidenței tuturor evenimentelor specifice, cu excepția insuficienței cardiace: pentru fiecare scădere a tensiunii arteriale cu 10 mmHg, indiferent de medicamentul utilizat, atât accidentul vascular cerebral, cât și evenimentele coronariene sunt marcat reduse^{328,329}. Aceste meta-regresii au sugerat de asemenea că anumiți agenți terapeutici pot exercita un efect benefic specific independent de tensiunea arterială (o reducere a evenimentelor chiar și fără o diferență între valorile tensiunale): antagoniștii de calciu asupra accidentului vascular cerebral, iar IEC asupra evenimentelor coronariene. Acest efect, totuși, este evident mult mai mic (5-10%) decât efectul dominant protectiv exercitat de scăderea tensiunii arteriale. Pe de altă parte, studii individuale și meta-analizele lor^{292,296} sunt în general concordante în a raporta o protecție mai scăzută a antagoniștilor de calciu, față de diuretice – beta-blocante, IEC și antagoniști ai receptorilor de angiotensină, în prevenția apariției insuficienței cardiace, independent de posibilele diferențe în tensiunea arterială în funcție de tratament. S-a remarcat că instalarea insuficienței cardiace este deseori un diagnostic dificil, diagnostic ce poate fi confundat cu edemele gambiere dependente de vasodilatație. Medicamente ca diureticele pot să nu prevină instalarea insuficienței cardiace, ci doar să-i ascundă simptomele^{3,345,346}. Aceste observații au determinat ca studii mai recente, precum VALUE³³⁵, să considere doar spitalizările pentru insuficiența cardiacă ca un obiectiv potrivit, aducând astfel dovezi mai convingătoare asupra efectelor protective limitate ale antagoniștilor de calciu comparativ cu antagoniștii de receptori de angiotensină asupra apariției acestei condiții clinice. Este rezonabilă supoziția ca, în prevenția insuficienței cardiace, efectele humorale, diferit influențate de medicamentele anti-hipertensive, pot juca un rol direct relevant. Chiar și în aceste circumstanțe, totuși, scăderea tensiunii arteriale rămâne probabil de importanță esențială, pentru ca la pacienții hipertensivi și coronarieni din studiul ACTION o reducere a tensiunii arteriale de 14,6/7,6 mmHg în grupul randomizat să primească nifedipină

cu eliberare prelungită a fost asociată cu o reducere de 38% a incidenței insuficienței cardiace ce necesită spitalizare față de grupul placebo³⁰⁴.

4.5 Studii randomizate bazate pe obiective intermediare

Posibilitatea unor diferențe relevante clinic între efectele benefice ale variatelor clase de antihipertensive nu ar trebui explorată doar pe studii bazate pe evenimente cardiovasculare majore. Afectarea subclinică a organelor apare mult mai devreme decât astfel de evenimente, într-un continuum al bolilor cardiovasculare, și poate fi mai susceptibilă la acțiuni specifice, diferențiale, ale claselor de medicamente antihipertensive²⁷⁴. Din această cauză, studiile randomizate utilizând ca obiectiv afectarea organelor țintă sunt de asemenea discutate.

4.5.1 Inima

Multe studii au continuat să testeze efectele diferitelor medicamente antihipertensive pe hipertrofia ventriculară stângă asociată hipertensiunii arteriale, în general evaluată prin măsurarea ecocardiografică a masei ventriculului stâng, dar doar puține dintre aceste studii au folosit criterii suficient de stricte pentru a oferi informații pe care să te poți baza. Întrucât studiile pe pacienții cu hipertensiune arterială și hipertrofie ventriculară stângă nu pot fi placebo-controlate, ci trebuie să compare medicamente active, 1) un număr mare de pacienți trebuie incluși pentru a avea suficientă putere în a detecta diferențele probabil mici între cele două tipuri de tratamente, 2) durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 9-12 luni, 3) tensiunea arterială trebuie să fie egal redusă de cele două tratamente comparate și 4) precauții speciale trebuie luate pentru a evita regresia către medie și erorile de citire dacă secvența de ecocardiografii nu este făcută orb^{347,348}. Datorită limitărilor multor astfel de studii, metaanalizele nu pot oferi dovezi indiscutabile ale avantajelor unor clase de medicamente specifice³⁴⁹.

Informații mai adecvate sunt oferite de un mare număr de studii mari, cu design adecvat. Trei dintre aceste studii³⁵⁰⁻³⁵² au arătat o regresie egală a masei ventriculului stâng cu IEC (lisinopril, enalapril și respectiv fosinopril) și antagoniști de calciu (amlodipina, nifedipina și, respectiv, amlodipina); un studiu a arătat regresie egală a hipertrofiei ventriculare stângi de către antagonistul receptorului de angiotensină (candesartan) și IEC (enalapril); și un alt studiu a arătat regresie egală a masei VS de către un antagonist de calciu (lacidipina) și un beta-blocant (atenolol). Câteva studii³⁵⁴⁻³⁵⁶ au arătat în mod repetat o regresie mai mare a hipertrofiei ventriculare stângi cu antagoniștii

receptorilor de angiotensină (valsartan, irbesartan și, respectiv, losartan) decât cu un beta-blocant (atenolol în toate studiile), iar această concluzie a fost întărită de substudiul ecocardiografic LIFE (pe 960 de pacienți) care a confirmat o reducere semnificativ mai mare a hipertrofiei ventriculare stângi de către losartan față de atenolol³⁵⁷. Alte două studii mari au comparat combinația fixă IEC – diuretic (perindopril – indapamida) cu beta-blocant (atenolol) sau, respectiv, enalapril, dar reducerea mai mare a masei VS cu combinația de medicamente a fost asociată cu o reducere mai mare a tensiunii arteriale^{358,359} și s-a corelat semnificativ cu reducerea presiunii centrale³⁶⁰. Alte informații sunt furnizate de două studii utilizând rezonanța magnetică pentru a evalua masa ventriculului stâng. Într-un studiu relativ mare³⁶¹ blocantul de aldosteron, eplerenone, și IEC enalapril au avut eficiență similară, iar combinația dintre ele a fost mai eficientă ca fiecare agent în parte (dar cu o scădere mai eficientă a tensiunii arteriale). Un studiu mai mic comparând antagonistul de receptori de angiotensină telmisartan cu un beta-blocant (cu proprietăți alfa-blocante), carvedilol, a raportat un efect semnificativ mai mare al telmisartanului, pentru o reducere similară a tensiunii arteriale pe 24 h³⁶².

În concluzie, informațiile din studii adecvate au arătat că reducerea tensiunii arteriale, indiferent de medicamentul sau combinația utilizată, este acompaniată de reducerea creșterii masei ventriculare stângi; ca eficiență echivalentă în această privință par să aibă IEC, antagoniștii de receptori de angiotensină și antagoniștii de calciu, precum și, probabil, antagoniștii de aldosteron, în timp ce antagoniștii receptorilor de angiotensină sunt superiori beta-blocantelor. În privința diureticilor, singurul studiu cu putere de predicție adecvată a arătat eficiența semnificativă a indapamidei³⁶³; același studiu a arătat superioritatea indapamidei față de enalapril. Întrucât acesta este singurul studiu care a arătat că un IEC nu induce regresia masei VS, nu poate fi trasată nici o concluzie privind eficacitatea comparativă a diureticilor față de IEC în regresia hipertrofiei VS.

Studiile recente au furnizat în continuare informații clinice relevante: două studii pe termen lung^{353,357} au arătat că regresia hipertrofiei ventriculare stângi se menține pe termen lung (și atinge un maximum în 2-3 ani). Un studiu mare precum LIFE a fost capabil să arate că reducerea indusă de tratament a masei ventriculare stângi este semnificativ și independent asociată cu reducerea evenimentelor majore cardiovasculare, accidentelor vasculare cerebrale și cu mortalitatea cardiovas-

culară și de toate cauzele⁵⁷, întregind informațiile oferite de alte studii observaționale pe termen lung^{61,364,365}.

Interesul asupra componentei fibrotice a hipertrofiei ventriculare stângi a fost ridicat de accesibilitatea unor metode de investigare non-invazive: două studii recente randomizate, controlate, asupra regresiei hipertrofiei ventriculare stângi^{347,356}, au fost reanalizate prin tehnici de eco-reflectivitate, evidențiindu-se eficiența crescută a antagonistului de receptori de angiotensină, losartan, față de beta-blocantul atenolol, în scăderea indexului de eco-reflectivitate al fibrozei miocardice^{217,366}, precum și a altui antagonist de receptori de angiotensină, candesartan, față de IEC enalapril, prin scăderea aceluiași index de eco-reflectivitate³⁶⁷. Indicii biochimici de fibroză, precum propeptidele procolagenului de tip I și III, s-au modificat în direcția scăderii conținutului de colagen la pacienții primind losartan, dar nu și la pacienții primind atenolol, într-un studiu²¹⁹, dar nu și în altul³⁶⁸. În două studii comparative, peptidele natriuretice au scăzut cu losartan și au crescut cu atenolol^{356,369}, sugerând efecte opuse asupra complianței ventriculare stângi.

Unele dovezi privind efectele diferite ale medicamentelor antihipertensive asupra hipertrofiei ventriculare stângi sunt de asemenea disponibile din studii electrocardiografice. Studiul LIFE a arătat că losartanul a fost semnificativ mai eficient față de atenolol în reducerea indicilor electrocardiografici de hipertrofie ventriculară stângă³⁷⁰, în paralel cu informațiile oferite de substudiul ecocardiografic³⁵⁷. Scăderea hipertrofiei ventriculare stângi electrocardiografic s-a asociat semnificativ cu reducerea ratelor de mortalitate și morbiditate cardiovasculară¹⁹⁵. În două studii mai mici, un alt antagonist al receptorilor de angiotensină, irbesartan, s-a dovedit a fi mai eficient decât atenolol³⁷¹ în reducerea indicilor electrocardiografici de hipertrofie ventriculară stângă, la fel precum și IEC enalapril față de antagonistul de calciu nisoldipina³⁷².

Mai puține informații sunt disponibile privind efectul comparativ al diferitelor medicamente antihipertensive asupra anomaliilor diastolice, frecvent apărute la pacienții hipertensivi, deseori, dar nu întotdeauna, concomitente cu hipertrofia ventriculară stângă²¹⁰. Două studii care au arătat o reducere mai mare a masei ventriculare stângi cu blocanții receptorilor de angiotensină (losartan, irbesartan) decât cu atenolol, nu au fost capabile să arate efecte diferite ale schemelor terapeutice asupra indicilor ecografici de funcție diastolică^{356,373}, dar nici nu au recrutat special pacienți care să aibă disfuncție diastolică. Studii mari având ca obiectiv

primar disfuncția diastolică a ventriculului stâng sunt în curs de desfășurare în prezent.

Atenție a fost acordată recent și măsurării atriului stâng, a cărui mărime se corelează frecvent cu hipertrofia ventriculară stângă³⁷⁴, fiind și un predictor de evenimente cardiovasculare³⁷⁵, în paralel cu creșterea numărului de dovezi că medicamentele antihipertensive pot exercita un efect diferit asupra dezvoltării fibrilației atriale³⁷⁶. Două studii mari de hipertensiune^{377,378} au arătat că blocanții receptorilor de angiotensină, losartan și valsartan, s-au asociat cu o incidență mai scăzută a fibrilației atriale nou apărute decât beta-blocantul atenolol și, respectiv, antagonistul de calciu amlodipină. O incidență scăzută a fibrilației atriale nou apărute a fost de asemenea observată în trei studii de insuficiență cardiacă, în care un IEC, enalapril³⁷⁹, sau antagoniști de receptori de angiotensină, candesartan³⁸⁰ și valsartan³⁸¹ au fost comparați cu placebo ca medicație adăugată la terapia de bază. În studiul LIFE, scăderea incidenței fibrilației atriale s-a corelat cu regresia hipertrofiei ventriculare stângi³⁸². Studii mai mici s-au adresat efectelor antagoniștilor de receptori de angiotensină asupra fibrilației atriale recurente la pacienți cu antecedente de episoade aritmice. Aceste studii au raportat efecte favorabile atât ale irbesartan versus placebo³⁸³, cât și ale losartan versus amlodipină³⁸⁴, medicamentele fiind adăugate în ambele cazuri la amidaronă. Astfel, există dovezi puternice în favoarea efectelor benefice ale antagoniștilor de receptori de angiotensină comparativ cu beta-blocante, antagoniști de calciu sau placebo, privind fibrilația atrială nou apărută, și dovezi mai puțin puternice privind recurența fibrilației atriale. Nu există date disponibile privind comparația între blocante ale receptorilor de angiotensină și IEC. În acest domeniu, mai multe informații ar putea veni din studii specifice în desfășurare³⁸⁵.

4.5.2 Peretele arterial și ateroscleroza

Metanalizele studiilor randomizate ce au folosit grosimea intimă – medie la nivelul carotidei ca obiectiv principal³⁸⁶ sunt dificile datorită diferențelor remarcabile dintre studii: o parte dintre ele nu au suficientă putere statistică pentru a estima diferențe mici între măsurători dificile, altele nu au folosit controale interne pentru a evita erorile de citire și regresia către medie, iar cele care au folosit doar carotida comună ca obiectiv primar (index de hipertrofie vasculară) cu greu pot fi folosite împreună cu cele care au utilizat un obiectiv compozit, incluzând bifurcația și/sau carotida internă (indici de ateroscleroză).

În ceea ce privește carotida comună, trei studii de

terapie activă versus placebo nu au fost capabile să evidențieze o eficacitate mai mare a IEC^{387,388} sau a beta-blocantului³⁸⁹. Comparațiile între diverse regimuri de antihipertensive nu au arătat efecte diferite ale IEC versus diuretic tiazidic³⁹⁰ și un efect sensibil mai mare a diverși antagoniști de calciu față de, respectiv, diuretic tiazidic³⁹¹, beta-blocant^{220,221} și IEC³⁹². Astfel, dovezile actuale sugerează că antagoniștii de calciu pot avea un efect mai mare față de alți agenți hipertensivi în ceea ce privește îngroșarea arterei carotide (posibil hipertrofie) dependentă de hipertensiune.

Luându-se în considerare un obiectiv compozit de îngroșare carotidiană intimă – medie, incluzând bifurcația și/sau carotida internă (acesta fiind mai degrabă un indice de ateroscleroză), studiile controlate versus placebo au arătat un efect mai mare al tratamentului activ cu antagonist de calciu³⁹³, IEC³⁹⁴ și beta-blocant³⁸⁹, indicând posibil efectul antiaterosclerotic al scăderii tensiunii arteriale. Comparația între diferite regimuri antihipertensive atingând același nivel al valorilor tensionale au arătat de asemenea efecte consistent mai mari ale antagoniștilor de calciu față de hidrocrotiazide³⁹⁵, clortalidona²²² și atenolol^{220,221}, iar un studiu recent a arătat un efect mai mare al IEC decât al diureticului tiazidic³⁹⁰. Studiul ELSA^{220,221} a arătat că scăderea progresivă a grosimii intimă - medie compozită este paralelă cu regresia mai mare a numărului de plăci, mai mare cu lacidipină decât cu atenolol. Totuși, compoziția peretelui arterial, investigat prin ecoreflectivitate testată histologic³⁹⁶, nu a arătat modificări semnificative între lacidipină și atenolol³⁹⁷. În concluzie, dovezi suficiente sunt disponibile pentru a spune că progresia aterosclerozei carotidiene poate fi întârziată prin scăderea tensiunii arteriale, iar antagoniștii de calciu au o eficacitate mai mare decât diureticele și beta-blocantele, iar IEC au o eficacitate mai mare decât diureticele.

Deși viteza unde pulsului este recunoscută ca o metoda clinică validată pentru a estima distensibilitatea arterelor mari, există puține studii adecvate care au investigat efectul terapiei antihipertensive per se și a diferitelor regimuri antihipertensive asupra acestui parametru vascular. Multe dintre aceste studii sunt mici, necomparative și nerandomizate, astfel că e dificil de concluzionat dacă scăderea descrisă a vitezei unde pulsului (și deci a rigidității arteriale) s-a datorat scăderii valorilor tensionale, unor proprietăți specifice ale agenților implicați sau regresiei către medie.

Un număr de studii mici, placebo-controlate, pe termen relativ scurt (doar câteva săptămâni) au sugerat

că anumiți agenți antihipertensivi pot avea într-adevăr un efect favorabil asupra vitezei unde pulsului³⁹⁸, dar scăderea observată ar putea fi de asemenea datorată reducerii tensiunii arteriale. Această concluzie este întărită de un studiu recent de scădere tensională în grade diferite, în care o reducere semnificativă a vitezei unde pulsului s-a găsit doar în grupul tratat mai intens³⁹⁹. Dacă medicamente diferite exercită efecte diferite este încă neclar; patru studii recente comparative au avut rezultate opuse⁴⁰⁰⁻⁴⁰³, probabil datorită insuficienței puteri statistice a fiecăruia.

4.5.3 Creierul și funcția cognitivă

Un număr limitat de studii randomizate ale terapiei antihipertensive au utilizat ca obiectiv leziunile cerebrale și disfuncția cognitivă⁴⁰⁴. Un mic substudiu al trialului PROGRESS a explorat efectele scăderii tensiunii arteriale asupra progresiei bolii substanței albe cerebrale (evaluată prin rezonanță magnetică) și a arătat o reducere semnificativă în volumul mediu total al noilor leziuni în grupul în care tratamentul cu perindopril și indapamidă a redus tensiunea arterială cu 11/4 mmHg mai mult decât placebo⁴⁰⁵.

Studiile utilizând ca obiectiv măsurătorile cognitive au fost obiectul unei recente metaanalize⁴⁰⁶. Trei studii, pe 13143 pacienți, au utilizat Minitestul de Evaluare a Statusului Mental pentru performanța cognitivă^{283,407,408} și au găsit o mică, dar semnificativă îmbunătățire pentru o diferență de tensiune arterială versus placebo de -4,8/-2,6 mmHg. Cele cinci studii pe 717 subiecți care au investigat efectul reducerii valorilor tensionale asupra testelor de memorie logică⁴⁰⁹⁻⁴¹³ au găsit că o reducere a tensiunii arteriale de 3,2/1,5 mmHg (versus placebo) a fost asociată cu o performanță semnificativ mai bună atât pe rezultatele imediate cât și pe testările tardive. Pe de altă parte, patru studii randomizate pe 2396 pacienți^{409-412,414}, care au analizat procesarea percepțională și abilitățile secvențiale, au găsit că o reducere medie a tensiunii arteriale de 17,1/7,0 mmHg s-a asociat cu un declin la test, mic, dar semnificativ. Astfel, se pare că scăderea tensiunii arteriale poate îmbunătăți performanța la testele screening de memorie și demență, susținând beneficiile terapiei antihipertensive asupra morbidității cerebrovasculare. Totuși, procesele percepționale și capacitatea de învățare pot să nu beneficieze de scăderea tensiunii arteriale, sugerând că diferite funcții cognitive pot fi influențate diferențiat. Trebuie spus că studiile care nu au arătat beneficiu asupra testelor de învățare și percepție au fost asociate cu o scădere mult mai mare a tensiunii arteriale, astfel că efectul de curba J nu poate fi exclus⁴⁰⁶.

În final, multe din studiile testând funcția cognitivă au comparat medicamente antihipertensive active versus placebo, și foarte puține au comparat între ele regimuri de antihipertensive diferite. Astfel, nu există o dovadă fermă dacă anumite medicamente antihipertensive sunt mai benefice decât altele în prezervarea sau îmbunătățirea funcției cognitive. Totuși, trebuie menționat că doar un studiu placebo – controlat a raportat o reducere semnificativă a incidenței demenței, utilizând antagonistul de calciu nitrendipină ca medicament activ^{275,407}.

4.5.4 Funcția renală și boala renală

Un număr foarte mare de studii randomizate au investigat efectele terapiei antihipertensive asupra unei diversități de obiective renale, precum microalbuminuria și proteinuria, rata de filtrare glomerulară și boala renală în stadiul terminal, într-o varietate de condiții, precum diabetul, nefropatia diabetică, boala renală non-diabetică sau hipertensiunea arterială simplă. Datorită diversității condițiilor clinice, a obiectivelor utilizate, a puterii statistice a studiilor, subiectul nu este ideal pentru metaanalize, așa cum a fost arătat în dezbaterile intensă ridicată de o recentă metaanaliză⁴¹⁵⁻⁴¹⁷. Probabil cea mai bună abordare este de a revizui datele disponibile într-o manieră critică și selectivă^{418,419}.

O mare problemă este dacă în prezența bolii renale, funcția renală este prezervată de o scădere a tensiunii arteriale mai mare decât în hipertensiunea arterială necomplicată, de exemplu sub 130/80 mmHg față de 140/90 mmHg. Deși acest lucru este recomandat de către toate ghidurile curente^{3,30,420}, trebuie recunoscut că dovezile din studii care au randomizat pacienți cu boală renală pentru scădere tensională mai mică sau mai mare au consistență redusă. Dovezile se bazează în primul rând pe urmărirea pe termen lung a studiului MDRD⁴²¹, arătând o reducere semnificativă a bolii renale în stadiul terminal la pacienții cu boală renală predominant non-diabetică, când au fost randomizați la o reducere a tensiunii arteriale medii <92 mmHg (de exemplu sub 120/80 mmHg) față de cei care au fost randomizați la o reducere <107 mmHg (de exemplu sub 140/90 mmHg). Totuși, randomizarea la aceste obiective în alte studii pe pacienți cu boală renală diabetică⁴²² sau non-diabetică³¹⁸ nu a fost acompaniată de o prezervare mai mare a funcției renale decât randomizarea la orice tensiune arterială mare. Într-un alt studiu pe pacienți normotensivi diabetici, la care tensiunea a scăzut <120/80 mmHg, valsartan nu a influențat semnificativ clearance-ul la creatinina, mai mult decât un tratament mai puțin intens, care a atins valori

tensionale ușor deasupra valorii de 120/80 mmHg, în schimb, excreția proteinelor urinare a fost influențată favorabil de regimul de scădere tensională mai agresiv⁴²³. Într-un alt studiu asupra nefropatiei non-diabetice, scăderea suplimentară a tensiunii arteriale prin adăugarea unui antagonist de calciu la un IEC⁴²⁴ nu a redus suplimentar incidența bolii renale în stadiul terminal și a proteinuriei. Totuși, datele pozitive din MDRD au fost întărite de analize retrospective și observaționale asupra studiului IDNT⁴²⁵ și a 11 studii pe pacienți renali non-diabetici, care au arătat că reducerea tensiunii arteriale sistolice la cel puțin 120 mmHg poate fi benefică⁴²⁶. În final, disputa asupra țintei de tensiune arterială necesară pentru prezervarea funcției renale la pacienții diabetici poate fi nenenecară în lumina nouă a dovezilor disponibile despre beneficiile reducerii tensiunii arteriale intensiv la acești pacienți, chiar mai jos de 130/80 mmHg, pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare^{311,422,427-429}.

Proprietățile nefroprotectoare ale medicamentelor antihipertensive, în special ale IEC și antagoniștilor de receptori de angiotensină, au fost investigate recent de un număr mare de studii randomizate. Câteva studii placebo – controlate au arătat că antagoniștii receptorilor de angiotensină, IEC sau o doză mică de combinație IEC – diuretic întârzie boala renală în stadiu terminal și creșterea semnificativă a creatininei serice și reduce sau previne microalbuminuria și proteinuria, la pacienții cu nefropatie diabetică și non – diabetică^{308,309,428,430-435}. Un efect antiproteinuric versus placebo a fost demonstrat și la utilizarea spironolactonei⁴³⁶. Cu excepția unui singur studiu⁴³⁰, în toate celelalte studii placebo – controlate efectele renale ale medicamentelor studiate au fost acompaniate de o scădere ușor mai mare a tensiunii arteriale, care ar putea fi măcar în parte responsabilă de efectele renale. În fapt, chiar și un antagonist de calciu (nitrendipina) a arătat că prezervă funcția renală mai bine decât placebo, în studiul SYST-EUR⁴³⁷.

Compararea între diferite regimuri active a furnizat rezultate mai puțin clare. Două studii, unul pe pacienți cu nefropatie diabetică proteinurică³⁰⁹ și altul pe nefropatie non – diabetică³¹⁷, au arătat superioritatea antagonistului receptorului de angiotensină sau a IEC asupra antagonistului de calciu în întârzierea bolii renale în stadiu terminal și a creșterii semnificative a creatininei serice, dar o subanaliză post-hoc a studiului ALLHAT pe acei pacienți hipertensivi care aveau reducerea funcției renale bazal (dar proteinuria nu era cunoscută) au arătat o incidență egală a acestor obiective la pacienții tratați cu diuretic, IEC sau

antagonist de calciu⁴³⁸. Studii măsurând schimbările în rata de filtrare glomerulară au avut de asemenea rezultate inconsistente: doar un studiu a arătat un declin semnificativ mai mic cu IEC față de beta-blocant^{317,318}, în timp ce alte studii nu au fost capabile să demonstreze efecte diferite ale IEC față de antagoniști de calciu^{319,422}, beta-blocante³¹⁶ sau antagonist al receptorilor de angiotensina⁴³⁹ sau asocierii antagonist de calciu și diuretic⁴³⁸; efecte egale ale antagoniștilor de calciu și diureticelor au fost evidențiate de către un alt studiu³²².

Rezultate mai clare au fost obținute când au fost comparate efectele diferitelor regimuri antihipertensive asupra microalbuminuriei și proteinuriei. Blocanții receptorilor de angiotensină au fost cei mai eficienți în reducerea excreției proteice urinare față de beta-blocant⁴⁴⁰, antagonist de calciu⁴⁴¹ sau diuretic tiazidic⁴⁴², un antagonist de aldosteron s-a dovedit mai eficient decât un antagonist de calciu⁴⁴³, și un IEC mai eficient ca un antagonist de calciu⁴³². Rezultatele divergente ar trebui raportate, totuși, întrucât IEC au fost raportați ca având eficiență egală cu antagoniștii de calciu în trei studii^{319,422,444} sau cu diureticul în alt studiu⁴⁴⁵.

De interes sunt câteva studii care au investigat combinația între antagoniștii receptorilor de angiotensină și IEC (comparativ cu monoterapia). Studiul COOPERATE a raportat reducerea progresiei nefropatiei non-diabetice de către combinație versus componentele combinației în monoterapie, fără o diferență semnificativă a tensiunii arteriale în cele două grupe de tratament⁴⁴⁶. Alte studii au arătat o acțiune antiproteinurică mai mare a combinației, asociată totuși cu o reducere mai mare a tensiunii arteriale^{447,448}, într-adevăr, când IEC a fost titrat pentru a obține aceeași scădere tensiunală ca și cu ajutorul combinației, nu s-a mai observat nici o diferență în privința efectului antiproteinuric⁴⁴⁹. Studiile disponibile au fost incluse într-o recentă meta-analiză⁴⁵⁰ care a confirmat acțiunea antiproteinurică mai mare a combinației, asociată cu o scădere mai mare a tensiunii arteriale. Pe de altă parte, două studii mici au sugerat că dozele foarte mari de antagonist de receptori de angiotensină pot exercita o acțiune antiproteinurică semnificativ mai mare decât doza standard, fără o creștere a efectului antihipertensiv^{451,452}. Aceste studii merită a fi confirmate de către studii mai mari.

4.5.5 Diabetul nou instalat

Diabetul și hipertensiunea sunt deseori asociate⁴⁵³, iar combinația lor este cunoscută a avea consecințe nefaste⁴⁵⁴. Grija că unele medicamente antihipertensive pot exercita efecte metabolice indozirabile a condus investigațiile (deseori post-hoc) către incidența diabetului

nou apărut în studiile cu tratament antihipertensiv⁴⁵⁵. Aproape toate studiile cu terapie antihipertensivă utilizând ca obiectiv diabetul nou apărut au arătat o incidență semnificativ mai mare pentru diureticele tiazidice și/sau beta-blocante, în comparație cu IEC^{313,327,322,456}, antagoniști ai receptorilor de angiotensină^{307,332,457} sau antagoniști de calciu^{315,321,322,331}. Recent, antagoniștii receptorilor de angiotensină³³⁵ și IEC³²² s-au dovedit a fi asociați cu o incidență semnificativ mai mică a diabetului nou apărut față de antagoniștii de calciu. Este dificil de concluzionat dacă agenții care interferă cu sistemul renina – angiotensină exercită o acțiune antidiabetogenă reală, sau pur și simplu nu au acțiunea diabetogenă a beta – blocantelor, diureticelor tiazidice și, într-un grad mai mic, a antagoniștilor de calciu^{455,458}. Singurul studiu de terapie antihipertensivă placebo-controlat care a raportat cazurile de diabet nou apărut, studiul SHEP, a descris recent o incidență mai mare a diabetului în brațul tratat cu medicație activă (diuretic și deseori beta-blocant)⁴⁵⁹. Observații similare au fost făcute și în studiul MRC la vârstnici²⁸⁸, conform datelor oferite de o recentă meta-analiză⁴⁶⁰, care a raportat mai puține cazuri de diabet nou instalat la placebo față de grupul tratat cu diuretice sau beta-blocante. Alte studii controlate placebo în condiții diferite de hipertensiune (risc cardiovascular crescut, insuficiență cardiacă cronică) au arătat de asemenea o incidență mai scăzută a diabetului nou apărut pe pacienții tratați cu IEC^{306,461,462} sau antagoniști de receptori de angiotensină⁴⁶³ decât la pacienții tratați cu placebo, dar în toate aceste studii placebo și, respectiv, tratamentul activ au fost adăugate la o terapie medicamentoasă multiplă, în care diureticele și beta-blocantele predominau la începutul tratamentului și puteau varia pe o durată incertă în timpul studiului. Același factor de confuzie face dificilă interpretarea unor rezultate negative recente ale studiului DREAM⁴⁶⁴: în acest studiu administrarea de ramipril la subiecți cu toleranță alterată la glucoză nu a fost asociată cu o scădere consecutivă a incidenței diabetului nou apărut față de administrarea de placebo. Totuși, mai mult de jumătate dintre subiecți aveau hipertensiune și o treime aveau dslipidemie, un număr mare dintre ei primind și diverși agenți antihipertensivi și hipolipemianți. O foarte recentă meta-analiză a 22 de studii cu peste 160.000 de participanți⁴⁶⁰ a calculat că asocierea între diabetul nou apărut și agenții antihipertensivi este cea mai mică pentru antagoniștii receptorilor de angiotensină și IEC, urmați de antagoniștii de calciu și placebo, apoi betablocante și diuretice.

S-a sugerat că diabetul nou apărut „indus de tratament“ nu ar avea același efect prognostic advers ca și diabetul apărut „spontan“. Această afirmație s-a bazat pe observații că în timpul studiilor controlate, pacienții dezvoltând diabet nu au avut o morbiditate mai mare decât aceia fără diabet nou apărut³²². Totuși, se știe că complicațiile cardiovasculare urmează instalării diabetului după un anumit interval de timp (mai mult de 10 ani), mai mare decât perioada de urmărire posibilă în studii randomizate⁴⁶⁵. Studii observaționale pe termen lung (16-30 de ani) au arătat o incidență semnificativ mai mare a complicațiilor cardiovasculare la pacienții care au dezvoltat diabet în timpul tratamentului antihipertensiv, efectuat predominant cu diuretice și beta-blocante⁴⁶⁶⁻⁴⁷⁰. O excepție notabilă este studiul SHEP, cu o perioadă de urmărire de 14 ani⁴⁵⁹, în timpul căruia diabetul nou apărut la pacienții tratați activ (clortalidona plus, eventual, atenolol) nu s-a asociat cu o creștere a mortalității. O limitare a acestor studii pe termen lung este că obiectivele microvasculare, spre exemplu complicațiile legate de hiperglicemie, nu au fost evaluate. Mai mult, studiile de urmărire pe termen lung nu pot fi făcute în condiții controlate, iar factorii de confuzie pot fi frecvenți și necunoscuți. Astfel, afirmația că diabetul indus medicamentos și cel spontan pot avea prognostic diferit pare imposibil de a fi confirmată sau infirmată. În absența unor alte dovezi de siguranță, incidența crescută a diabetului cu unele medicamente antihipertensive stârnește îngrijorări de care ar fi imprudent să nu ținem cont.

5. ABORDAREA TERAPEUTICĂ

5.1 Când trebuie inițiat tratamentul antihipertensiv

Decizia de a începe tratamentul antihipertensiv ar trebui bazată pe două criterii, și anume 1) nivelul tensiunii arteriale sistolice și diastolice conform clasificării din **TABELUL 1**; 2) nivelul riscului total cardiovascular. Aceasta este ilustrată în **FIGURA 2**.

Toți pacienții la care măsurători repetate ale tensiunii arteriale au evidențiat hipertensiune de gradul 2 sau 3 sunt candidați clari la tratamentul antihipertensiv, deoarece, după cum s-a detaliat în Ghidul 2003 ESH/ESC³, un număr mare de studii placebo – controlate au demonstrat fără echivoc că la pacienții cu aceste valori tensionale reducerea tensiunii arteriale scade incidența morbidității cardiovasculare și a evenimentelor fatale, independent de nivelul de risc total (moderat, înalt sau foarte înalt)^{10,23,292,471}. Dovezile privind beneficiul tratării hipertensiunii de gradul 1 sunt admise cu mai multă prudență, întrucât nu există studii specifice adre-

sate acestui obiectiv. Totuși, rezultatele recente ale studiului FEVER asupra efectului protector al scăderii tensiunii arteriale sistolice la <140 mmHg față de valori ușor peste >140 mmHg, chiar și la pacienți hipertensivi cu risc moderat³⁰¹, conduce la recomandarea de a lua în considerare intervenția antihipertensivă cand tensiunea arterială sistolică este ≥ 140 mmHg.

La hipertensivii de orice grad de la 1 la 3, instrucțiuni privind schimbarea stilului de viață ar trebui date imediat ce hipertensiunea arterială este diagnosticată sau suspectată, în timp ce promptitudinea inițierii terapiei farmacologice depinde de nivelul riscului total cardiovascular. La pacienții hipertensivi cu risc crescut, studiul VALUE a arătat că brațul de tratament la care controlul tensiunii arteriale a fost oarecum întârziat s-a asociat cu un trend către mai multe evenimente cardiovasculare³³⁵. Mai mult decât atât, la pacienții hipertensivi din studiul ASCOT (care au avut factori de risc adiționali, deși riscul total cardiovascular era mai mic ca în studiul VALUE), efectul benefic al tratamentului asociat cu un control tensional mai bun a fost evident în câteva luni⁴⁷². Astfel, în **FIGURA 2**, timpul acceptabil de întârziere a estimării rezultatelor schimbării stilului de viață este mai scurt față de ghidurile anterioare³. Tratamentul medicamentos ar trebui prompt inițiat în hipertensiunea arterială de gradul 3, precum și în gradul 1 și 2 când riscul cardiovascular total este înalt sau foarte înalt. La hipertensivii de gradul 1 sau 2 cu risc cardiovascular total moderat, tratamentul medicamentos poate fi întârziat câteva săptămâni, iar la hipertensivii grad 1 fără alți factori de risc (risc adițional scăzut) câteva luni. Totuși, chiar și la acești pacienți lipsa controlului tensiunii arteriale după o perioadă potrivită de intervenții non-farmacologice ar trebui să conducă la instituirea tratamentului medicamentos în plus față de modificările stilului de viață.

Când tensiunea arterială inițială este normal înaltă (130-139/85-89 mmHg), decizia de medicație antihipertensivă depinde de nivelul de risc. În caz de diabet, istoric de boală cerebrovasculară, coronariană sau arterială periferică, studii randomizate^{283,300,302,305,319} au arătat că tratamentul antihipertensiv s-a asociat cu o reducere a evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale, deși în alte două studii pe pacienți coronarieni nu s-a raportat nici un beneficiu al reducerii tensiunii arteriale³⁰⁶ sau reducerea evenimentelor cardiovasculare a fost văzută doar când valorile tensionale inițiale se încadrau în aria de hipertensiune arterială³⁰⁴. Există și dovezi că la diabeticii cu excreție urinară proteică crescută, reducerea tensiunii arteriale la valori foarte scăzute (<125/75 mmHg) se asociază cu reduceri ale

Tensiunea arterială (mmHg)					
Alți factori de risc, afectarea organelor țintă sau boală	Normală TAs 120-129 sau TAd 80-84	Înalt normală TAs 130-139 sau TAd 85-89	Hipertensiune grad 1 TAs 140-159 sau TAd 90-99	Hipertensiune grad 2 TAs 160-179 sau TAd 100-109	Hipertensiune grad 3 TAs 180 sau TAd 110
Nici un alt factor de risc	Fără intervenții asupra TA	Fără intervenții asupra TA	Schimbarea stilului de viață pentru câteva luni și tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viață pentru câteva săptămâni și tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat
1-2 factori de risc	Schimbarea stilului de viață	Schimbarea stilului de viață	Schimbarea stilului de viață pentru câteva săptămâni și tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viață pentru câteva săptămâni și tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat
≥3 factori de risc, sindrom metabolic sau afectarea organelor țintă	Schimbarea stilului de viață	Schimbarea stilului de viață și luarea în considerare a tratamentului medicamentos	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat
Diabet zaharat	Schimbarea stilului de viață	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat
Boală cardiovasculară sau renală stabilită	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat

Figura 2. Inițierea tratamentului antihipertensiv

microalbuminuriei și proteinuriei (predictori ai deteriorării renale și riscului cardiovascular)⁴⁷³, precum și cu o reducere a ratei de progresie spre stadii cu proteinurie mai severă. Acesta este și cazul când valorile tensionale inițiale sunt sub 140/90 mmHg și sunt utilizate medicamentele cu un efect antiproteinuric direct, precum blocanții sistemului renin-angiotensină,^{319,474,475}. Aceasta justifică recomandarea de a începe administrarea de medicamente hipotensoare (împreună cu modificări intense ale stilului de viață) chiar și la pacienții la care tensiunea arterială nu este crescută sau e normal înaltă (și uneori normală), dacă este asociată cu boala cardiovasculară sau diabet.

Nu este sigur dacă de abordări terapeutice similare (modificări intense ale stilului de viață combinate cu medicație antihipertensivă) ar putea beneficia și indivizi cu tensiune arterială normal înaltă și cu risc crescut prin prezența a trei sau mai mulți factori de risc, a sindromului metabolic sau a afectării de organe. Ar trebui spus că studii observaționale prospective au demonstrat că subiecții cu tensiune arterială normal înaltă au o incidență mai mare a bolii cardiovasculare comparativ cu oamenii cu tensiune normală sau

optimală^{7,11,33}. Mai mult decât atât, riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale este mai mare la subiecții cu tensiune arterială normal înaltă decât la cei cu tensiune arterială normală sau optimă, cu creștere suplimentară a riscului când, așa cum se întâmplă deseori, factori de risc multipli și sindrom metabolic sunt prezenți^{31,32,69}. În final, instalarea hipertensiunii arteriale poate fi întârziată prin administrarea medicației antihipertensive⁴⁷⁶. În contrast cu aceste argumente potențial favorabile stau rezultatele negative ale studiului DREAM⁴⁶⁴, care a arătat că administrarea de ramipril la subiecții cu tulburări metabolice (majoritatea cu tensiune arterială normal înaltă sau hipertensiune grad 1 sau 2) nu a întârziat semnificativ instalarea diabetului sau nu a redus evenimentele cardiovasculare, în ciuda scăderii valorilor tensionale. Din păcate, studiul DREAM nu a avut putere suficientă pentru estimarea evenimentelor cardiovasculare și sunt necesare în acest moment studii cu suficientă putere predictivă pentru a lămurii acest aspect important. Pentru moment, subiecții cu un risc cardiovascular înalt datorită unor factori alții decât diabetul, dar cu tensiune arterială normal înaltă ar trebui sfătuiți pentru implementarea schimbării stilului de

viață (inclusiv oprirea fumatului), iar tensiunea arterială ar trebui strict monitorizată datorită șansei relativ mari a acestor pacienți de a progresa spre hipertensiune^{31,32}, ce va necesita tratament medicamentos. Totuși, medicii și pacienții pot câteodată să ia în considerare medicația antihipertensivă, în special cea mai eficientă contra interesării organelor țintă, hipertensiunii noi instalate și a diabetului nou instalat. Măsurile privind stilul de viață și monitorizarea atentă a tensiunii arteriale ar trebui să constituie procedurile intervenționale la pacienții cu tensiune arterială normală și risc adițional scăzut sau moderat.

5.2. Obiectivele tratamentului (Caseta 8)

Principalul obiectiv al tratamentului la pacientul hipertensiv este de a atinge reducerea maximă a riscului total pe termen lung privind mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară. Aceasta presupune tratamentul tuturor factorilor de risc reversibili identificați, inclusiv fumatul, dislipidemia, obezitatea abdominală și diabetul, managementul adecvat al condițiilor clinice asociate, precum și tratamentul tensiunii arteriale ridicate pe se.

Caseta 8. Declarație de poziție: Țintele tratamentului

- La pacienții hipertensivi, principalul scop al tratamentului este de a atinge reducerea maximă a riscului total de boli cardiovasculare pe termen lung.
- Aceasta necesită tratamentul TA per se, precum și al tuturor factorilor de risc asociați reversibili.
- TA ar trebui redusă la sub 140/80 mm Hg (sistolică/diastolică) și la valori mai joase, dacă sunt tolerate, la toți pacienții hipertensivi.
- Ținta TA ar trebui să fie cel puțin <130/80 mm Hg la pacienții diabetici sau cu risc înalt și foarte înalt, precum cei cu condiții clinice asociate (accident vascular cerebral, infarct miocardic, disfuncție renală, proteinurie).
- În ciuda utilizării combinațiilor de tratament, reducerea TA sistolice <140 mmHg poate fi dificilă, cu atât mai mult cu cât ținta este <130 mmHg. Dificultăți suplimentare se așteaptă la pacienții vârstnici și diabetici și, în general, la pacienții cu afectare cardiovasculară.
- Pentru a atinge mai ușor valorile TA țintă, tratamentul antihipertensiv ar trebui inițiat înaintea apariției afectării cardiovasculare semnificative.

5.2.1 Tensiunea arterială țintă în populația hipertensivă generală

Ghidul ESH-ESC 2003³, când a recomandat scăderea tensiunii arteriale sub 140/90 mmHg la toți pacienții hipertensivi, a admis că este doar o recomandare prudentă, întrucât studiile privind beneficiul atingerii acestui obiectiv au fost limitate la pacienți cu diabet sau boală cardiovasculară anterioară, analiza post-hoc a studiului HOT³¹¹ indicând incidența cea mai scăzută a evenimentelor la tensiuni arteriale în jur de 138/83 mmHg. În plus față de dovezile revizuite de ghidul 2003³, alte dovezi indirecte susținând o țintă a tensiunii arteriale <140 mmHg au fost furnizate de analizele post-hoc ale studiilor VALUE și INVEST. În studiul VALUE⁴⁷⁷ pacienții hipertensivi la care tensiunea arterială a fost „controlată“ de tratament (<140/90 mmHg) au avut o incidență semnificativ mai mică a accidentului vascular cerebral, infarctului miocardic, insuficienței cardiace, precum și a mortalității și morbidității cardiovasculare, față de cei „necontrolați“, independent de regimul de antihipertensive alocat. Rate scăzute ale evenimentelor cardiovasculare fatale și nonfatale au fost raportate la pacienții hipertensivi „controlați“ versus „necontrolați“ în studiul INVEST⁴⁷⁸. Toate aceste dovezi sunt în concordanță cu cele raportate de studii pe pacienți hipertensivi urmăriți în clinică, aceia atingând valori tensiionale <140/90 mmHg având rate de morbiditate și mortalitate cardiovasculare mai mici decât cei tratați dar necontrolați⁴⁷⁹. Datele obținute din afara analizelor de tip intenție de tratament ale studiilor randomizate trebuie interpretate cu grijă. Totuși, trebuie subliniat că recomandarea de a atinge o tensiune arterială țintă sub 140/90 mmHg e fundamentată acum de date directe, de când recentul studiu FEVER³⁰¹ a arătat că pacienții hipertensivi randomizați la tratament activ, care au atins valori tensionale de 138,1/82,3 mmHg, au avut o reducere de 28% a accidentului vascular cerebral, a evenimentelor coronariene, a mortalității cardiovasculare, în comparație cu cei randomizați la placebo, care au rămas la valori ale tensiunii arteriale de 141,6/83,9 mmHg.

Există de asemenea argumente în favoarea încercării de a atinge valori sub 90 mmHg diastolică și 140 mmHg sistolică, cât mai aproape de tensiunea arterială optimă, dacă este bine tolerată de pacient. 1) Rezultatele studiului HOT³¹¹ au arătat că nu există creșteri ale riscului cardiovascular la pacienții randomizați la ținta cea mai joasă a tensiunii arteriale, un rezultat relevant pentru practica clinică datorită faptului că stabilirea unei ținte tensionale mai scăzute ar permite unui nu-

măr mai mare de subiecți să îndeplinească măcar țintele tradiționale. 2) Studiile observaționale au arătat o relație directă liniară între evenimentele cardiovasculare și valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice scăzute la 115-110 și respectiv 75-70 mmHg, fără dovezi în acest interval de fenomen de curba J^{7,11}. 3) Dovezile privind creșterea protecției prin atingerea unor valori tensionale țintă joase cu tratament la pacienții hipertensivi cu risc crescut sunt detaliate mai jos.

5.2.2 Țintele tensionale la pacienții diabetici sau cu risc înalt sau foarte înalt

Pentru a maximiza protecția cardiovasculară la pacienții diabetici, este recomandabil ca tratamentul să fie mai intens și o țintă tensională <130/80 mmHg a fost propusă. Există dovezi foarte solide privind efectul benefic (reducerea complicațiilor macrovasculare și microvasculare) al unei scăderi tensionale mai mari decât mai mici, în diabetul de tip 2, după cum a fost demonstrat de studiul HOT, UKPDS^{311, 427} și confirmat de studiile ABCD^{319,422}. O metanaliză recentă a studiilor disponibile la pacienții diabetici a calculat o incidență redusă a evenimentelor cardiovasculare (în special a accidentului vascular cerebral) cu tratament mai intensiv, la o diferență medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice între cele două grupuri în medie de 6,0 mmHg și respectiv 4,6 mmHg²⁹⁶. Totuși, dovezile privind beneficiul unei ținte tensionale stricte <130/80 mmHg sunt mai limitate. Câteva studii randomizate au arătat beneficiul reducerii tensiunii arteriale diastolice la valori foarte apropiate sau chiar sub 80 mmHg^{311,319,422,427}, dar foarte puține date sunt disponibile privind efectul benefic al reducerii tensiunii arteriale sistolice <130 mmHg. Totuși, 1) în studiile ABCD^{319,422}, pe hipertensivi și normotensivi diabetici, valori tensionale sistolice de 132 și 128 mmHg, respectiv, au fost asociate cu incidențe mai scăzute ale obiectivelor (mortalitate totală și accident vascular cerebral, respectiv) decât în grupurile cu control mai puțin riguros al tensiunii arteriale (tensiune arterială sistolică de 138 mmHg, respectiv 137 mmHg), și 2) un studiu prospectiv observațional în cadrul programului UKPDS a găsit o relație semnificativă între urmărirea tensiunii arteriale sistolice și incidența complicațiilor macro și microvasculare la pacienții diabetici, cu o creștere continuă a complicațiilor pentru valori >120 mmHg⁴²⁹.

Datele în favoarea unor ținte tensionale mai scăzute la pacienții cu risc înalt datorat altor factori de risc decât diabetul au putere variabilă. Dovezile cele mai clare se referă la pacienții cu accident vascular cerebral

sau atac ischemic tranzitor în antecedente, întrucât în studiul PROGRESS²⁸³ subiecții cu istoric de boala cerebrovasculară la care tratamentul a redus tensiunea arterială de la 147/86 mmHg la 138/82 mmHg au avut o reducere de 28% a recurenței accidentului vascular cerebral și de 26% a incidenței evenimentelor cardiovasculare majore, comparativ cu placebo, la care reducerea tensională a fost neglijabilă. Au existat de asemenea beneficii cardiovasculare substanțiale la pacienții normotensivi, la care valorile sub tratament au fost reduse la 127/75 mmHg. Mai mult decât atât, într-o analiză recentă post-hoc a studiului PROGRESS, o reducere progresivă a incidenței recurenței accidentului vascular cerebral (în special a celui hemoragic) a fost raportată până la reducerea valorilor tensiunii sistolice în jur de 120 mmHg⁴⁸⁰. Nivele mai scăzute de evidențe sunt disponibile pentru alte grupuri cu risc crescut. Într-o analiză post-hoc a unui subgrup din studiul HOT⁴⁸¹, reduceri mai mari ale tensiunii arteriale diastolice și sistolice (82 versus 85 mmHg și 142-145 versus 145-148 mmHg) au fost asociate cu un beneficiu mare la pacienții cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt (50% în populația HOT), dar nu și la pacienții cu risc mai scăzut. În studiile controlate placebo la supraviețuitorii unui infarct miocardic, administrarea de beta-blocante sau IEC^{482,483} a redus incidența infarctului miocardic recurent și a mortalității, chiar și când tensiunea arterială era normală. Totuși, datorită presupunerii unui efect protector al acestor medicamente per se, tensiunea arterială a fost rareori considerată ca un mecanism posibil, și deseori neraportată, deși atunci când a fost menționată era mai scăzută în grupul tratat activ decât în grupul placebo. Totuși, a fost notat în capitolul 5.1 că majoritatea studiilor placebo-controlate la pacienții cu angină pectorală sau boală coronariană ischemică^{302,304,305} au furnizat dovezi privind reducerea incidenței evenimentelor cardiovasculare prin aducerea tensiunii arteriale la nivele scăzute (EUROPA: 128/78 față de 133/80 mmHg; ACTION-hipertensivi: 137/77 față de 144/81 mmHg; CAMELOT: 124/76 față de 130/77 mmHg), deși într-un alt studiu pe pacienți anginoși ținte tensionale asemănătoare (129/74 mmHg față de 132/76 mmHg) nu au furnizat beneficii suplimentare³⁰⁶.

Nu există date privind obiectivele cardiovasculare pe baza cărora să se recomande valori țintă scăzute ale tensiunii arteriale la pacienții cu boală renală non-diabetică, dar dovezi suficiente, deși neconcludente, sugerează că valori sub 130/80 mmHg pot ajuta la preservarea funcției renale, în special în prezența proteinuriei (vezi Capitolul 4.5.4).

5.2.3 Țintele tensiunii arteriale la domiciliu și în ambulator

Dovezile în creștere privind importanța prognostică a tensiunii arteriale din ambulator și la domiciliu fac ca aceste măsurători să fie din ce în ce mai mult utilizate pentru evaluarea eficacității tratamentului. Pentru tensiunea arterială din ambulator, această abordare este susținută de dovezi că pentru valori similare ale tensiunii arteriale de cabinet, tensiuni arteriale mai scăzute în ambulator se asociază cu o rată a evenimentelor cardiovasculare mai redusă⁸⁸. Totuși, nu există dovezi disponibile în acest moment care să stabilească ce valori tensionale în ambulator sau la domiciliu ar trebui considerate optime. Tensiunile arteriale în ambulator și la domiciliu sunt cu câțiva mmHg mai scăzute ca cele de cabinet (TABELUL 5), dar aceste diferențe sunt proporționale cu nivelul tensiunii arteriale de cabinet⁴⁸⁴, adică sunt de obicei mai mari când tensiunea de cabinet este mai mare și sunt mai mici la valori ale tensiunii arteriale de cabinet reprezentând valorile țintă⁷⁷. Astfel, cu cât efectul hipotensor al tratamentului este mai mare în comparație cu valorile tensionale pe 24 de ore⁴⁸⁵, este cu atât mai probabil ca tensiunea arterială optimă țintă să nu fie foarte diferită când este măsurată în cabinet sau în afara cabinetului.

5.2.4 Concluzii

Pe baza dovezilor existente se poate recomanda ca tensiunea arterială să fie scăzută cel puțin sub 140/90 mmHg la toți pacienții hipertensivi, și că valoarea tensională cea mai joasă tolerată trebuie urmărită. Tratamentul antihipertensiv ar trebui să fie mai agresiv la pacienții diabetici, la care ținta tensiunii arteriale <130/80 mmHg pare a fi una rezonabilă. Ținte similare ar trebui adoptate și la indivizii cu istoric de boală cerebrovasculară și ar trebui cel puțin luată în considerare și la pacienții cu boală coronariană ischemică. Deși diferențe individuale între pacienți pot exista, riscul de subperfuzie a unor organe vitale este foarte scăzut, cu excepția perioadelor de hipotensiune posturală, care ar trebui evitate în special la pacienții vârstnici și diabetici. Existența unei curbe de forma J privind evenimentele legate de o valoare tensională atinsă a fost suspiciată ca rezultat al unor analize post-hoc⁴⁸⁶⁻⁴⁹⁰, care au raportat o creștere a evenimentelor la tensiuni arteriale cu adevărat scăzute. Dovezi suplimentare că inflexiunea curbei poate apare doar la valori tensionale mult mai scăzute decât cele dorite cu terapia antihipertensivă au fost furnizate de studii randomizate la pacienți post-infarkt miocardic sau cu insuficiență cardiacă cronică, la care beta-blocantele și IEC au redus

incidența evenimentelor cardiovasculare, în ciuda scăderii valorilor tensionale de la tensiuni sistolice și diastolice deja destul de scăzute inițial^{482,491}.

Ar trebui menționat că, în ciuda utilizării pe scară largă a unui tratament polimedicamentos, în majoritatea studiilor tensiunea arterială sistolică medie atinsă a rămas deasupra valorii de 140 mmHg (492), și chiar în studiile ce au atins valori tensionale <140 mmHg, rata de control a fost de 60-70% dintre pacienți. La subiecții diabetici, valorile medii cu tratament <130 mmHg nu au fost niciodată obținute⁴⁹², cu excepția studiului ABCD pe normotensivi, care a recrutat pacienți cu tensiune arterială inițială normală sau normal înaltă³¹⁹. Atingerea țintelor tensionale recomandate mai sus poate fi astfel dificilă, iar dificultatea este cu atât mai mare când valorile tensionale inițiale sunt mari și la vârstnici, întrucât vârsta face creșterea tensiunii arteriale strict dependentă de fibroza și rigiditatea aortică. Dovezile studiilor au arătat și că tensiunea arterială rămâne mai crescută la diabetici față de non-diabetici, utilizând aceeași combinație terapeutică sau chiar una mai puternică^{249, 428,429}.

5.3 Cost – eficiența tratamentului antihipertensiv

Câteva studii au arătat că la pacienți cu risc înalt sau foarte înalt, tratamentul hipertensiunii este evident cost-eficient, prin faptul că reducerea incidenței bolilor cardiovasculare și a mortalității scade impresionant costurile tratamentului, în ciuda duratei sale pe toată viața⁴⁹⁴. Într-adevăr, este probabil ca beneficiul să fie cu atât mai mare dacă este calculat prin numărul de evenimente salvate pe an de tratament și exprimat prin așa numitul numărul necesar de tratat (*number needed to treat* sau 'NNT')⁴⁹⁵. 1) În câteva studii placebo – controlate, un număr substanțial de pacienți randomizați la placebo au primit tratament, iar un număr de pacienți alocați tratamentului activ s-au retras, în timp ce ei au fost luați în considerare în grupul original, conform principiului intenție de tratament²⁷³. 2) Unele studii arată că diferența între incidențele evenimentelor între grupurile tratate și placebo crește progresiv în câțiva ani de durată a studiului, ridicând posibilitatea unui efect protectiv mai mare pe termen lung prin scăderea valorilor tensionale; 3) La hipertensivii tineri cu risc scăzut ce par a avea un beneficiu relativ mic calculat pe o durată a tratamentului de 5 ani, acesta se poate traduce într-un număr substanțial de ani de viață adăugați, comparativ cu hipertensivii vârstnici cu risc crescut²⁷⁴. Aceasta implică faptul că la subiecții mai tineri informația clinică poate furniza o estimare mai bună a beneficiilor decât datele obținute din studii⁴⁹⁶.

La pacienții tineri, scopul tratamentului nu este de a preveni evenimente fatale sau morbide improbabile din următorii ani, ci de a preveni instalarea și/sau progresia afectării organelor țintă care, pe termen lung, vor converti un pacient cu risc scăzut într-un pacient cu risc crescut. Câteva studii de terapie antihipertensivă, în special HDFP³¹² și HOT⁴⁹⁷, au arătat că în ciuda unei scăderi tensionale intensive, incidența evenimentelor cardiovasculare rămâne mult mai mare la pacienții hipertensivi cu risc înalt sau cu complicații, decât la pacienții cu risc inițial scăzut sau moderat. Aceasta sugerează că unele dintre evenimentele cardiovasculare sunt dificil de a fi combătute, și restrângerea terapiei antihipertensive strict la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt este departe de a fi o strategie optimă. În final, costul medicației antihipertensive este deseori pus în contrast cu măsurile privind schimbarea stilului de viață, care sunt considerate gratuite. Totuși, implementarea reală, și deci eficiența, a schimbărilor în stilul de viață necesită suport comportamental, consiliere și încurajare, costuri ce pot să nu fie neglijabile^{498,499}.

6. STRATEGII DE TRATAMENT

6.1. Modificări ale stilului de viață (Caseta 9)

Măsuri legate de stilul de viață trebuie instituite oricând este necesar, la toți pacienții, incluzând subiecții cu tensiune normal înaltă și pacienții care necesită tratament medicamentos. Scopul este reducerea tensiunii arteriale, controlul altor factori de risc și condiții clinice, și reducerea numărului și dozelor de agenți antihipertensivi care ar putea fi folosiți ulterior. Măsurile legate de stilul de viață care sunt larg acceptate ca scăzând tensiunea arterială sau riscul cardiovascular, și care trebuie avute în vedere la toți pacienții sunt : 1) încetarea fumatului, 2) reducerea greutății la cei supraponderali, 3) moderație în consumul de alcool, 4) activitate fizică, 5) reducerea aportului de sare și 6) creșterea aportului de fructe și legume și scăderea aportului de grăsimi saturate și totale⁵⁰⁰. Obiceiurile de alimentație sănătoasă trebuie întotdeauna promovate. Cu toate acestea, măsurile legate de stilul de viață nu au dovezi în prevenția complicațiilor cardiovasculare la pacienții hipertensivi, iar complianța pe termen lung în implementarea lor este cunoscută ca fiind scăzută⁵⁰¹. Acestea nu trebuie niciodată să întârzie inutil instituirea tratamentului medicamentos, în special la pacienții cu nivele mai crescute de risc.

6.1.1. Oprirea fumatului

Fumatul determină o creștere acută a tensiunii și frecvenței cardiace, modificări ce persistă mai mult de

Caseta 9. Declarație de poziție: Modificări ale stilului de viață

- Măsurile legate de stilul de viață trebuie instituite de fiecare dată, când este potrivit, la toți pacienții, inclusiv la cei care necesită tratament medicamentos. Scopul este scăderea TA, controlul altor factori de risc și reducerea numărului de doze de medicamente antihipertensive ce trebuie administrate ulterior.
- Măsurile legate de stilul de viață sunt de asemenea recomandabile la subiecții cu TA normal înaltă și factori de risc adiționali pentru a reduce riscul de a dezvolta hipertensiune.
- Măsurile legate de stilul de viață care sunt larg recunoscute a scădea TA sau riscul cardiovascular și care trebuie avute în vedere sunt:
 - oprirea fumatului
 - reducerea greutății (și stabilizarea greutății)
 - reducerea consumului excesiv de alcool
 - exercițiu fizic
 - reducerea aportului de sare
 - creșterea aportului de fructe și legume și scăderea aportului de grăsimi saturate și totale
- Recomandările legate de stilul de viață nu trebuie date ca o măsură marginală ci trebuie instituite cu suport adecvat comportamental și întărite periodic.
- Deoarece complianța pe termen lung cu măsurile cu modificările stilului de viață este scăzută și răspunsul TA foarte variabil, pacienții sub tratament nonfarmacologic trebuie urmăriți îndeaproape pentru a introduce tratamentul medicamentos când este necesar, la momentul potrivit.

15 minute după fumarea unei țigarete⁵⁰². Mecanismul este probabil o stimulare a sistemului nervos simpatic la nivel central și la nivelul terminațiilor nervoase, care este responsabilă de o creștere a catecolaminelor plasmatice paralel cu creșterea tensiunii arteriale^{503,504}. În mod paradoxal, mai multe studii epidemiologice au arătat că nivelurile tensiunii arteriale printre fumători au fost la fel sau mai mici decât la nefumători⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸, creșterea fiind în mod special mai pronunțată la marii fumători⁵⁰². Fumatul a fost de asemenea raportat ca prezicând o creștere viitoare a tensiunii arteriale sistolice⁵⁰⁹, dar nici un efect cronic independent al fumatului nu a fost găsit în toate studiile⁵¹⁰ și încetarea fumatului nu scade tensiunea arterială⁵¹¹.

Fumatul este un factor de risc cardiovascular puternic⁵¹² și încetarea fumatului este probabil singura cea mai eficace măsură legată de stilul de viață pentru prevenția unui mare număr de afecțiuni cardiovasculare, incluzând accidentul vascular cerebral și infarctul de miocard⁵¹²⁻⁵¹⁴. Acest lucru este susținut de observația că cei care renunță la fumat înaintea vârstei medii au tipic o speranță de viață care nu este diferită de a celor care nu au fumat niciodată^{515,516}. De aceea, hipertensivii fumători trebuie sfătuiți cu privire la încetarea fumatului.

Când este necesar, terapia de substituție cu nicotină⁵¹⁷ sau terapia cu bupropion trebuie luate în considerare, de vreme ce ele par să faciliteze renunțarea la fumat⁵¹⁸. Vareniclina este un nou agonist parțial al receptorului nicotinic de acetilcolina, dezvoltat special pentru renunțarea la fumat, cu eficiență documentată pe termen scurt și lung față de placebo⁵¹⁹. Fumatul pasiv a fost acum demonstrat ca producând o creștere a riscului de boală coronariană și a altor boli legate de fumat^{520,521}. Expunerea la fumat pasiv poate să fi scăzută în acele țări în care au fost introduse reguli pentru protecția non-fumătorilor și ex-fumătorilor de fumatul ambiental. Este de dorit ca acest lucru să devină obișnuit în toată Europa.

6.1.2. Moderarea consumului de alcool

Multe studii au arătat o asociere în formă de U sau de J a mortalității cu nivelul consumului de alcool, în care consumul ușor sau moderat a dus la o mortalitate redusă comparativ cu non-consumatorii, în timp ce marii băutori au o creștere a mortalității⁵²², dar această relație a fost recent pusă la îndoială de o meta-analiză a datelor disponibile⁵²³. Relația dintre consumul de alcool, nivelurile tensiunii arteriale și prevalența hipertensiunii arteriale este lineară în populație⁵²⁴. Dincolo de aceasta, niveluri mari ale consumului de alcool sunt asociate cu risc mare de accident vascular cerebral⁵²⁵; aceasta este în mod special valabil pentru consumul necontrolat de alcool. Alcoolul atenuează efectele terapiei medicamentoase antihipertensive, dar acest efect este măcar în parte reversibil în decurs de 1-2 săptămâni prin moderarea consumului de alcool cu aproximativ 80%⁵²⁶. Marii băutori (5 sau mai multe doze standard pe zi) pot avea o creștere a tensiunii arteriale după oprirea bruscă a alcoolului și pot fi mai degrabă diagnosticați ca hipertensivi la începutul săptămânii dacă au un pattern de weekend al consumului de alcool. Trialurile de reducere a alcoolului au arătat o reducere semnificativă a tensiunii sistolice și diastolice⁵⁰⁰. Bărbații hipertensivi consumatori de alcool trebuie sfătuiți să-și

limiteze consumul la maxim 20-30 de grame de etanol pe zi și femeile hipertensive la maxim 10-20 de grame de etanol pe zi. Ei trebuie avizați asupra riscului crescut de accident vascular cerebral asociat consumului necontrolat de alcool.

6.1.3 Restricția de sodiu

Studiile epidemiologice sugerează că aportul de sare prin dietă este un factor care contribuie la creșterea tensiunii arteriale și la prevalența hipertensiunii⁵²⁷⁻⁵²⁸. Studiile randomizate controlate la pacienții hipertensivi⁵⁰⁰ arată că reducerea aportului de sodiu cu 80-100 mmol (4,7-5,8 g clorură de sodiu) pe zi de la un aport inițial de aproximativ 180 mmol (10,5 g clorură de sodiu) pe zi scade tensiunea arterială în medie cu 4-6 mmHg⁵²⁹⁻⁵³³, totuși cu o variabilitate mare interpacient. Restricția de sodiu poate avea un efect antihipertensiv mai mare dacă este combinată cu alte indicații dietetice⁵⁰⁰ și poate permite reducerea dozelor și numărului de medicamente antihipertensive folosite pentru controlul tensiunii arteriale. Efectul restricției de sodiu asupra tensiunii arteriale este mai mare la negri, persoane de vârstă mijlocie și vârstnici ca și la indivizii cu hipertensiune, diabet sau boală cronică de rinichi, adică grupurile care au un sistem renină-angiotensină-aldosteron mai puțin responsiv⁵³⁴, a cărui activare împreună cu o activare a sistemului nervos simpatic⁵³⁵⁻⁵³⁶ poate contracara efectul de scădere a tensiunii produs de restricția de sodiu. Într-o dietă cu restricție de sare pacienții trebuie sfătuiți să evite adaosul de sare și alimentele care sunt în mod evident foarte sărate (în mod special alimentele procesate) și să mănânce mai ales mese gătite direct din ingrediente naturale conținând mai mult potasiu⁵³⁷. Un aport excesiv de sare poate fi o cauză a hipertensiunii rezistente. Aportul zilnic de sare adecvat recomandat a fost recent redus de la 100 la 65 mmol/zi corespunzând la 3,8 g/zi de clorură de sodiu ceea ce poate fi dificil de atins în mod curent. O recomandare care poate fi atinsă este de mai puțin de 5 g/zi de clorură de sodiu (85 mmol/zi)⁵³⁸.

6.1.4 Alte modificări ale dietei

În ultima decadă aportul crescut de potasiu și modelele de regim bazate pe dieta DASH (o dietă bogată în fructe, legume și produse sărate în grăsimi cu un conținut redus de colesterol ca și grăsimi saturate și totale)⁵³⁹ au apărut ca având de asemenea efecte de scădere a tensiunii arteriale. Câteva mici trialuri clinice și metaanalizele lor au documentat faptul că doze mari de suplimente cu acizi grași omega 3 polinesaturați (obișnuit denumite ulei de pește) pot scădea tensiunea arterială la indivizii hipertensivi, cu toate că efectul

poate fi, de regulă văzut doar la doze relativ mari (≥ 3 g/zi)^{500,540,541}. La indivizii hipertensivi reducerea medie de tensiune sistolică și diastolică a fost de 4 respectiv 2,5 mmHg⁵⁴². Cât despre creșterea aportului exclusiv de fibre^{543,544} datele sunt insuficiente pentru a fi recomandat în vederea scăderii tensiunii arteriale. Suplimentarea calciului și a magneziului^{500,545,546} a fost propusă ca mijloc de scădere a tensiunii arteriale dar datele nu sunt pe deplin convingătoare și sunt necesare studii adiționale înainte ca alte recomandări asupra altor diete specifice să poată fi făcute, inclusiv diete cu un conținut modificat în carbohidrați^{500,547,548}. Ca măsură generală, pacienții hipertensivi trebuie sfătuiți să mănânce mai multe legume și fructe (4-5 porții sau 300 grame de legume pe zi)⁵⁴⁹, să mănânce mai mult pește⁵⁵⁰ și să reducă aportul de grăsimi saturate și colesterol. Consilierea din partea unor dieteticieni profesioniști poate fi utilă.

6.1.5 Reducerea greutateii

Un număr substanțial de dovezi provenind din studii observaționale documentează faptul că greutatea corporală este direct asociată cu tensiunea arterială⁵⁵¹ și că excesul de grăsime predispune la creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune⁵⁵². Există de asemenea dovezi convingătoare că reducerea greutateii scade tensiunea arterială la pacienții obezi și are efecte benefice pe factorii de risc asociați cum ar fi: rezistența la insulină, diabetul, hiperlipidemia, hipertrofia ventriculară stângă și apneea obstructivă de somn. Într-o metaanaliză a studiilor disponibile reducerea medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice asociată cu o reducere în medie, în greutate de 5,1 kg a fost de 4,4 respectiv 3,6 mmHg⁵⁵³. Într-o analiză suplimentară de subgrup reducerea tensiunii arteriale a fost similară pentru indivizii non-hipertensivi și hipertensivi, dar a fost mai mare la cei care au pierdut în greutate. Analizele în cadrul trialurilor doză-răspuns^{554,555} și studiile prospective⁵⁵⁶ au arătat de asemenea că reducerea mai mare în greutate duce la o scădere mai mare a tensiunii arteriale. Scăderi modeste în greutate, cu sau fără restricție de sodiu, pot preveni hipertensiunea la indivizii supraponderali cu tensiune arterială normal-înaltă⁵⁵⁷ și pot facilita scăderea medicației și retragerea medicamentelor⁵⁵⁸⁻⁵⁵⁹. Deoarece la indivizii de vârstă medie greutatea corporală prezintă frecvent o creștere progresivă (0,5-1,5 kg/an) stabilizarea greutateii poate fi considerată un scop util de urmărit.

6.1.6 Exercițiul fizic

Lipsa de antrenament fizic este un predictor puternic de mortalitate cardiovasculară, independent de tensiunea arterială și de alți factori de risc⁵⁶⁰. O meta-analiză a

unor trialuri randomizate controlate⁵⁶¹ a concluzionat că antrenamentul de rezistență aerobică dinamică reduce tensiunea arterială sistolică și diastolică de repaus cu 3,0/2,4 mmHg și tensiunea ambulatorie din timpul zilei cu 3,3/3,5 mmHg. Reducerea tensiunii arteriale de repaus a fost mai pronunțată la grupul hipertensiv (-6,9/-4,9 mmHg) decât la cel normotensiv (-1,9/-1,6 mmHg). Chiar nivele moderate de exercițiu au scăzut tensiunea arterială⁵⁶² iar acest tip de antrenament a redus de asemenea greutatea corporală, grăsimea corporală și circumferința taliei și a crescut sensibilitatea la insulină și nivelurile de HDL-colesterol. Antrenamentul de rezistență dinamică a scăzut tensiunea arterială de repaus cu 3,5/3,2 mmHg⁵⁶³. Astfel pacienții sedentari trebuie sfătuiți să desfășoare exerciții de intensitate moderată într-o manieră regulată, de exemplu 30-45 de minute pe zi⁵⁶⁴. Tipul de exercițiu trebuie să fie în primul rând activitate fizică de duranță (mers, jogging, înot) suplimentat cu exerciții de rezistență^{144,564,565}. Gradul de evaluare a statusului cardiovascular înaintea antrenamentului va depinde de extinderea exercițiului vizat și de semnele și simptomele pacientului, de riscul cardiovascular total și condițiile clinice asociate. Cu toate acestea exercițiul izometric intens, cum ar fi ridicarea de greutăți mari, poate avea un efect presor marcat și ar trebui evitat. Dacă hipertensiunea este slab controlată exercițiile fizice grele ca și testarea maximală de efort ar trebui descurajate și amânate până când tratamentul medicamentos adecvat va fi fost instituit și tensiunea arterială scăzută⁵⁶⁶.

6.2 Terapia farmacologică (Casetele 10 și 11)

6.2.1 Alegerea medicamentelor antihipertensive

Numărul mare de trialuri randomizate privind terapia antihipertensivă, atât cele comparând tratamente active versus placebo, cât și cele comparând regimurile de tratament bazate pe diverse componente, confirmă concluzia ghidului ESH/ESC 2003³ că: 1) principalele beneficii ale tratamentului antihipertensiv sunt datorate scăderii tensiunii arteriale per se, și sunt în mare măsură independente de medicația folosită, și 2) diureticele tiazidice (ca și clortalidona și indapamina), beta-blocantele, calciu antagoniști, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptori de angiotensină pot scădea adecvat tensiunea arterială și pot reduce efectele cardiovasculare în mod semnificativ și important. De aceea toate aceste medicamente sunt potrivite pentru inițierea și menținerea tratamentului antihipertensiv, atât ca monoterapie cât și în anumite combinații între ele. Fiecare din clasele recomandate poate avea proprietăți specifice, avantaje

Caseta 10. Declarație de poziție: Alegerea medicației antihipertensive

- Principalele beneficii ale terapiei antihipertensive se datorează scăderii TA per se.
- Cinci clase majore de antihipertensive-diuretice tiazidice, antagoniștii de calciu, inhibitorii ECA, antagoniștii de receptori de angiotensină și β-blocantele-sunt adecvate pentru inițierea și menținerea tratamentului antihipertensiv, singure sau în combinații. β-blocantele, mai ales în combinație cu un diuretic tiazidic nu ar trebui folosite la pacienții cu sindrom metabolic sau la risc crescut de apariție a diabetului.
- Deoarece la mulți pacienții este necesar mai mult de un medicament, accentul pe identificarea primei clase de medicamente care să fie folosită este adesea inutil. Cu toate acestea, sunt multe condiții pentru care sunt evidente în favoarea anumitor medicamente față de altele, fie ca tratament inițial sau ca parte a unei combinații
- Alegerea unui anumit medicament sau a unei combinații de medicamente, ca și evitarea altora, trebuie să ia în considerare următoarele:
 1. Experiența favorabilă sau nefavorabilă a pacientului individual cu o anumită clasă de componente.
 2. Efectul medicației asupra factorilor de risc cardiovascular în legătură profilul de risc cardiovascular al fiecărui pacient.
 3. Prezența afectării subclinice de organ, a afecțiunii clinice cardiovasculare, a bolii renale sau a diabetului, care pot fi tratate mai favorabil cu anumite medicamente decât cu altele (**CASETA 11** și **TABELUL 6**).
 4. Prezența altor dereglări care poate limita folosirea unor anumite clase de medicamente antihipertensive (**TABELUL 7**).
 5. Posibilitatea interacțiunii cu medicamente folosite pentru alte condiții.
 6. Costul medicamentelor, pentru pacientul individual sau pentru furnizorul de sănătate, dar considerațiile legate de cost nu trebuie niciodată să predomină asupra eficacității, tolerabilității și protecției fiecărui pacient.
- O continuă atenție trebuie acordată efectelor adverse ale medicamentelor, pentru că acestea sunt cea mai importantă cauză de non-complianță. Medicamentele nu sunt egale ca efecte adverse, în special la nivelul fiecărui pacient.

- Efectul de scădere al TA ar trebui să dureze 24 de ore. Acesta poate fi verificat prin măsurători acasă sau la serviciu ale TA sau prin monitorizarea ambulatorie a TA.
- Medicamentele care își exercită efectul antihipertensiv 24 de ore într-o singură priză ar trebui preferate deoarece o schemă simplă de tratament favorizează complianța.

și limite, care sunt discutate în paragrafele următoare astfel încât medicii să poată face cea mai potrivită alegere pentru fiecare pacient individual.

Caseta 11. Declarație de poziție: Tratamentul antihipertensiv: Medicamente preferate

Leziune subclinică de organ

HVS	ICA, AC, BRA
Ateroscleroză asimptomatică	AC, IECA
Microalbuminurie	IECA, BRA
Disfuncție renală	IECA, BRA

Evenimente clinice

AVC în antecedente	orice agent care scade TA
IM în antecedente	BB, IECA, BRA
Angină pectorală	BB, AC
Insuficiență cardiacă	Diuretice, BB, IEC, BRA, agenți aldosteronici

Fibrilația atrială

Recurentă	BRA, IECA
Permanentă	BB, AC non-dihidropiridinici

IRC/proteinurie	IECA, BRA, diuretice de ansă
-----------------	------------------------------

Boală arterială periferică	AC
----------------------------	----

Condiții asociate

HSI (vârstnici)	diuretice, AC
Sindrom metabolic	IECA, BRA, AC
Diabet zaharat	IECA, BRA
Sarcină	AC, metildopa, BB
Negri	diuretice, AC

Abrevieri:

HVS: hipertrofie ventriculară stângă; HSI: hipertensiune sistolică izolată; IRC: insuficiență renală; IECA: inhibitori ECA; BRA: blocați de receptori de angiotensină; AC: antagoniști de calciu; BB: β-blocante

Am menționat în capitolul 4.4.5 că în două studii mari^{330,332} și într-o recentă meta-analiză³⁴³, β -blocantele au avut o abilitate redusă de a proteja împotriva accidentului vascular cerebral, fiind în mod egal eficiente pentru protecția împotriva evenimentelor coronariene și a mortalității. Administrarea beta-blocantelor s-a dovedit benefică la pacienții cu angină pectorală, insuficiență cardiacă și infarct miocardic recent, complicații importante legate de hipertensiune^{482,483,567}. Astfel, β -blocantele pot fi în continuare o alternativă pentru strategiile de tratament antihipertensiv inițiale și ulterioare. Deoarece favorizează creșterea în greutate⁵⁶⁸, au efecte adverse pe metabolismul lipidelor și cresc comparativ cu alte medicamente incidența diabetului nou-declanșat^{455,458}, nu ar trebui alese totuși la hipertensivii cu factori de risc metabolic multipli, incluzând sindromul metabolic și componentele sale majore, adică obezitatea abdominală, glicemia normal-înaltă sau alterarea glicemiei a jeun și alterarea toleranței la glucoză, condiții care cresc riscul apariției diabetului zaharat^{569,570}. Aceste lucruri sunt valabile și pentru diureticele tiazidice, care au efect dislipidemic și diabetogenic când sunt folosite la doze mari⁴⁵⁵. Tiazidele au fost folosite alături de beta-blocante în trialurile care au arătat un exces relativ al diabetului nou apărut, ceea ce face dificilă distincția între contribuția celor două substanțe. Aceste aspecte pot să nu fie totuși valabile în cazul β -blocantelor vasodilatatoare, cum ar fi carvedilolul sau nebivololul, care au acțiune dismetabolică mai mică sau deloc, ca și o incidență redusă a diabetului nou apărut comparativ cu β -blocantele clasice^{571,572}. β -blocantele, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină sunt mai puțin eficiente la negrii, la care antagoniștii de calciu și diureticele ar trebui preferate^{299,573}.

Trialurile urmărind obiective intermediare (leziune subclinică de organ) sugerează alte diferențe între variatele componente sau agenți antihipertensivi: inhibitorii ECA și antagoniștii de receptori de angiotensină au fost raportați ca fiind în mod special eficienți în reducerea hipertrofiei ventriculare stângi³⁴⁹, incluzând componenta fibrotică^{219,367}; sunt de asemenea destul de eficiente în reducerea microalbuminuriei și proteinuriei^{308,309,430-432,437} și în prezervarea funcției renale și întârzierea bolii renale^{308,309,430,431,434}, antagoniștii de calciu, pe lângă faptul de a fi eficienți pe hipertrofia ventriculară stângă, par a fi beneficii în încetinirea progresiei hipertrofiei și aterosclerozei carotidiene^{220-222,391,392,395}.

Evidența privind beneficiile altor clase de antihipertensive sunt mult mai limitate. α 1-blocante, agenții centrali (agoniștii de receptori α 2 și modulatorii de

receptorii de imidazolină) au arătat că scad adecvat tensiunea arterială și că au de asemenea efecte metabolice favorabile⁵⁷⁴. Un efect de scădere a tensiunii arteriale a fost demonstrat și la antagoniștii de aldosteron⁵⁷⁵. Deoarece singurul studiu care a testat un α 1-blocant (brațul cu doxazosin al trialului ALLHAT), a fost întrerupt înainte ca orice evidențe importante să poată fi obținute⁵⁷⁶, beneficiile complete sau efectele nocive ale terapiei antihipertensive cu α 1-blocante rămân nedovedite. Acesta este cazul și pentru drogurile cu acțiune centrală și antagoniștii de aldosteron. Totuși, toți acești agenți au fost frecvent folosiți ca medicație asociată în studii ce au documentat protecția cardiovasculară, și pot fi astfel folosiți în combinații. α 1-blocanții au o indicație specifică în prezența hipertrofiei benigne de prostată. Aliskirenul, un nou medicament care are ca țintă sistemul reninic în punctul său de activare⁵⁷⁷, este deja disponibil în SUA și poate deveni în curând disponibil în Europa. Acest medicament s-a dovedit a scădea eficient tensiunea arterială în hipertensiune atât singur cât și în combinații cu un diuretic tiazidic^{578,580} și a avea de asemenea un efect antiproteinuric în studiile preclinice⁵⁸¹. S-a sugerat că renina poate avea efecte care nu sunt în legătură cu cascada clasică renină-angiotensină⁵⁷⁷ și ar fi un factor de prognostic independent de producția de angiotensină II⁵⁸². O dovadă convingătoare în acest sens, la fel ca și date privind efectele protective cardiovasculare are inhibiției reninei nu sunt încă disponibile.

Identificarea primei clase de medicamente care să fie folosite în managementul hipertensiunii a fost mereu o problemă dezbătută. Totuși acum există dovezi convingătoare din studii că tratamentul combinat este necesar pentru controlul tensiunii arteriale la majoritatea pacienților⁵⁸³. Astfel dacă două sau mai multe medicamente sunt luate pentru durata întregii vieți a pacienților este de o importanță secundară care dintre ele este folosit singur pentru primele câteva săptămâni de terapie. Cu toate acestea clasele de medicamente (și chiar componente în cadrul unei clase date) diferă ca tip și frecvență a efectelor adverse pe care le pot produce și indivizi diferiți pot fi predispuși diferit să dezvolte un anumit efect advers. Mai mult medicamentele pot avea efecte diferite pe factorii de risc, leziunile de organ, evenimente specifice și pot dovedi influențe protective specifice la anumite grupuri de pacienți. Aceasta face ca selecția unor anumiți agenți singuri sau în asociație cu alți agenți să fie obligatorie sau de preferat în funcție de circumstanțe. Ca un scenariu general alegerea sau evitarea medicamentelor trebuie să țină cont de urmă-

toarele: 1) experiența favorabilă sau nefavorabilă a fiecărui pacient cu o anumită clasă de componente atât în legătură cu scăderea tensiunii arteriale cât și cu efectele adverse; 2) efectele medicamentelor pe factorii de risc cardiovascular în legătură cu profilul de risc cardiovascular al fiecărui pacient; 3) prezența leziunii subclinice de organ, afecțiunii clinice cardiovasculare, bolii renale sau diabetului care pot fi tratate cu anumite medicamente mai favorabil decât cu altele; 4) prezența altor dereglări ce ar putea limita folosirea anumitor clase de medicamente antihipertensive; 5) posibilitatea de interacțiune cu medicamente folosite pentru alte condiții prezentate de către pacienți; 6) costul medicamentelor, fie pentru pacientul individual, fie pentru furnizorul de sănătate. Considerațiile legate de cost nu trebuie totuși niciodată să predomine asupra eficienței tolerabilității și protecției pacientului. Medicii trebuie să prefere drogurile cu durată lungă de acțiune și abilitatea dovedită de a scădea eficient tensiunea arterială pe 24 de ore cu o singură administrare pe zi. Simplificarea tratamentului îmbunătățește aderența la terapie⁵⁸⁴, în timp ce controlul eficient timp de 24 de ore al tensiunii arteriale este important din punct de vedere prognostic alături de controlul tensiunii arteriale la cabinet⁸⁸. Medicamentele cu acțiune lungă fac de asemenea efectul antihipertensiv mai omogen pe 24 de ore, astfel minimizând variabilitatea tensiunii arteriale⁵⁸⁵.

Criteriile afișate în această secțiune permit selecția unui anume medicament sau combinații de medicamente la numeroși pacienți. Condiții favorizând sau defavorizând și uneori contraindicând diverși agenți sunt cunoscute și afișate în detaliu în **TABELELE 6** și **7**, și în **CASETA 11**, în timp ce abordările terapeutice specifice anumitor condiții și grupuri de pacienți sunt discutate în mai multe detalii în **Capitolul 7**.

În alegerea inițială a drogurilor, ca și în modificările de tratament ulterioare, o atenție specială trebuie acordată efectelor adverse, chiar și când acestea sunt de natură pur subiectivă, deoarece efectele adverse sunt cauza cea mai importantă de non-compliance^{584,586}. Efectele adverse în timpul tratamentului antihipertensiv nu sunt în întregime evitabile deoarece pot avea în parte o natură psihologică, fiind de altfel raportate și în timpul administrării de placebo²⁹¹. Un efort considerabil trebuie dedicat totuși limitării efectelor secundare legate de medicație și păstrării calității vieții, fie prin schimbarea tratamentului de la medicamentul responsabil la un alt agent sau prin evitarea creșterii inutile a dozei medicamentului folosit. Efectele secundare ale diureticelor tiazidice, beta-blocantelor și antagoniștilor

de calciu sunt dependente de doză în timp ce există o creștere mică sau deloc a efectelor secundare ale antagoniștilor receptorilor de angiotensină și inhibitorilor ECA legate de doză⁵⁸⁷.

6.2.2 Monoterapie (CASETA 12)

Tratamentul poate fi început cu un singur medicament, care trebuie inițial administrat la o doză mică. Dacă tensiunea arterială nu este controlată poate fi dată fie o doză plină a agentului inițial sau pacientul poate fi trecut pe un agent dintr-o clasă diferită (care trebuie de asemenea administrat într-o doză mică și apoi într-o doză plină). Schimbarea pe un alt agent dintr-o clasă diferită este obligatorie în cazul în care primul agent nu a scăzut tensiunea arterială sau a indus efecte secundare importante. Această „monoterapie secvențială“ poate permite găsirea drogului la care fiecare pacient răspunde cel mai bine, atât ca eficiență, cât și ca tolerabilitate.

Totuși, deși așa numita „rată de responderi“ (reducerea tensiunii sistolice și diastolice ≥ 20 , respectiv 10 mmHg) la orice agent în monoterapie este aproximativ 50%⁵⁸⁸, capacitatea oricărui agent folosit singur de a atinge valorile țintă ale tensiunii arteriale ($< 140/90$ mmHg) nu depășește 20-30% din populația totală de hipertensivi, exceptând subiecții cu hipertensiune gradul 1^{589,590}. Mai mult, procedura este laborioasă și frustrantă atât pentru medici cât și pentru pacienți, ducând la o compliance scăzută și întârzierea necorespunzătoare a controlului urgent al tensiunii arteriale la hipertensivii cu risc mare. Speranțe sunt puse în farmacogenomică, care în viitor poate identifica medicamentele care au cele mai bune șanse să fie eficiente și benefice la pacientul individual. Cercetări în acest domeniu ar trebui încurajate.

6.2.3 Tratamentul combinat (CASETA 12)

În cele mai multe studii combinația a două sau mai multe medicamente a fost regimul de tratament cel mai folosit pentru a reduce tensiunea arterială eficient și a atinge scopul. Folosirea terapiei combinate s-a dovedit a fi chiar mai frecvent necesară la diabetici, renali și pacienți la risc înalt și în general ori de câte ori sunt urmărite ținte mai scăzute ale tensiunii arteriale³¹¹. De exemplu, într-un studiu mare recent pe hipertensivi cu risc mare aproape 9 din 10 pacienți au primit două sau mai multe medicamente antihipertensive pentru a reduce tensiunea la $< 140/90$ mmHg³³⁰. În Ghidul 2003 ESH/ESC³ au fost date recomandări de a nu limita tratamentul cu două medicamente ca un pas frecvent necesar după încercarea monoterapiei, dar și de a lua în considerare tratamentul cu două medicamente ca o abordare terapeutică de primă alegere, ca o alternativă

Tabelul 6. Condiții care favorizează folosirea anumitor medicamente antihipertensive

Diuretice tiazidice	Beta-blocante	Antagoniști de calciu (dihidropiridinici)	Antagoniști de calciu (verapamil/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiune sistolică izolată (vârstnici) • Insuficiență cardiacă • Hipertensiune la negri 	<ul style="list-style-type: none"> • Angină pectorală • Postinfarct de miocard • Insuficiență cardiacă • Tahiaritmii • Glaucom • Sarcină 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiune sistolică izolată (vârstnici) • Angină pectorală • Hipertrofie VS • Ateroscleroză carotidiană/coronariană • Sarcină • Hipertensiune la negri 	<ul style="list-style-type: none"> • Angină pectorală • Ateroscleroză carotidiană • Tahicardie supraventriculară
Inhibitori ECA	Blocanți de receptori de angiotensină	Diuretice (antialdosteron)	Diuretice de ansă
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență cardiacă • Disfuncție VS • Postinfarct de miocard • Nefropatie diabetică • Nefropatie non-diabetică • Hipertrofie VS • Ateroscleroză carotidiană • Proteinurie/microalbuminurie • Fibrilație atrială • Sindrom metabolic 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență cardiacă • Postinfarct de miocard • Nefropatie diabetică • Proteiurie/microalbuminurie • Hipertrofie VS • Fibrilație atrială • Sindrom metabolic • Tuse provocată de IECA 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență cardiacă • Postinfarct de miocard 	<ul style="list-style-type: none"> • Boală renală terminală • Insuficiență cardiacă

IECA inhibitori ECA; VS: Ventricul stâng

Tabelul 7. Contraindicații obligatorii și posibile la folosirea medicamentelor antihipertensive

	Obligatorii	Posibile
Diuretice tiazidice	Gută	Sindrom metabolic Intoleranță la glucoză Sarcină
Beta-blocante	Astm Bloc A-V (grad 2 sau 3)	Boală arterială periferică Sindrom metabolic Intoleranță la glucoză Atleți și persoane active Boală pulmonară cronică obstructivă
Blocanți de calciu (dihidropiridinici)		Tahiaritmii Insuficiență cardiacă
Blocanți de calciu (verapamil, diltiazem)	Bloc AV (grad 2 sau 3) Insuficiență cardiacă	
Inhibitori ECA	Sarcină Edem angioneurotic Hiperkalemie Stenoză bilaterală de arteră renală	
Antagonist de receptor de angiotensină	Sarcină Hiperkalemie Stenoză bilaterală de arteră renală	
Diuretice (antialdosteronice)	Insuficiență renală Hiperkalemie	

la monoterapie (FIGURA 3). Un dezavantaj evident a inițierii tratamentului cu două medicamente este acela al expunerii potențiale a anumitor pacienți la un agent inutil. Avantajele totuși sunt că: 1) prin folosirea unei combinații atât primul cât și al doilea drog poate fi date în spectrul de doză redusă care este mai probabil de a nu avea efecte secundare comparativ cu monoterapia în doză plină; 2) frustrarea de a căuta în mod repetat și zadarnic monoterapia eficientă la pacienții cu valori ale tensiunii arteriale foarte mari sau leziune de organ ar putea fi evitată; 3) combinațiile fixe în doză

scăzută sunt disponibile, permițând celor doi agenți să fie administrați într-o singură tabletă, simplificarea tratamentului optimizând complianța; și 4) începerea tratamentului cu o combinație de 2 medicamente poate permite atingerea țintelor de tensiune arterială mai frecvent decât în monoterapie. Aceasta poate fi de importanță critică la pacienții cu risc înalt, pentru că în studiul VALUE o reducere mai mare a tensiunii arteriale (-3,8/2,2 mmHg), observată la pacienții tratați cu amlodipină versus valsartan în primele 6 luni, a fost însoțită de o diferență în rata evenimentelor cardiovasculare la

Caseta 12. Declarație de poziție. Monoterapie versus terapie combinată

- Indiferent de medicamentul folosit, monoterapia permite atingerea țintelor TA doar la un număr limitat de pacienți hipertensivi.
- Folosirea a mai mult de un agent este necesară pentru atingerea țintei TA la majoritatea pacienților. Un număr mare de combinații eficiente și bine tolerate este disponibil.
- Tratamentul inițial se poate folosi de monoterapie sau de combinația a 2 medicamente în doze mici cu creșterea ulterioară a dozelor sau numărului de medicamente, dacă este necesar (FIGURILE 3 și 4).
- Monoterapia poate fi tratamentul inițial pentru creșteri ușoare ale TA cu risc total cardiovascular scăzut sau moderat. O combinație de două medicamente în doză mică ar trebui preferată ca prim pas de tratament când TA inițială este gradul 2 sau 3 sau riscul total cardiovascular este mare sau foarte mare (FIGURA 3).
- Combinațiile fixe de două medicamente pot simplifica schema de tratament și favorizează complianța.
- Controlul TA în cazul câtorva pacienți nu este atins de două medicamente, și o combinație de trei sau mai multe droguri este necesară.
- La hipertensivii fără complicații și la vârstnici, terapia antihipertensivă trebuie în mod normal inițiată gradual. La hipertensivii cu risc mai mare ținta de tensiune arterială trebuie atinsă mai prompt ceea ce favorizează terapia inițială în combinație și ajustarea mai rapidă a dozelor.

grupul tratat mai eficient³³⁵. În consecință, tratamentul în combinație ar trebui considerat ca primă alegere, în special când există un risc cardiovascular mare, adică la indivizii la care tensiunea arterială este crescută marcat peste pragul de hipertensiune (de exemplu mai mult de 20 mmHg sistolică sau 10 mmHg diastolică), sau când grade mai ușoare de creștere a tensiunii arteriale sunt asociate cu factori de risc multipli, leziune subclinică de organ, diabet, boala renală sau cardiovasculară asociată. În toate aceste condiții este necesar să se obțină o reducere mare a tensiunii arteriale (datorită valorilor inițial mari sau a țintelor joase urmărite), care este dificil de obținut cu monoterapie.

Medicamentele antihipertensive din clasele diferite pot fi combinate dacă: 1) au mecanisme de acțiune dife-

rite și complementare, 2) există dovezi că efectul antihipertensiv al combinației este mai mare decât cel al fiecărui component, 3) combinația poate avea un profil de toleranță favorabil, mecanismele complementare de acțiune ale componentelor minimizând efectele lor secundare individuale. Următoarele combinații de două medicamente s-au dovedit a fi eficiente și bine tolerate și au fost folosite favorabil în studii randomizate de eficiență. Acestea sunt indicate cu o linie continuă groasă în diagrama din FIGURA 4:

- Diuretic tiazidic și inhibitor ECA
- Diuretic tiazidic și antagonist de receptor de angiotensină
- Antagonist de calciu și inhibitor ECA
- Antagonist de calciu și antagonist de receptor de angiotensină
- Antagonist de calciu și diuretic tiazidic
- β – blocant și calciu antagonist (dihidropiridinic)

Combinația unui diuretic tiazidic și a unui β -blocant este de asemenea o combinație validată în timp care a fost cu succes folosită în multe studii controlate placebo sau cu substanță activă, dar există acum dovada că aceste droguri au efecte dismetabolice care pot fi chiar mai pronunțate când sunt administrate împreună (Capitolele 4.4.5 și 4.5.5). Astfel această combinație deși încă validă ca o alternativă terapeutică, ar trebui evitată la pacienții cu sindrom metabolic sau când există un risc crescut al apariției diabetului. Combinația unei tiazide și a unui diuretic ce economisește potasiul (amilorid, triamteren sau spironolactonă) a fost folosită pe larg ani la rândul pentru a preveni pierderea potasiului asociată cu administrarea tiazidei, pentru reducerea posibilă a incidenței morții subite⁵⁹¹, pentru prevenirea intoleranței la glucoză și scăderea diabetului asociat cu hipokalemia indusă de tiazid^{592,593}. Combinația unui inhibitor ECA și a unui antagonist de receptor de angiotensină a devenit o preocupare a studiilor recente. Chiar dacă drogurile incluse în această combinație pot interfera, deși la nivele diferite, cu același mecanism fiziologic, totuși combinația a fost raportată a exercita un efect oarecum mai mare de reducere a tensiunii arteriale și un efect antiproteinuric mai pronunțat decât fiecare component în parte, atât la nefropatia diabetică cât și nedibetică^{446,594}. Această combinație s-a dovedit a îmbunătăți supraviețuirea în insuficiența cardiacă⁵⁹⁵. Deși rămâne neclar dacă avantajele acestei combinații pot fi reproduse prin simpla creștere de doză a oricărei componente în monoterapie^{449,596}, mai multe dovezi asupra beneficiilor combinării unui antagonist de

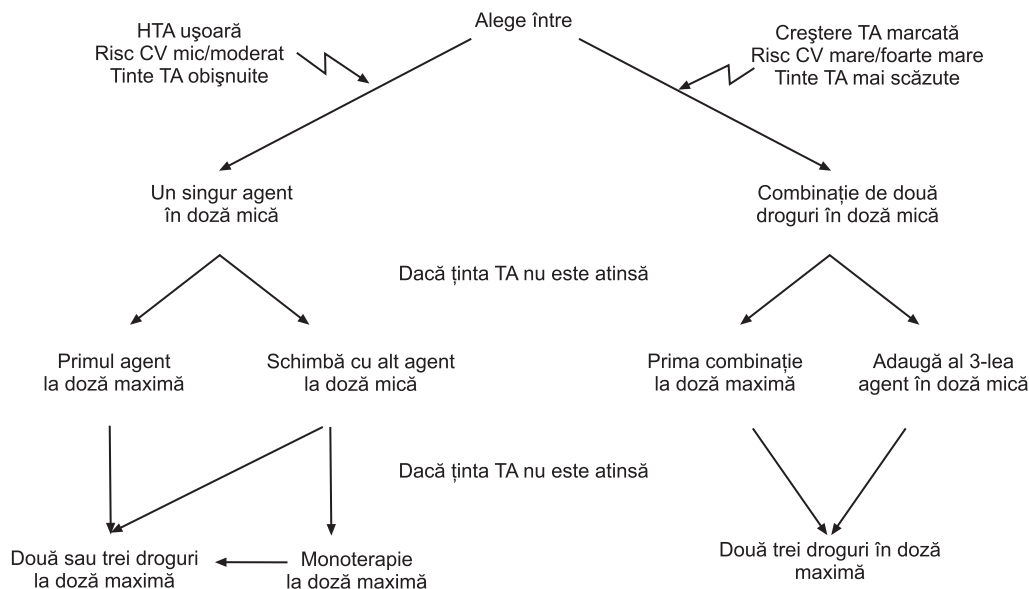


Figura 3. Strategiile de monoterapie versus terapie combinată

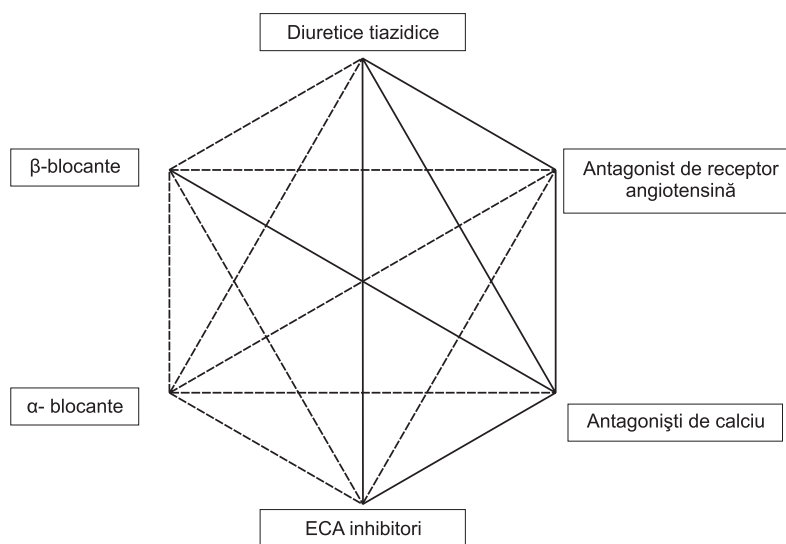


Figura 4. Combinații posibile între anumite clase de medicamente antihipertensive. Combinațiile preferate în populația generală hipertensivă sunt reprezentate prin linii groase. Chenarele indică clasele de agenți dovedite a fi benefice în studiile controlate.

receptor de angiotensină și a unui inhibitor ECA vor fi oferite de studiul ONTARGET³³⁹. Alte combinații sunt posibile, dar sunt mai puțin frecvent folosite și dovezile asupra eficienței lor terapeutice sunt mai limitate. O parte din aceste combinații sunt indicate de linia punctată în diagrama din FIGURA 4.

În cele din urmă, combinațiile între 2 droguri într-o singură tabletă, de obicei la doze mici, (dar uneori atât la doze mici cât și la doze mari), sunt acum larg disponibile, în special un antagonist de receptor de angiotensină cu un diuretic tiazidic, sau a unui inhibitor ECA cu un diuretic tiazidic sau cu un antagonist de calciu,

a unui β-blocant cu un diuretic, și a unei tiazide cu un diuretic care economisește potasiul. Deși doza fixă a componentelor combinației limitează flexibilitatea și strategiile de creștere sau scădere a tratamentului, combinația fixă reduce numărul de tablete ce trebuie luate de către pacient și aceasta are anumite avantaje pentru complianța la tratament^{584,597}. Combinațiile în doză fixă pot înlocui combinațiile extemporanee care au controlat cu succes tensiunea arterială, dar, când sunt la doze mici, pot fi de asemenea luate în considerare pentru primul pas al tratamentului, cu condiția ca folosirea inițială a două medicamente mai degrabă decât

monoterapia să fie indicată. Trebuie subliniat că asocierea a două medicamente nu este în mod invariabil capabilă să controleze tensiunea arterială și folosirea a 3 sau 4 medicamente poate fi necesară la mai mulți pacienți, în special la cei cu boală renală și alte tipuri complicate de hipertensiune. Informații suplimentare asupra acestei abordări terapeutice vor fi disponibile după terminarea studiului ACCOMPLISH⁵⁹⁸, care compară efectul pe morbiditatea cardiovasculară și mortalitate a tratamentului inițiat cu o combinație de doze fixe de un inhibitor ECA cu un antagonist de calciu sau un diuretic.

7. ABORDAREA TERAPEUTICĂ ÎN CONDIȚII PARTICULARE

7.1 Vârstnici (Casetă 13)

Pacienții în vârstă, fie că au hipertensiune sistolo-diastolică, fie hipertensiune sistolică izolată, beneficiază de tratament antihipertensiv cu scopul de a reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară^{294,471}. Acest fapt a fost demonstrat într-un număr larg de studii randomizate care au inclus pacienți în vârstă de peste 60 sau 70 ani. O metaanaliză a acestor studii a arătat o reducere a evenimentelor cardiovasculare fatale și non fatale și a accidentului vascular cerebral pentru pacienții în vârstă de peste 80 de ani, deși mortalitatea totală nu a fost redusă⁵⁹⁹. Efectele benefice pe morbiditate dar nu și pe mortalitate la pacienții foarte în vârstă au fost confirmate recent în studiul pilot HYVET⁶⁰⁰.

Studiile randomizate controlate care au arătat beneficiul tratamentului antihipertensiv versus placebo sau nici un tratament la pacienții vârstnici cu hipertensiune sistolo-diastolică au utilizat fie un diuretic fie un betablocant ca primă linie de tratament^{281,282,287,288}. O metaanaliză recentă sugerează că la vârstnici betablocantele pot avea un efect preventiv mai puțin pronunțat pe evenimentele cardiovasculare decât diureticele, dar la mulți din acești pacienți diureticele și betablocantele au fost utilizate împreună⁶⁰¹. În studiile de hipertensiune sistolică izolată, prima linie cuprinde un diuretic²⁸⁰ sau un blocant de canal de calciu dihidropiridinic²⁸⁴. Tratamentul a fost inițiat cu betablocante deasemenea în două trialuri chineze, unul cu hipertensiune sistolo-diastolică²⁸⁵ și altul cu hipertensiune sistolică izolată²⁸⁶, la care o alocare alternativă mai degrabă decât randomizată a fost utilizată. În toate aceste studii terapia activă a fost superioară placebo-ului sau non-tratamentului. Alte clase de medicamente au fost utilizate în studii în care medicamentele „noi“ au fost comparate cu medicamentele „vechi“. Studiul STOP-

Casetă 13. Tratamentul antihipertensiv la vârstnici

- Studii randomizate la pacienții de peste 60 ani cu hipertensiune sistolo-diastolică sau hipertensiune sistolică izolată au arătat o reducere importantă a morbidității și mortalității cardiovasculare care poate fi obținută cu tratamentul antihipertensiv.
- Tratamentul medicamentos poate fi inițiat cu diuretice tiazidice, antagoniști de calciu, antagoniști de receptor de angiotensină, inhibitori de enzimă de conversie și betablocante, conform ghidurilor generale. Studii specifice pe tratamentul hipertensiunii sistolice izolate au arătat beneficiul tiazidicelor și antagoniștilor de calciu, dar subanalize ale altor studii au arătat de asemenea eficacitatea antagoniștilor de receptori de angiotensină.
- Dozele inițiale și titrarea ulterioară a dozelor trebuie să fie mai atent făcute datorită riscului crescut de efecte adverse în special la subiecții foarte în vârstă și fragili.
- TA țintă este aceeași ca la pacienții tineri, <140/90 mmHg sau mai mică dacă este tolerată. Mulți pacienți vârstnici au nevoie de două sau mai multe droguri pentru a controla hipertensiunea și reduceri ale tensiunii arteriale sistolice la <140 mmHg pot fi dificil de obținut.
- Tratamentul medicamentos trebuie să fie corelat cu factorii de risc, afectarea organelor țintă și afecțiunile asociate cardiovasculare și non-cardiovasculare care sunt frecvente la bătrâni. Din cauza riscului crescut de hipotensiune ortostatică, TA trebuie întotdeauna măsurată și în poziție ortostatică.
- La subiecții în vârstă de 80 de ani și peste, evidența beneficiului tratamentului antihipertensiv este încă neconcludentă. În orice caz, nu există nici un motiv pentru a întrerupe o terapie eficientă și bine tolerată când pacienții ating vârstă de 80 de ani.

2³¹⁴ găsește că incidența evenimentelor cardiovasculare a fost similară la pacienții vârstnici randomizați cu antagoniști de calciu, inhibitor de enzimă de conversie sau cu tratament convențional cu diuretic sau betablocant și ALLHAT³²² a arătat că diureticul, antagonistul de calciu și inhibitorul de enzimă de conversie influențează evenimentele cardiovasculare în aceeași măsură în subgrupul pacienților peste 65 de ani.

Studiul LIFE³²² a arătat că la pacienții în vârstă de 55-80 de ani cu evidență de hipertrofie ventriculară,

antagonistul receptorului de angiotensină losartanul a fost mai eficient în reducerea evenimentelor cardiovascular, în particular a accidentului vascular cerebral decât betablocantul atenolol, acest lucru fiind de asemenea adevărat pentru pacienții hipertensivi cu tensiune sistolică izolată⁶⁰². SCOPE³⁰⁷ a arătat o reducere a accidentelor vasculare cerebrale nonfatale la pacienții hipertensivi în vârstă de peste 70 de ani cu un regim conținând antagonistul receptorului de angiotensină candersartan, în comparație cu pacienții care au primit un tratament fără candersartan. O analiză a unui subgrup din SCOPE a pacienților cu hipertensiune sistolică izolată a arătat o reducere semnificativă de 42% a accidentului vascular cerebral la pacienții tratați cu candersartan⁶⁰³. Oricum se pare că beneficiile au fost demonstrate la pacienții în vârstă pentru cel puțin un reprezentant al câtorva clase de medicamente, de exemplu diuretice, betablocante, antagoniști de calciu, inhibitor de enzimă și antagoniști de receptor de angiotensină. Astfel există date insuficiente pentru alegerea agenților antihipertensivi în funcție de o strategie bazată pe vârstă³⁴⁴.

Inițierea unui tratament antihipertensiv la pacienții vârstnici trebuie să respecte ghidurile generale. Înaintea și în timpul tratamentului tensiunea arterială trebuie să fie măsurată în poziție șezând și în ortostatism deoarece riscul de hipotensiune ortostatică poate fi mai exprimat de medicamentele antihipertensive⁶⁰⁴. Pacienții în vârstă mai frecvent au alți factori de risc, atingerea organelor țintă și condiții clinice cardiovasculare și non-cardiovasculare asociate față de pacienții mai tineri. Aceasta înseamnă că alegerea primului medicament trebuie să fie mai precis corelată la caracteristicile individuale. Mai mult, mulți pacienți vor avea nevoie de două sau mai multe medicamente pentru a controla tensiunea arterială în timp ce la vârstnici este adesea dificil de a scădea tensiunea sistolică sub 140 mmHg^{492,605}.

Tensiunea arterială diastolică optimă care trebuie obținută prin tratament nu este clar definită. Într-o analiză post-hoc investigatorii din SHEP au evaluat rolul tensiunii arteriale diastolice sub tratament la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată⁶⁰⁶. Ei au concluzionat că obținerea unei tensiuni diastolice sub 70 mmHg și în special sub 60 mmHg, identifică un grup la risc înalt care un prognostic mai nefavorabil. Ei au sugerat că aceasta se poate datora excesului de tratament. Oricum în studiul Syst-Eur nu există nici o evidență de efect negativ în cazul scăderii tensiunii diastolice la 55 mmHg (valoarea sub care datele sunt insuficiente), cu excepția istoricului de boală coronariană⁶⁰⁷. În același studiu o

tensiune arterială diastolică joasă a fost asociată cu o mortalitate noncardiovasculară mai mare și în grupul placebo, sugerând că riscul crescut al acestor pacienți nu este datorat excesului de tratament. O mortalitate cardiovasculară și noncardiovasculară mai mare pentru valorile de tensiune diastolică și sistolică sub 60 și respectiv 120 mmHg a fost raportată într-o metaanaliză pe câteva mii de pacienți⁴⁸⁷. Aceasta sugerează că un risc crescut inițial ar putea fi responsabil de o reducere tensională excesivă și nu invers. Sunt necesare alte studii pentru a determina până la ce nivel presiunea arterială poate fi scăzută în siguranță la pacienții vârstnici, și mai ales ce nivel de tensiune arterială diastolică poate fi acceptat cu scopul de a obține un control optim al hipertensiunii sistolice izolate prin tratament.

7.2 Diabetul zaharat (Casetele 14 și 15)

Diabetul prezintă două forme distincte, „tipul 1” care apare de obicei la subiecții mai tineri și este caracterizat prin distrugerea celulelor beta și un deficit absolut de insulină, și „tipul 2”, care este tipic pentru pacienții mai în vârstă și este caracterizat prin scăderea capacității insulinei de a transporta glucoza prin membrana celulelor musculare scheletice, deși deficiențe ale secreției de insulină pot fi prezente. De departe cea mai comună formă de diabet este tipul 2 care apare de 10-20 ori mai frecvent decât diabetul de tip 1 insulino-dependent, și are o prevalență a hipertensiunii arteriale până la 70-80%⁴⁵³.

Este bine stabilit că existența în același timp a hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat de orice tip crește substanțial riscul de afectare renală sau a altui organ, conducând la o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral, bolii coronariene, insuficienței cardiace congestive, bolii arteriale periferice și mortalității cardiovasculare⁴⁵⁴. Cum a fost descris în capitolul 3.6.3, prezența microalbuminuriei este un marker precoce de boală renală²⁵⁴ și un indicator al riscului cardiovascular crescut^{178,186,248}. Datele despre protecția cardiovasculară prin tratamentul antihipertensiv sunt limitate în tipul 1 de diabet la care oricum există evidența că tratamentul convențional și cu inhibitor ECA întârzie progresia nefropatiei^{434,608}.

Datele disponibile discutate în capitolul 4.4 sugerează fără îndoială că în diabetul de tip 2 scăderea tensiunii arteriale are un remarcabil efect protector cardiovascular indiferent de medicamentele utilizate^{296,609}. Studii placebo controlate cu rezultate pozitive au utilizat diuretice (adesea combinate cu beta-blocante), antagoniști de calciu și inhibitori ECA. Aceasta conduce la concluzia că și în diabet beneficiul cardiovascular este datorat

Caseta 14. Tratamentul antihipertensiv la diabetici

- Măsuri importante non farmacologice trebuie să fie încurajate la toți pacienții, cu o atenție particulară la scăderea în greutate și reducerea aportului de sare în diabetul de tip 2.
- TA țintă trebuie să fie <130/80mmHg și tratamentul medicamentos antihipertensiv poate fi inițiat deja când TA este normal înaltă.
- Pentru a scădea TA, toate medicamentele eficiente și bine tolerate pot fi utilizate. O combinație de două sau mai multe medicamente este adesea necesară.
- Datele disponibile indica faptul ca scăderea TA exercită deasemenea un efect protectiv pe apariția și progresia afectării renale. O protecție adițională poate fi obținută prin utilizarea unui blocant de sistem renină angiotensină (fie un antagonist de receptor de angiotensină, fie un inhibitor ECA).
- Un blocant al sistemului renină-angiotensină trebuie să fie o componentă constantă a tratamentului combinat și preferat când monoterapia este suficientă.
- În cazul microalbuminuriei trebuie administrat tratament antihipertensiv deasemenea când TA inițială este normal înaltă. Blocanți ai sistemului renină-angiotensină au un pronunțat efect antiproteinuric și utilizarea lor ar trebui preferată.
- Strategia de tratament trebuie să ia în considerare o intervenție împotriva tuturor factorilor de risc cardiovasculari, incluzând o statină.
- Datorită riscului crescut de hipotensiune ortostatică, TA trebuie să fie măsurată în poziția ortostatică.

în mare parte scăderii tensiunii arteriale per se. O metaanaliză recentă sugerează că ținte mai joase ale tensiunii arteriale pot să conducă la beneficii cardiovasculare mai mari la diabeticii de tip 2 decât la non-diabetici²⁹⁶. Recomandarea de a iniția tratamentul când presiunea arterială este normal înaltă și aducerea ei la valori sub 130/80 mmHg este susținută de date discutate în capitolele 5.1 și 5.2. Este mai puțin clar stabilit dacă nivele mai mici de tensiune arterială încetinesc și nefropatia diabetică (capitolul 4.5.4).

Câteva studii randomizate au investigat dacă în tipul 2 de diabet unele medicamente antihipertensive pot avea proprietăți protectoare renale ce ar putea extin-

Caseta 15. Terapia antihipertensivă la pacienții cu disfuncție renală

- Disfuncția renală și insuficiența renală sunt asociate cu un risc foarte mare de evenimente cardiovasculare.
- Protecția împotriva progresiei disfuncției renale are două cerințe importante: a) controlul strict al TA (<130/80 mmHg sau chiar mai jos dacă proteinuria este >1g/zi); b) scăderea proteinuriei la valori cât mai aproape de normal.
- Pentru a obține tensiunea arterială dorită, terapia combinată (inclusiv diuretice de ansă) este în mod obișnuit necesară.
- Pentru a reduce proteinuria, un blocant de receptor de angiotensină, un inhibitor ECA sau o combinație a acestora este necesară.
- Există o evidență controversată că blocada sistemului renină-angiotensină are un rol specific benefic în prevenirea sau în încetinirea nefrosclerozei la hipertensivii non-diabetici, non-proteinurici, cu excepția indivizilor afro-americani. Oricum includerea unuia din acești agenți în terapia combinată necesară la acești pacienți pare bine fondată.
- O intervenție terapeutică integrată (antihipertensivă, statină și terapie antiplachetară) trebuie frecvent luată în considerare la pacienții cu afectare renală, în aceste circumstanțe, riscul cardiovascular este extrem de înalt.

de protecția asigurată de scăderea tensiunii arteriale ca atare. Cum s-a discutat în capitolul 4.5.4 există o evidență a superiorității antagoniștilor de receptor de angiotensină și al inhibitorilor ECA, în special în prevenția și reducerea microalbuminuriei și proteinuriei.

În concluzie la pacienții cu diabet de tip 2 este recomandată scăderea tensiunii arteriale pe cât posibil <130/80 mmHg. Măsuri importante de modificare a stilului de viață ar trebui implementate cu accent particular pe intervenții care favorizează scăderea în greutate (restricție calorică și activitate fizică susținută), deoarece supraponderalitatea și obezitatea sunt comune în tipul 2 de diabet și reducerea greutateii este asociată cu o ușoară scădere a tensiunii arteriale și o ameliorare a toleranței la glucoză¹⁶⁸. Medicamentele antihipertensive trebuie să fie indicate când tensiunea arterială este normal înaltă și în cazul microalbuminuriei^{319,473-475}. Toți agenții antihipertensivi pot fi în principiu indicați sub rezerva că tensiunea arterială poate fi greu controlată în diabet

și o combinație de doi sau mai mulți agenți poate fi frecvent necesară. Betablocașele și diureticele tiazidice nu trebuie să fie preferate ca primă linie deoarece pot agrava rezistența la insulină și duc la creșterea dozelor sau a numărului de antidiabetice orale^{316,331}. Datele disponibile sugerează că în prezența microalbuminuriei sau a nefropatiei diabetice tratamentul trebuie început cu sau să includă un medicament acționând pe sistemul renină-angiotensină. Datorită dovezilor recente care arată că în diabetul de tip 2 inhibiția ECA previne apariția microalbuminuriei⁴³², inhibitorii ECA pot fi recomandați în prevenția primară a nefropatiei. Agenții hipolipemianți ar trebui de asemenea recomandați datorită rezultatelor din studiul CARDS, care arată că pacienții diabetici beneficiază de controlul strict al lipidelor⁶¹⁰.

7.3 Boala cerebrovasculară (Caseta 16).

7.3.1 Accidentul vascular cerebral și atacurile ischemice tranzitorii

Ghidul ESH-ESC 2003 a prezentat deja dovezi că terapia antihipertensivă aduce beneficii la pacienții cu istoric de accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii. Acestea s-au bazat pe rezultatele a două studii dublu-orb randomizate placebo-controlate (PATS utilizând diureticul indapamidă²⁸⁹ și PROGRESS utilizând inhibitorul ECA perindopril în asociere frecventă cu indapamida²⁸³), ambele arătând o reducere de aproximativ 30% a accidentului vascular cerebral recurent la pacienții tratați. Aceste două studii au raportat beneficii atât la pacienții hipertensivi cât și la cei normotensivi. Un efect benefic al inhibitorilor ECA versus placebo a fost de asemenea observat în subgrupul de pacienți cu istoric de accident vascular cerebral din studiul HOPE⁶¹¹. Astfel reducerea tensiunii arteriale reprezintă o strategie de prevenție secundară la pacienții cu boală cerebrovasculară chiar atunci când presiunea arterială inițială este sub 140/90 mmHg, așa cum s-a discutat în capitolul 5.1.

Din momentul publicării ghidului din 2003 s-au acumulat alte dovezi pentru a clarifica rolul terapiei antihipertensive la pacienții cu boală cerebrovasculară. Analize adiționale a studiului PROGRESS arată că beneficiul este atât pe accidentul vascular cerebral ischemic cât și hemoragic²⁸³, și că dimensiunea beneficiului este proporțională cu magnitudinea reducerii tensiunii arteriale⁴⁸⁰. În acest studiu tratamentul combinat cu perindopril și indapamidă a scăzut tensiunea sistolică cu 12,3 mmHg și incidența accidentului vascular cerebral cu 43% (36% ischemic și 76% accident hemoragic), în timp ce perindoprilul singur a determinat doar o mică

Caseta 16. Tratamentul antihipertensiv la pacienții cu boală cerebrovasculară.

- La pacienții cu istoric de accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii tratamentul antihipertensiv reduce marcat incidența recurenței accidentului vascular cerebral și scade de asemenea riscul înalt de evenimente cardiace.
- Tratamentul antihipertensiv este benefic la pacienții hipertensivi la fel ca și la subiecții cu TA normal înaltă. Ținta TA trebuie să fie <130/80 mmHg.
- Deoarece dovezile din studii sugerează că beneficiul depinde în mare parte de scăderea TA ca atare, toate medicamentele și combinațiile disponibile pot fi utilizate. Date din studii au fost în mare parte cu inhibitori ECA și antagoniști de receptor de angiotensină în asociere cu sau peste diuretic și tratament convențional, dar mai multe dovezi sunt necesare înainte ca efectul lor protector cerebrovascular să fie stabilit.
- Nu există în prezent nici o evidență că scăderea TA are un efect benefic în accidentul vascular cerebral acut, dar mai multe studii sunt în desfășurare. Până când mai multe dovezi sunt obținute, tratamentul antihipertensiv trebuie să fie început când condiția clinică postaccident vascular cerebral este stabilă, de obicei la câteva zile după eveniment. Cercetări adiționale în această zonă sunt necesare deoarece disfuncția cognitivă este prezentă în aproape 15% și demența în 5% din cazuri la subiecții în vârstă ≥65 de ani.
- În studii observaționale, declinul cognitiv și incidența demenței au o corelație pozitivă cu valorile TA. Există unele dovezi că ambele pot fi oarecum întârziate de tratamentul antihipertensiv.

scădere a tensiunii sistolice și efect protector nesemnificativ (5%) pe accidentul vascular cerebral. Nivelul la care ar trebui scăzută tensiunea arterială pentru a obține beneficii maxime la supraviețuitorii accidentelor vasculare cerebrale și atacurilor ischemice tranzitorii nu este precis cunoscut, chiar dacă această analiză post-hoc a studiului PROGRESS⁴⁸⁰ sugerează o țintă sub 130 mmHg pentru tensiunea sistolică.

S-au acumulat date și în ceea ce privește utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină. O analiză de subgrup din studiul SCOPE a arătat o reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral și a evenimentelor majore cardiovasculare la pacienții cu istoric de accident vascular cerebral care au fost randomizați

la candesartan față de cei cu tratament de control plus placebo⁶¹². Cum s-a arătat în capitolul 4.4.4, în studiul MOSES³³³ la pacienți hipertensivi cu evenimente cerebrovasculare anterioare, incidența evenimentelor cardiovasculare a fost cu 31% mai mică cu antagonistul de receptor eprosartan decât cu antagonistul de calciu nitrendipina, dar reducerea recurenței accidentului vascular cerebral (12%) nu a atins nivelul de semnificație statistică. Dacă rolul reducerii presiunii sangvine pare să fie foarte bine stabilit, în schimb eficacitatea comparativă a diferiților agenți antihipertensivi în prevenirea recurenței accidentelor vasculare cerebrale necesită investigații viitoare.

Sunt disponibile informații limitate privind gradul și cele mai bune metode de scădere ale tensiunii arteriale în accidentul vascular cerebral acut. Dovezi izolate și date fiziopatologice sugerează că deoarece în accidentul vascular cerebral acut autoreglarea este afectată (în special în și în jurul zonei infarctate sau hemoragice), scăderea rapidă a tensiunii arteriale poate conduce la hipoperfuzia ariilor de penumbră și extensia leziunii⁶¹³. Oricum într-un studiu recent pe 339 de pacienți hipertensivi, administrarea de cadesartan din prima zi după accidentul vascular a redus semnificativ și marcat mortalitatea cumulată la 12 luni și numărul de evenimente cardiovasculare⁶¹⁴. Cum cadesartanul a fost administrat ambelor grupe de tratament, cu excepția primelor zile în timpul cărora doar un grup a primit antagonist de receptor de angiotensină, acesta poate exercita un efect protectiv independent de scăderea tensiunii arteriale sau un efect protectiv datorat controlului prompt al tensiunii arteriale. Sunt necesare alte studii randomizate pe managementul tensiunii arteriale în timpul accidentului vascular cerebral acut pentru a clarifica această problemă, și câteva sunt în desfășurare^{615,616}. Pentru moment este nevoie de atenție în scăderea tensiunii arteriale în primele ore după accidentul vascular cerebral, mai ales că aceste valori crescute tind să scadă spontan în următoarele zile⁶¹⁴, pe de altă parte creșteri importante ale tensiunii arteriale pot să fie amenințătoare de viață la acești pacienți severi, și o reducere promptă a valorilor tensionale este necesară în prezența edemului pulmonar, disecției de aorta și infarctului miocardic recent. În toate cazurile tensiunea arterială trebuie să fie redusă încet în condiții controlate.

7.3.2 Disfuncția cognitivă și demența

Câteva studii observaționale arată că presiunea arterială crescută este asociată cu disfuncția cognitivă și că la pacienții hipertensivi sau la subiecții cu istoric

de hipertensiune, câteva forme de demență sunt mai frecvente decât la persoanele cu tensiune arterială normală²⁷⁰⁻²⁷². Tensiunea arterială înaltă conduce la boala vaselor mici care este responsabilă de infarcte lacunare și leziuni ale substanței albe, ambele fiind mult mai frecvente la indivizii hipertensivi și se asociază cu deteriorare cognitivă^{270,617-620}. În timp ce există dovezi inechivoce că reducerea tensiunii arteriale este asociată cu scăderea riscului de accident vascular cerebral, formele mai subtile ale bolii cerebrovasculare cum ar fi leziunile substanței albe, disfuncția cognitivă și progresia demenței sunt influențate într-un mod mai puțin clar. În capitolul 4.5.3 rezultatele studiilor care au explorat efectele terapiei antihipertensive, majoritatea față de placebo, pe variate funcții cognitive au fost discutate cu ajutorul unei recente metaanalize⁴⁰⁶. În concluzie, scăderea tensiunii arteriale a ameliorat ușor performanța cognitivă și memoria, dar nu și capacitatea de învățare. În prezent disfuncția cognitivă la hipertensivi poate fi considerată ca o indicație de scădere a tensiunii arteriale, dar cercetari adiționale în această zonă sunt necesare deoarece evidența este preliminară și disfuncția cognitivă este prezentă în aproape 15% din indivizii în vârstă ≥ 65 de ani cu o prevalență de 5% a demenței crescând până la 25% la vârste ≥ 85 de ani⁶²¹.

7.4 Boală coronariană și insuficiență cardiacă (Casetă 17)

Pacienții cu boală coronariană au adesea valori crescute ale tensiunii arteriale sau istoric de hipertensiune⁶²² și după un infarct miocardic riscul de evenimente coronariene fatale sau non fatale este mai mare dacă tensiunea arterială este crescută^{623,624}. Imediat sau la puțin timp după un infarct miocardic câteva betabloccante, inhibitori ECA și antagoniști de receptor de angiotensină au fost testați în studii randomizate placebo sau controlate activ frecvent cu reducerea semnificativă a morbidității sau mortalității cardiovasculare^{340,34,482,483,625}. În multe cazuri designul studiului s-a concentrat pe investigarea proprietăților protectoare directe ale agenților mai mult decât pe scăderea tensiunii arteriale, punctând că în câteva din aceste studii modificările tensiunii arteriale nu au fost raportate. Când modificările de presiune arterială au fost raportate, aproape invariabil presiunea arterială a fost mai mică la pacienții tratați, astfel încât nu a putut fi demonstrată importanța relativă a efectului direct și a celui mediat prin tensiune arterială. Independent de aceste mecanisme există o evidență clară în favoarea administrării de agenți antihipertensivi cum ar fi betabloccantele, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină la pacienții

Caseta 17. Tratamentul antihipertensiv la pacienții cu boală coronariană și insuficiență cardiacă

- La pacienții ce au supraviețuit unui infarct miocardic, administrarea precoce a betablocantelor, inhibitorilor ECA sau antagoniștilor de receptori de angiotensină reduce incidența infarctului miocardic recurent și a decesului. Aceste efecte benefice pot fi atribuite anumitor proprietăți specifice protective ale acestor medicamente, dar pot fi asociate și cu reducerile mici ale TA.
- Tratamentul antihipertensiv este benefic și la pacienții hipertensivi cu boală coronariană. Beneficiul poate fi obținut cu diferite medicamente și combinații (incluzând antagoniștii de calciu) și pare să fie legat de gradul reducerii TA. Un efect benefic a fost demonstrat și atunci când TA inițială este <140/90 mmHg și pentru TA țintă în jur de 130/80mmHg sau mai puțin.
- Un istoric de hipertensiune este frecvent în timp ce o TA crescută este relativ rară la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. La acești pacienți tratamentul poate utiliza diuretice tiazidice și de ansă ca și betablocante, inhibitori ECA, antagoniști de receptori de angiotensină și medicamente antialdosteronice pe lângă diuretice. Antagoniștii de calciu ar trebui evitați, cu excepția cazului când sunt necesari pentru a controla TA sau simptomele anginoase.
- Insuficiența cardiacă diastolică este frecventă la pacienții cu un istoric de hipertensiune și are un prognostic advers. Până în prezent nu există dovezi ale superiorității anumitor medicamente antihipertensive.

cu un infarct miocardic recent, în mod particular dacă este complicat de disfuncție sistolică^{482,483,625}.

Pentru pacienții cu boală coronariană cronică rezultatele a patru studii placebo controlate au fost sumarizate în capitolul 4.2, dintre care trei studii³⁰²⁻³⁰⁵, dar nu și al patrulea³⁰⁶ au arătat ameliorarea prognosticului asociat cu scăderea tensiunii arteriale. Importanța rolului scăderii tensiunii arteriale la pacienții cu boală coronariană cronică este bazată pe analiza post-hoc a studiului INVEST, care a arătat că, indiferent de tipul de tratament, la pacienții hipertensivi cu boală coro-

nariană cunoscută, incidența evenimentelor cardiovasculare a scăzut abrupt în relație cu valorile de tensiune arterială obținute și că a fost mult mai mică la pacienții cu tensiune arterială controlată decât la cei fără control⁴⁷⁸.

Printre studiile care au comparat diferite regimuri antihipertensive, studiul INVEST a raportat incidența evenimentelor coronariene și cardiovasculare ca fiind similară la pacienții coronarieni hipertensivi tratați cu verapamil (plus eventual trandolapril) sau atenolol (plus eventual hidroclorotiazidă)³³⁰. Aceste date au fost completate cu datele dintr-un subgrup mare de pacienți coronarieni hipertensivi din studiul ALLHAT care a arătat o incidență similară a evenimentelor coronariene și cardiovasculare sub tratament cu clortalidonă, lisinopril sau amlodipină³²².

Astfel, pacienții cu boală coronariană beneficiază de scăderea tensiunii arteriale și nu contează foarte mult cu ajutorul căror medicamente este obținută aceasta, în particular afirmația că blocații de calciu pot fi periculoși la pacienții coronarieni a fost infirmată. Evident, la pacienții coronarieni este prudent să se scadă progresiv tensiunea arterială pentru a evita tahicardia.

Valori crescute ale tensiunii arteriale sunt rareori observate la pacienții cu insuficiență cardiacă clinic manifestă datorită insuficienței de pompă și reducerii debitului cardiac. Un număr de studii randomizate au arătat ameliorarea supraviețuirii sau mai puține spitalizări prin administrarea de medicamente antihipertensive. Tratamentul poate utiliza diuretice tiazidice și de ansă la fel ca și betablocante, medicamente antialdosteronice, inhibitori ECA și antagoniști de receptor de angiotensină administrați pe lângă terapia diuretică (vezi capitolul 4). La pacienții cu insuficiență cardiacă, dacă hipertensiunea persistă după utilizarea acestor agenți, antagoniștii de calciu dihidropiridinici pot fi adăugați, mai ales dacă există angină concomitentă. Sunt dovezi din ce în ce mai numeroase că o proporție semnificativă a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, în particular hipertensivii și vârstnicii, nu se prezintă cu disfuncție sistolică, ci mai degrabă cu disfuncție „diastolică“ de ventricul stâng (vezi capitolul 3.6.1). Un studiu recent a raportat că antagoniștii de receptor de angiotensină au fost asociați cu un beneficiu modest la pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică prezervată⁶²⁶, dar dovezile sunt încă limitate și avantajul administrării medicamentelor antihipertensive în această formă comună de insuficiență cardiacă necesită confirmare prin studii în desfășurare.

7.5 Fibrilația atrială

Hipertensiunea este cel mai important factor de risc pentru fibrilația atrială la nivel populațional⁶²⁷. Fibrilația atrială crește riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară de aproximativ 2 până la 5 ori cu o creștere marcată a riscului de accident vascular cerebral embolic⁶²⁸. Creșterea masei ventriculare stângi și mărirea atriului stâng au fost identificate ca determinanți independenți ai apariției fibrilației atriale²¹⁵. Pacienții hipertensivi cu aceste modificări par să necesite terapie intensivă antihipertensivă. Tensiunea arterială necesită să fie strict controlată când se administrează tratament anticoagulant deoarece accidentul vascular cerebral și episoadele hemoragice sunt mult mai frecvente când tensiunea arterială este >140 mmHg⁶²⁹. În vederea acestor rezultate ale analizelor post-hoc ale două studii recente³⁷⁶⁻³⁷⁸ ce arată o incidență mai mică a fibrilației atriale sub tratament cu antagoniști de receptor de angiotensină (vezi capitolul 4.5.1), acești agenți ar putea fi preferați, deși se așteaptă confirmarea din studii în desfășurare.

La pacienții cu fibrilație atrială în antecedente, două studii au raportat o recurență mai mică prin adăugarea antagoniștilor de receptor de angiotensină la amiodaronă^{383,384} (vezi capitolul 4.5.1). Ambele studii menționate au fost relativ mici, și confirmarea prin studii mai mari în curs este de dorit înainte ca administrarea acestor agenți să fie recomandată în prevenția secundară a fibrilației atriale. În prezent, antagoniști ai receptorilor de angiotensină ar putea fi preferați și la pacienții cu episoade anterioare de fibrilație atrială care necesită terapie antihipertensivă. Într-o metanaliză implicând date publicate pe prevenția primară și secundară a fibrilației atriale, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină au redus incidența acestor episoade într-o manieră similară la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică și insuficiența cardiacă⁶³⁰. Aceasta sugerează că blocada sistemului renină-angiotensină de către oricare din clasele de medicamente este benefică. La pacienții cu fibrilație atrială permanentă, betablocantele și antagoniștii de calciu nondihidropiridinici (verapamilul și diltiazemul) rămân clase importante de medicamente pentru controlul frecvenței ventriculare.

7.6. Boală renală non-diabetică (Caseta 15).

Înainte ca tratamentul antihipertensiv să fie disponibil, implicarea renală era frecventă la pacienții cu hipertensiune. În 1955 *Perera*⁶³¹ descria proteinuria ca fiind prezentă la 42%, și insuficiența renală cronică la 18%, într-o serie de 500 de pacienți pe care i-a urmărit

până la decesul acestora. În aceste serie speranța de viață după debutul afectării renale nu a fost mai mare de 5-7 ani. După apariția agenților antihipertensivi complicațiile renale ale hipertensiunii au fost considerate ca fiind relativ rare, dar odată cu introducerea formulilor ce estimează rata filtrării glomerulare sau clearance-ul la creatinină s-a realizat faptul că o proporție semnificativă din pacienții hipertensivi au funcție renală alterată ceea ce reprezintă un important factor de risc pentru boala cardiovasculară²⁵².

Așa cum s-a sintetizat în capitolul 4.5.4 există suficiente dovezi pentru a recomanda scăderea presiunii tensiunii arteriale la cel puțin 120/80 mmHg la acești pacienți, în special dacă proteinuria este prezentă. În câteva studii blocada sistemului renină-angiotensină s-a arătat a fi superioară în întârzierea apariției bolii renale în stadiu final, creșterea creatininei serice și în reducerea proteinuriei și microalbuminuriei^{318,330,442}.

Dimpotrivă, acest lucru nu a fost evidențiat în alte studii, de exemplu în ALLHAT⁴³⁸, dar atingerea unei tensiuni arteriale foarte joase de regulă necesită terapie combinată, și de aceea pare rezonabilă sugestia ca orice combinație să includă fie un inhibitor ECA, fie un blocant de receptor de angiotensină și în câteva cazuri în care un singur agent poate fi utilizat acesta trebuie să fie un blocant al sistemului renină-angiotensină. Dacă ținta tensională este atinsă, dar proteinuria rămâne mai mare de 1,0 g/zi (>1 g/g creatinina) terapia trebuie să fie intensificată⁶³². În această privință există date promițătoare privind utilizarea inhibitorilor ECA în combinație cu antagoniștii receptorilor de angiotensină^{446,450} sau a dozelor mari de antagoniști de receptor de angiotensină^{451,452} acordând o atenție specială posibilei creșteri a creatininei și a potasiului serice. Oricum în această zonă studii adiționale sunt necesare înainte ca recomandări ferme să fie făcute.

7.7. Hipertensiunea la femei (Caseta 18).

Femeile tipic au nivele mai joase de tensiune arterială decât bărbații în grupa de vârstă de 30 până la 44 de ani⁶³³. Oricum tensiunea arterială sistolică crește mult mai accentuat cu vârsta la femei decât la bărbați⁶³⁴, ceea ce înseamnă că la vârsta de 60 sau peste femeile au o tensiune arterială mai mare și o prevalență mai mare a hipertensiunii. Relația continuă între tensiunea arterială și boala cardiovasculară este similară la femei și bărbați, cu excepția unei incidențe absolute mai joase a bolii coronariene la femei înainte de vârstă avansată⁶³⁵. Într-o metaanaliză efectul benefic al terapiei antihipertensive versus placebo a fost similar la ambele sexe²⁹⁵. Până în acest moment nu a fost făcută o metaanaliză a studiilor

Caseta 18. Hipertensiunea la femei

1. Tratamentul hipertensiunii la femei

Răspunsul la agenții antihipertensivi și efectele benefice ale scăderii TA par să fie similare la femei și la bărbați. Oricum, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină ar trebui evitați în sarcină și la femeile care au planificată o sarcină datorită potențialelor efecte teratogene în timpul sarcinii.

2. Contraceptivele orale

Chiar și contraceptivele orale ce conțin doze scăzute de estrogen sunt asociate cu risc crescut de hipertensiune, accident vascular cerebral și infarct miocardic. Doar contraceptivele bazate pe progesteron sunt o opțiune pentru femeile cu TA crescută, dar influența pe prognosticul cardiovascular a fost insuficient cercetată.

3. Terapia de substituție hormonală

Este stabilit că singurul beneficiu al acestei terapii constă în scăderea incidenței fracturilor osoase și cancerului de colon, însoțit de creșterea pe de altă parte a evenimentelor coronariene, accidentului vascular cerebral, tromboembolismului, cancerului de sân, bolii de vezică biliară și demenței. Această terapie nu este recomandată pentru cardioprotecție la femeile postmenopauză.

4. Hipertensiunea în sarcină

- Modificările hipertensive în sarcină, în particular pre-eclampsia, pot afecta nefavorabil prognosticul neo-natal și matern.
- Managementul non-farmacologic (inclusiv monitorizare atentă și restricția activității) trebuie să fie considerată pentru femeile însărcinate cu TA sistolică între 140-149 mmHg sau TA diastolică 90-95 mmHg. În prezența hipertensiunii de sarcină (cu sau fără proteinurie) tratamentul medicamentos este indicat la nivelele ale TA $\geq 140/90$ mmHg. TA sistolică ≥ 170 mmHg sau TA diastolică ≥ 110 mmHg trebuie considerate urgență și spitalizate.
- În hipertensiunea non-severă, metildopa oral, labetalolul, antagoniștii de calciu și (mai puțin frecvent) betablocantele sunt droguri de elecție.
- În pre-eclampsia cu edem pulmonar, nitroglicerina este drogul de elecție. Terapia diuretică este inadecvată deoarece volumul plasmatic este redus.
- În urgență, labetalolul intravenos, metildopa oral și nifedipina oral sunt indicate. Hidralazina intravenos nu mai este drogul de elecție datorită efectelor adverse perinatale excesive. Perfuzia

intravenoasă de nitroprusiat de sodiu este utilă în crizele hipertensive, dar administrarea prelungită trebuie evitată.

- Suplimentarea cu calciu, ulei de pește și aspirina în doză mică nu sunt recomandate. Oricum, o doză redusă de aspirină poate fi administrată profilactic la femei cu un istoric de debut precoce de preeclampsie.

care să compare diferite regimuri terapeutice la cele două sexe, dar majoritatea studiilor au arătat o reducere de risc similară de către variate regimuri, în ambele grupuri, cu excepția studiului ANBP 2, care a raportat că beneficiul enalaprilului față de hidroclorotiazidă este limitat la bărbați³²⁷ și studiului VALUE care a arătat că amlodipina este mult mai eficientă decât valsartanul în scăderea tensiunii arteriale și în reducerea evenimentelor cardiace la femei, dar nu la bărbați⁶³⁶.

O recomandare extrem de importantă în legătură cu tratamentul antihipertensiv la femei este evitarea medicamentelor teratogene la vârsta fertilă. Printre antihipertensivele curente inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină ar trebui evitați la femeile în perioada fertilă, sau oprite imediat în caz de sarcină.

7.7.1 Contraceptivele orale

Contraceptivele orale determină o creștere ușoară a tensiunii arteriale la majoritatea femeilor și hipertensiune la aproape 5%^{627,638}. Riscul de complicații cardiovasculare este prezent în principal la femeile peste 35 de ani și la fumătoare⁶³⁸. Hipertensiunea indusă de contraceptivele orale este de obicei ușoară și tensiunea revine la normal în 6 luni de la întrerupere. Există date contradictorii asupra rolului contraceptivelor orale în inducția hipertensiunii accelerate⁶³⁹ în timp ce unele studii au făcut legătura între contraceptivele orale și afectarea renală la biopsie în absența bolii renale primitive⁶⁴⁰. Se crede că estrogenii sunt principalul factor responsabil de creșterea presiunii arteriale, dar mecanismele sunt necunoscute⁶⁴⁰. Deși s-a arătat că estrogenii ameliorează funcția endotelială⁶⁴¹, administrarea lor poate stimula sinteza hepatică de angiotensinogen⁶⁴². Mai mult, distensibilitatea arterială fluctuează în timpul ciclului menstrual în relație cu schimbările în concentrația de estrogeni⁶⁴³, și utilizarea contraceptivelor orale a fost asociată cu albuminurie crescută⁶⁴⁴.

Preparatele cu un conținut de 30 μ g estrogen și 1 mg sau mai puțin de progesteron sunt privite ca fiind relativ sigure. Oricum, un studiu transversal pe femei

din Anglia a arătat că în ciuda faptului că majoritatea contraceptivelor orale utilizate în Anglia în 1994 conțineau o doză scăzută de estrogen, au existat valori tensionale ceva mai mari, dar semnificative (2,3/1,6 mmHg) la utilizatoarele de contraceptive orale⁶³⁷. Într-un studiu de cohortă prospectiv efectuat pe asistente medicale din America, a fost documentată o dublare a riscului relativ ajustat pentru hipertensiune la utilizatoarele de contraceptive orale⁶³⁸.

Câteva studii caz-control efectuate la sfârșitul anilor 1960 au susținut o asociere între utilizarea contraceptivelor orale și accidentul vascular cerebral⁶⁴⁵⁻⁶⁴⁷. În ciuda datelor recente⁶⁴⁸ care chestionează în ce măsură această asociere este clinic importantă când doze mici de contraceptive orale sunt utilizate, o revizuire recentă a utilizării contraceptivelor orale combinate la femeile cu hipertensiune arată un risc mai mare pentru accident vascular cerebral și infarct miocardic acut la utilizatoarele de contraceptive față de non-utilizatoare⁶⁴⁹. Accidentul vascular trombotic a fost raportat mai frecvent la utilizarea contraceptivelor orale care este asociată cu o creștere de 2 până la 6 ori a riscului relativ de boala tromboembolică venoasă⁶⁵⁰.

Pilula cu conținut exclusiv progestronic este o opțiune contraceptivă pentru femeile cu tensiune arterială înaltă, indusă fie de contraceptivele orale combinate fie de alte cauze. Până acum nu a fost observată nici o asociere semnificativă între hipertensiune și utilizarea pilulelor cu progesteron pe o perioadă de urmarire de 2-4 ani⁶⁵¹, dar această problemă nu a fost evaluată în studii randomizate deoarece planningul familial este în mare parte o problemă de alegere personală, ceea ce face alocarea randomizată la brațul intervențional și de control să fie dificilă și discutabilă din punct de vedere etc.

7.7.2 Terapia de substituție hormonală

În societățile vestice, femeile prezintă o creștere abruptă a tensiunii sistolice după menopauză, dar încă se dezbate dacă acest efect se datorează vârstei sau menopauzei. Studiile care au explorat acest fapt au arătat rezultate divergente fie o asociere a menopauzei cu valori mari de tensiune arterială⁶⁵²⁻⁶⁵⁵, fie diferențe nesemnificative de tensiune arterială⁶⁵⁸⁻⁶⁵⁸. Cel mai recent studiu transversal pe 18326 de femei⁶⁵² a arătat că menopauza are un anumit efect hipertensiv, dar acesta este mic (în jur de 3/3 mmHg) și este în mare parte mascat de efectul presor al vârstei.

Fără îndoială, femeile post-menopauză sunt la risc crescut de boală cardiovasculară și menopauza are un impact asupra multor factori de risc cardiovasculari.

Acest fapt a atras interesul asupra investigării impactului cardiovascular al terapiei de substituție hormonală. Un număr de studii observationale a arătat că femeile care au urmat terapie de substituție hormonală au avut un profil de risc cardiovascular mai bun⁶⁵⁹ și o prevalență redusă a bolii coronariene⁶⁶⁰ și a accidentului vascular comparativ cu cele care nu au urmat terapie de substituție hormonală. Mai mult la femeile care au luat terapie de substituție hormonală s-a raportat o creștere mai mică a tensiunii sistolice, comparativ cu subiecții de control⁶⁶³. În loc de confirmare a beneficiului cardiovascular, studii recente intervenționale mari au arătat un risc crescut de cancer și boală cardiovasculară în cazul administrării terapiei de substituție hormonală^{664,665}. O analiză sistematică recentă Cochrane a indicat că singurul beneficiu al acestei terapii a fost o incidență scăzută a fracturilor de os și a cancerului de colon însoțită oricum de un risc crescut al evenimentelor coronariene, accident vascular cerebral, tromboembolism, cancer de san, boala vezicii biliare și la femeile peste 65 de ani demență⁶⁶⁶. De aceea, la momentul actual, terapia de substituție hormonală nu este recomandată pentru cardioprotecție la femeile postmenopauză⁶⁶⁷.

7.7.3 Hipertensiunea în sarcină

Afecțiunile hipertensive în sarcină sunt o importantă cauză de morbiditate și mortalitate maternă, fetală și neonatală în întreaga lume. Tensiunea arterială în mod normal scade în al doilea trimestru, atingând valori cu aproximativ 15 mmHg mai mici decât cele de dinaintea sarcinii. În cel de-al treilea trimestru valorile revin sau pot depăși nivelele de dinainte de sarcină. Aceste fluctuații apar la femeile normotensive la fel ca și la cele anterior hipertensive sau care dezvoltă o hipertensiune de sarcină.

Definiția hipertensiunii în sarcină nu este uniformă^{2,668}. Oricum în timp ce în trecut definiția s-a bazat pe creșterea tensiunii în timpul celui de-al doilea trimestru față de nivelul din primul trimestru sau dinaintea sarcinii, o definiție bazată pe valorile absolute ale tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică ≥ 140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică ≥ 90 mmHg) este acum preferată⁶⁶⁹. Diagnosticul de hipertensiune în sarcină trebuie să se bazeze pe cel puțin două valori crescute ale presiunii arteriale în două ocazii separate. Oricum valorile presiunii arteriale pe 24 de ore s-a arătat a fi superioară măsurătorilor convenționale în prezicerea proteinuriei, riscului de naștere prematură, greutății la naștere și prognosticul general al sarcinii⁶⁷⁰⁻⁶⁷². Atât în scop diagnostic cât și terapeutic, poate fi

utilă monitorizarea ambulatorie, în special la femeile hipertensive însărcinate cu risc înalt, sau cele cu diabet sau afectare renală. Până recent s-a recomandat identificarea tensiunii arteriale diastolice cu ajutorul fazei IV Korotkoff (asurzirea sunetului) care a fost raportată a fi mult mai apropiată de presiunea diastolică intraarterială în comparație cu faza V (dispariția sunetului) despre care s-a crezut că indica valori prea joase⁶⁷³. Oricum faza IV este mult mai dificilă în a fi detectată și are o reproductibilitate limitată⁶⁷⁴. Faza V Korotkoff este acum recomandată pentru măsurarea presiunii arteriale diastolice în sarcină^{675,676}, iar faza IV fiind indicată doar dacă sunetele Korotkoff persistă până la presiunii ce se apropie de 0 mmHg.

Hipertensiunea în sarcină cuprinde:

- Hipertensiunea preexistentă care complică 1-5% din sarcini și este definită ca o tensiune $\geq 140/90$ mmHg care fie precede sarcina sau se dezvoltă înainte de 20 de săptămâni de gestație, de obicei persistând mai mult de 42 de zile postpartum. Poate fi asociată cu proteinuria.
- Hipertensiunea gestațională care este hipertensiune indusă de sarcină fără proteinurie. Hipertensiunea gestațională asociată cu proteinurie semnificativă (>300 mg/l sau >500 mg/24 de ore sau 2+ sau mai multe la testul dipstick) este cunoscută ca și preeclampsie. Hipertensiunea apare după 20 de săptămâni de sarcină și în cele mai multe cazuri se rezolvă până în 42 de zile postpartum. Hipertensiunea de sarcina este caracterizată printr-o perfuzie deficitară de organ.
- Hipertensiunea preexistentă plus hipertensiune gestațională cu proteinurie supraadaugată. Hipertensiunea preexistentă este asociată cu o agravare a tensiunii arteriale și o rată de excreție a proteinelor ≥ 3 g/zi în urina pe 24 de ore colectată după săptămână 20 de sarcină. Ea corespunde la anterioara definiție a „hipertensiunii cronice cu preeclampsie supraadaugată“.
- Hipertensiunea prenatală neclasificabilă. Hipertensiunea cu sau fără manifestări sistemice bazată pe măsuratoarea tensiunii arteriale după 20 de săptămâni de sarcină fără o confirmare a valorilor anterioare. În aceste condiții este necesară reevaluarea la sau după 42 de zile postpartum. Dacă hipertensiunea este rezolvată, condiția ar trebui reclassificată ca hipertensiune gestațională cu sau fara proteinurie. Dacă hipertensiunea nu este rezolvată condiția ar trebui reclassificată ca hipertensiune preexistentă.

Edemele apar în până la 60% din sarcinile normale și nu mai sunt utilizate în diagnosticul preeclampsie.

Afecțiunile hipertensive în sarcină, în particular hipertensiunea de sarcină cu sau fără proteinurie, poate produce alterări hematologice, renale și hepatice care pot afecta evoluția neonatală și maternă.

Managementul non-farmacologic⁶⁷⁷ trebuie să fie considerat pentru femeile însărcinate cu tensiune arterială sistolică de 140-149 mmHg și/sau tensiune arterială diastolică de 90-95 mmHg măsurată în condiții clinice. În funcție de nivelul tensiunii arteriale, vârstei gestaționale și prezenței factorilor de risc materni și fetal, managementul poate include supraveghere atentă și limitarea activităților. Este recomandată o dietă normală fără restricție de sare. Intervențiile cu scopul reducerii incidenței hipertensiunii gestaționale, în special a preeclampsiei, cum ar fi suplimentarea cu calciu (2 g/zi)⁶⁷⁸, suplimentarea cu ulei de pește⁶⁷⁹ și tratament cu acid acetilsalicilic în doze scăzute⁶⁸⁰ nu au produs beneficiile așteptate mai ales asupra fetilor și astfel nu sunt recomandate. Oricum doze scăzute de aspirină sunt utilizate profilactic la femeile care au un istoric de debut precoce (<28 săptămâni) al preeclampsiei. Deși de ajutor în reducerea presiunii arteriale, scăderea în greutate nu este recomandată în timpul sarcinii la femeile obeze deoarece se poate asocia cu greutate redusă la naștere și o creștere mai lentă a sugarului⁶⁸¹.

Continuarea administrării medicamentelor antihipertensive la femeile însărcinate cu hipertensiune arterială ușoară sau moderată preexistentă continuă să fie o problemă dezbătută. În primul rând aceste femei au un risc scăzut pentru complicații cardiovasculare în timpul sarcinii cu un bun prognostic matern și neonatal^{682,683}. În al doilea rând deși poate fi benefic pentru mamele hipertensive, o reducere a presiunii poate altera perfuzia utero-placentară punând în pericol astfel dezvoltarea fetală^{684,685}. În final, date despre tratamentul farmacologic la femeile însărcinate cu hipertensiune ușoară sau moderată provin în mare parte din studii care au fost prea mici pentru a detecta o modestă reducere predictibilă a complicațiilor obstetricale. Oricum, pare rezonabil de a recomanda tratament medicamentos când tensiunea sistolică este ≥ 150 mmHg sau tensiunea diastolică ≥ 95 mmHg. Un prag mai scăzut (140/90 mmHg) este indicat la femeile cu hipertensiune de sarcină (cu sau fără proteinurie), hipertensiune preexistentă cu hipertensiune de sarcină supraadaugată sau hipertensiune cu afectare de organ subclinică sau simptome în orice moment în timpul sarcinii. O tensiune sistolică ≥ 170 sau o ten-

siune arterială diastolică ≥ 110 mmHg trebuie să fie considerată o urgență care necesită spitalizare. În aceste situații de urgență o reducere a tensiunii arteriale poate fi obținută cu labetalol intravenos, metildopa oral sau nifedipină oral. Hidralazina intravenoasă nu mai trebuie luată în considerare deoarece se asociază cu mai multe efecte adverse perinatale decât utilizarea altor medicamente⁶⁸⁶. Perfuzia intravenoasă cu nitroprusiat de sodiu rămâne tratamentul de elecție în crizele hipertensive, deși administrarea prelungită duce la un risc crescut de intoxicație fetală cu cianuri, deoarece nitroprusiatul este metabolizat în tiocianat⁶⁸⁷. În preeclampsia asociată cu edem pulmonar, nitroglicerina este medicamentul de elecție. În hipertensiunea care nu este severă și în afara situațiilor de urgență metildopa, labetalolul și antagoniștii de calciu sunt medicamentele preferate. Atenololul trebuie administrat cu atenție în timpul sarcinii datorită raportării asocierii cu întârziere în creșterea fetală care este legată de durata tratamentului⁶⁸⁸. Inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină nu trebuie să fie niciodată utilizați în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care există oligurie terapia diuretică este inadecvată în preeclampsie, în care volumul plasmatic este redus. Sulfatul de magneziu i.v. s-a dovedit eficient în prevenția eclampsiei și în tratamentul convulsiilor⁶⁸⁹. Inducția nașterii este indicată în hipertensiunea gestațională asociată cu proteinurie, afectare vizuală, anomalii de coagulare sau afectare fetală.

Toți agenții antihipertensivi administrați sunt excretați în laptele matern, oricum pentru majoritatea medicamentelor antihipertensive concentrația în laptele matern este foarte joasă, cu excepția propranololului și nifedipinei ale căror concentrații sunt similare cu cele din plasma maternă.

Femeile cu hipertensiune gestațională de sarcină anterioară par să fie la risc crescut pentru boală cardiovasculară mai târziu în timpul vieții^{690,691}. Aceasta poate să depindă de un status relativ hiperandrogenic. El poate fi mai degrabă dependent de alterările funcției endoteliale, metabolismului glucidic și lipidic, care a fost demonstrat la femeile sănătoase cu hipertensiune gestațională în antecedente.

7.8 Sindromul metabolic (Casetă 19)

Sindromul metabolic include condiții caracterizate prin diferite combinații ale anomaliilor în metabolismul glucozei, lipidic și tensiunea arterială, o definiție simplă și larg acceptată (deși nu universală) fiind cea propusă de Programul Educațional al Tratamentului Colesterolului la Adulți⁴⁹. Cele mai comune trasaturi ale sindromului

metabolic sunt: 1) prevalența înaltă (până la 30-40%) la vârsta medie și populația vârstnică; 2) morbiditate și mortalitate cardiovasculară mult mai mare față de cei fără acest sindrom^{69,692-694}; 3) o creștere de 3 până la 6 ori a riscului de dezvoltare a diabetului^{695,696} la fel ca și o creștere a riscului de debut mai precoce al hipertensiunii^{31-33,476}, și 4) o frecventă asociere cu afectarea de organ subclinică cum ar fi microalbuminuria și reducerea ratei filtrării glomerulare⁶⁹⁷⁻⁶⁹⁹, rigiditate arterială⁷⁰⁰, hipertrofie ventriculară stângă, disfuncție diastolică, dilatare atrială^{69,697,698,701-703} și în anumite studii îngroșarea peretelui arterial carotidian (704), unele tipuri de alterări fiind detectabile indiferent de prezența sau absența hipertensiunii ca o componentă a sindromului metabolic^{69,705}. Prezența hipertrofiei ventriculare stângi conferă un risc mai mare⁶⁹ ca și creșterea nivelului tensiunii arteriale la domiciliu și ambulator alături de valorile de la cabinet⁶⁹. Sindromul metabolic este de asemenea însoțit de creșterea nivelului de markeri de inflamație cum ar fi hsCRP care poate contribui la efectul sau aterogenic⁷⁰⁶ și determină o creștere mai mare a riscului cardiovascular^{172,707}.

Ghidurile curente consideră o reducere a greutății prin dietă hipocalorică și exercițiu fizic ca prima și principală strategie de tratament la subiecții cu sindrom metabolic⁷⁰⁸. O țintă realistă este reducerea greutății corporale cu 7-10% în 6 până la 12 luni printr-o reducere relativ modestă a aportului caloric (cu câte 500-1000 calorii/zi) care este de obicei mai eficientă decât o abordare dietetică extremă. Terapia nutrițională indică de asemenea un aport scăzut de grăsimi saturate, acizi grași trans, colesterol și carbohidrați simpli cu o creștere a consumului de fructe, vegetale și cereale integrale⁷¹⁰. Menținerea pe termen lung a pierderii în greutate poate fi cel mai bine realizată dacă exercițiul fizic (minim de 30 minute de activitate fizică moderată zilnic) este de asemenea implementat⁷¹¹. În *Diabetic Prevention Program* și în *Finnish Diabetes Prevention Study*^{712,713}, modificările comportamentale au redus progresia la diabet tip 2 cu aproape 60%, efectul fiind mai mare decât cel obținut cu metformin. Într-o analiză secundară a *Diabetes Prevention Program* prevalența sindromului metabolic a scăzut în 3,2 ani de la 51-43% prin modificarea stilului de viață în grupul intervențional în timp ce în grupul convențional, s-a observat o creștere de la 55 la 61%⁷¹⁴. De aceea modificările în stilul de viață au un efect protector.

La pacienții cu sindrom metabolic, administrarea adițională de antihipertensive, antidiabetice sau medicamente hipolipemice este necesară atunci când

Caseta 19. Sindromul metabolic

- Sindromul metabolic este caracterizat prin variate combinații dintre obezitatea viscerală și alterări în metabolismul glucozei, metabolismul lipidic și TA. Are o prevalență înaltă în populația de vârstă medie și la vârstnici.
- Subiecții cu sindrom metabolic au deasemenea o prevalență mai mare a microalbuminuriei, hipertrofiei ventriculare stangi și rigidității arteriale decât cei fără sindrom metabolic. Riscul lor cardiovascular este înalt și șansa de a dezvolta diabet este marcat crescută.
- La pacienții cu sindrom metabolic procedurile diagnostice trebuie să includă o evaluare mai profundă a afectării de organ. Măsurătoarea ambulatorie și la domiciliu a TA este deasemenea de dorit.
- La toți indivizii cu sindrom metabolic, măsuri intense de schimbare a stilului de viață trebuie să fie adoptate. Când există hipertensiune, tratamentul medicamentos trebuie să fie început cu un drog care să nu faciliteze debutul diabetului. Oricum un blocant al sistemului de renină-angiotensină trebuie să fie folosit, urmat, dacă este nevoie, de adăugarea unui antagonist de calciu sau a unui diuretic tiazidic în doză mică. Este de dorit să se aducă TA în limite normale.
- Lipsa dovezilor din studii clinice evită recomandări ferme asupra utilizării medicamentelor antihipertensive la toți subiecții cu sindrom metabolic cu o TA normal înaltă. Există unele dovezi că blocarea sistemului renină-angiotensină poate întârzia de asemenea apariția hipertensiunii.
- Statinele și medicamentele antidiabetice trebuie să fie administrate în prezența dislipidemiei și respectiv a diabetului. Sensibilizatorii insuliniici s-au dovedit a reduce marcat debutul diabetului, dar avantajele și dezavantajele lor în prezența glicemiei alterate a jeun sau a intoleranței la glucoză ca o componentă a sindromului metabolic rămâne să fie demonstrată.

există hipertensiune arterială, diabet sau respectiv dislipidemie francă. Deoarece riscul cardiovascular este mare la pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic, ar fi indicat să se obțină un control riguros al tensiunii arteriale, de exemplu scăderea tensiunii arteriale la valori mai mici decât cele normal înalte care sunt o componentă frecventă a sindromului⁶⁹. Oricum, valorile de tensiune arterială optimă care trebuie obținute

la acești pacienți nu au fost niciodată investigate. Cum s-a menționat în capitolele 4.4.5, 5.5. și 6.2.1, dacă nu sunt cerute de indicații specifice, betablocantele ar trebui evitate la subiecții cu sindrom metabolic datorită efectelor adverse pe debutul diabetului la fel ca și pe greutatea corporală⁷¹⁵, sensibilitatea la insulină și profilul lipidic⁷¹⁶. Oricum, aceste efecte par să fie mai puțin pronunțate sau absente cu noile betablocante cu efecte vasodilatatoare cum ar fi carvedilolul și nebivololul^{572,717}. Diureticele tiazidice se caracterizează deasemenea prin acțiuni diabetogene sau dismetabolice în special la doze mari⁴⁵⁵, și de aceea utilizarea lor ca primă linie de tratament nu este recomandată la subiecții cu sindrom metabolic. Clasele luate în considerare sunt inhibitorii de receptor de angiotensină sau inhibitorii ECA care sunt asociați cu o incidență mai mică a diabetului comparativ cu alte medicamente antihipertensive^{455,458,460,718} și care pot avea și un efect favorabil pe afectarea de organ (vezi capitolul 4.5). Dacă tensiunea arterială nu este controlată prin monoterapie cu unul dintre acești agenți, un antagonist de calciu dihidropiridinic sau nondihidropiridinic pot fi adăugați, deoarece antagoniștii de calciu sunt neutri metabolic și au deasemenea efecte favorabile pe afectarea de organ (vezi capitolul 4.5). În plus, combinația dintre un blocant al sistemului de renină-angiotensină și un antagonist de calciu a fost asociată cu o incidență mai mică a diabetului decât tratamentul convențional cu un diuretic și betablocant^{330,331}. Deoarece subiecții cu sindrom metabolic sunt frecvent obezi și au tensiune arterială sensibilă la sare⁷¹⁹, o doză joasă de diuretic tiazidic ar putea reprezenta de asemenea un al doilea sau al treilea pas în terapie. Diureticele tiazidice în doză mică deși pot avea un oarecare efect dismetabolic^{331,455,720} scad concentrația serică de potasiu într-un grad mai mic, ceea ce atenuează efectele adverse ale hipopotasemiei asupra rezistenței la insulină, toleranței la glucide și diabetului nou instalat⁷²¹. Menținerea nivelului de potasiu s-a dovedit a preveni intoleranța la glucide indusă de tiazidice^{592,593} ceea ce sugerează faptul că diureticul tiazidic în combinație cu un diuretic ce economisește potasiul poate avea un avantaj metabolic comparativ cu diureticul tiazidic folosit singur.

Lipsa de studii de intervenție specifică în sindromul metabolic previne orice recomandare fermă dacă modificările de stil de viață trebuie să fie asociate cu tratamentul antihipertensiv la pacienții nonhipertensivi și nondiabetici cu sindrom metabolic, deși agregarea variațiilor factori de risc și prezența afectării de organ face riscul cardiovascular al acestor pacienți mai degrabă înalt.

Argumente pro și contra ale administrării unui blocant al sistemului renină-angiotensină când acești subiecți au tensiune arterială la valorile superioare ale normalului au fost sumarizate în capitolul 5. S-a concluzionat că, pentru moment, măsurile intense de modificare a stilului de viață rămân principala abordare terapeutică, dar că, în anumite cazuri, ar trebui considerate medicamente cum ar fi blocante ale sistemului renină-angiotensină pentru potențiala lor abilitate de a preveni debutul hipertensiunii și a diabetului diabetului și afectarea anumitor organe care este comună în această condiție cu risc crescut. Dovezile sunt deasemenea neconcluzive dacă în absența diabetului, subiecții cu sindrom metabolic pot să beneficieze de pe urma utilizării medicamentelor antidiabetice. Într-o analiză a cinci studii prospective utilizând inhibitori de alfa-glucozidază la indivizii cu intoleranță la glucoză, o incidență scăzută a diabetului de tip 2 a fost raportată. Nici o diferență semnificativă nu a fost găsită însa pe mortalitate sau alte tipuri de morbidități, hemoglobina glicozilată și tensiunea arterială⁷²². Sensibilizatorii de insulină tizolidindionele au primit aprobarea pentru a fi utilizate în tratamentul diabetului de tip 2 datorită capacității de a stimula receptorii gama activatori ai proliferării peroxizomilor (PPRy) care este de asemenea, într-o mai mică măsură, o proprietate a câtorva antagoniști de receptor de angiotensină^{723,724}. Unul dintre acești compuși (rosiglitazona) a fost testat la pacienții cu toleranță alterată la glucoză și s-a demonstrat a fi eficient în prevenirea debutului diabetului zaharat⁷²⁵. Oricum, acești agenți cresc greutatea și induc retenția de fluide, ceea ce face ca echilibrul între beneficiile și dezavantaje în absența diabetului franc să fie neclară. La pacienții diabetici, oricum, pioglitazona a indus o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare⁷²⁶ și această clasă de medicamente a fost raportată că exercită un efect mic, dar semnificativ de scădere a tensiunii arteriale⁷²⁷. Reducerea pe termen lung a greutateii corporale și a circumferinței abdominale la fel ca și efectele favorabile pe alți factori de risc metabolici cum ar fi glucoza plasmatică, HDL-colesterol, trigliceridele serice și rezistența la insulină a fost raportată recent la utilizarea blocantului de receptor endocannabinoid C1 rimonabant în studii placebo controlate⁷²⁸⁻⁷³¹. Există de asemenea unele dovezi că administrarea medicamentului nu crește și poate chiar determina o reducere a tensiunii arteriale. Impactul rimonabantului pe riscul cardiovascular este investigat într-un studiu prospectiv în curs de desfășurare⁷³².

În concluzie, la pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic, procedurile diagnostice trebuie să fie mai

extinse decât de obicei datorită prevalenței mai înalte a afectării multiple de organ și nivelului crescut de markeri inflamatori. Măsurile intense de modificare a stilului de viață trebuie să fie adoptate și tratamentul antihipertensiv să fie instituit ori de câte ori tensiunea arterială este $\geq 140/90$ mmHg, de preferință prin blocarea sistemului renină-angiotensină cu adăugarea dacă este nevoie a unui antagonist de calciu sau a unei doze mici de diuretic tiazidic. Administrarea unui blocant al sistemului renină-angiotensină când tensiunea arterială este încă înaltă cu scopul de a proteja împotriva afectării de organ și de a preveni debutul diabetului sau al hipertensiunii nu poate fi în general recomandată în prezent. Similar, tratamentul antidiabetic trebuie instituit la pacienții cu diabet de tip 2 cu sindrom metabolic, dar nu pot fi încă date recomandări ferme pentru utilizarea medicamentelor antidiabetice sau a sensibilizatorilor de insulină la subiecții care au doar toleranță alterată la glucoză. O incidență mai mică a evenimentelor a fost raportată la subiecții care au primit o statină ceea ce sugerează că tratamentul hipolipemiant trebuie de asemenea luat în considerare⁷³³. Abordări farmacologice ale subiecților cu sindrom metabolic care nu sunt hipertensivi sau diabetici sunt încă insuficient investigate cu mențiunea că în contrast cu rezultatele studiilor clinice, în viața reală complianța la modificările stilului de viață este scăzută și persistența reducerii în greutate este rară⁷³⁴.

7.9 Hipertensiunea rezistentă

Hipertensiunea este de obicei definită ca rezistentă sau refractară la tratament când un plan terapeutic care să includă modificări de stil de viață și prescripția a cel puțin trei medicamente (incluzând un diuretic) în doze adecvate nu duce la scăderea la valorile țintă a tensiunii sistolice și diastolice. În acord cu această definiție prevalența hipertensiunii rezistente este înaltă: pentru moment în cohorta ALLHAT 8% din pacienți au avut prescrise patru sau mai multe droguri și s-a calculat un minim de 15% din pacienți ca având hipertensiune rezistentă³²². În asemenea situații adresarea la un specialist sau un centru de hipertensiune trebuie să fie luată în calcul, deoarece hipertensiunea rezistentă este recunoscută a fi asociată cu afectare subclinică de organ și cu un risc cardiovascular adăugat înalt⁷³⁵.

Cauzele de hipertensiune rezistentă sunt listate în **CASETA 20**. Una din cauzele cele mai comune de hipertensiune arterială este complianța sau aderența redusă la tratamentul medicamentos sau la modificările stilului de viață recomandate (în particular eliminarea abuzului de alcool). În această situație două opțiuni sunt posibile.

Poate fi de ajutor oprirea tuturor medicamentelor sub observație medicală atentă, și reînceperea cu un nou regim mai simplu; sau de a planifica o scurtă internare în spital pentru a administra terapie sub control în timp ce se monitorizează tensiunea arterială. Altă cauză, nu rară de hipertensiune rezistentă este apneea obstructivă de somn⁷³⁶⁻⁷³⁹, posibil datorită efectelor pe termen lung ale hipoxiei nocturne și stimulării chemoreceptorilor la fel ca și deprivarea de somn. În plus este imperativă excluderea cauzelor secundare de hipertensiune (vezi capitolul 9). De exemplu, o stenoză ocultă de arteră renală poate face ca tensiunea arterială să fie refractară la terapie și deși șansa de ameliorare a tensiunii arteriale este mai mare la pacienții tineri, este încă posibil de a reduce tratamentul ca urmare a unor intervenții cum ar fi procedurile de revascularizare de tipul angioplastiei cu balon sau stentării. Dificultățile în scăderea tensiunii arteriale până la țintă pot fi de asemenea datorate unei afectări cardiovasculare extensive sau foarte puțin reversibile. Încărcarea de volum poate fi datorată progresiei insuficienței renale, aportului excesiv de sare, hiperaldosteronismului și cel mai frecvent terapiei diuretice insuficiente. În final trebuie luat în considerare posibilitatea unei false hipertensiuni cum ar fi o hipertensiune izolată de cabinet (halat alb) și imposibilității folosirii de manșete mari pentru brațe groase (care poate duce la supraestimarea valorilor tensiunii arteriale). La pacienții vârstnici trebuie de asemenea exclusă posibilitatea unei pseudohipertensiuni, o condiție în care rigiditatea extremă face dificilă compresia peretelui vascular de către manșetă, cu obținerea unor valori tensionale fals mai mari decât cele intraarteriale.

În consecință, primul pas în managementul hipertensiuni rezistente cuprinde o atentă evaluare a istoricului, o meticuloasă examinare a pacientului și un backup investigațional bun, în primul rând pentru a exclude cauzele secundare de hipertensiune. Investigarea trebuie să includă de asemenea o monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale, care poate caracteriza mai bine gradul de creștere al presiunii arteriale și o creștere a riscului cardiovascular⁹⁶. Va fi necesar de testat dacă complianța este bună sau nu, și un istoric atent poate demonstra cheia cauzei: consumul de alcool de exemplu, poate explica de ce presiunea arterială este dificil de controlat.

În ultimul rând, mulți pacienți vor avea nevoie de administrarea mai mult de 3 medicamente. În prezent, alegerea optimă a celui de-al treilea, al patrulea și a cincilea agent antihipertensiv nu a fost stabilită prin

Caseta 20. Cauzele de hipertensiune rezistentă:

- Aderența slabă la planul terapeutic
- Eșec în modificarea stilului de viață incluzând:
 - greutatea corporală
 - aportul crescut de alcool (N.B.: consum ocazional)
- Aport continuu de medicamente care cresc tensiunea arterială (licorice, cocaina, glucocorticoizii, medicamente antiinflamatorii nonsteroidiene etc.)
- Apneea obstructivă în somn
- Cauze secundare nedecelate
- Afectare de organ ireversibilă
- Încărcare de volum datorată:
 - terapiei diuretice inadecvate
 - progresiei insuficienței renale
 - aportului crescut de sodiu
 - hiperaldosteronism

Cauzele de hipertensiune arterială falsă:

- Hipertensiune izolată de cabinet (halat alb)
- Lipsa utilizării unei manșete largi pentru brațele groase
- Pseudohipertensiunea

studii randomizate adecvate. Oricum studii observaționale recente sugerează că antagonistul de aldosteron spironolactona dovedește o reducere adițională a tensiunii arteriale când este adăugată la tratamentul cu multiple medicamente la pacienții cu hipertensiune rezistentă^{575,740}. În singurul studiu randomizat placebo-controlat *Saha și colaboratorii*⁷⁴¹ au găsit un efect antihipertensiv adițional mai mare al amiloridului comparativ cu spironolactona. Spironolactona a determinat un răspuns antihipertensiv adițional când a fost administrată într-o doză relativ mică (25-50 mg/zi)⁷⁴². A fost raportat un răspuns bun și la amilorid⁷⁴³. În ce măsură răspunsul bun la agentul antialdosteronic la anumiți hipertensivi este datorat unui hiperaldosteronism primar nedescoperit sau a unui hiperaldosteronism secundar indus de terapia multiplă este în prezent necunoscută. Eficacitatea raportată a dozelor mici din acești agenți poate face ca efectele adverse ale spironolactonei să apară mai puțin, dar o atenție la potasiul seric sau a concentrației de creatinină este necesară deoarece mulți din acești pacienți au funcție renală proastă și pot lua concomitent blocante ale sistemului renin-angiotensină. Avantajul administrării de antagonist de endotelină la pacienții definiți ca având hipertensiune rezistentă este în curs de cercetare. La acești pacienți

o reducere a presiunii arteriale a fost raportată prin stimularea cronică a sinusului carotidian cu ajutorul unor dispozitive electrice implantate⁷⁴⁴.

7.10 Urgențele hipertensive

Urgențele hipertensive sunt observate când forme severe ale tensiunii arteriale înalte sunt asociate cu o afectare acută a organelor țintă. Creșteri marcate ale presiunii arteriale asociate cu agravarea acută a funcției organelor afectate, cum ar fi aceea care apare uneori la vârstnici cu tensiune arterială sistolică izolată, este impropriu definită ca urgență și trebuie prompt tratată în aceeași măsură ca și hipertensiunea arterială cronică. Cele mai importante urgențe sunt listate în **TABELUL 8**. Asemenea urgențe sunt rare, dar pot fi amenințătoare de viață. În aceste condiții managementul hipertensiunii trebuie să fie rapid. Atenția este necesară, oricum fiindcă reducerile rapide ale tensiunii arteriale pot duce la complicații cum ar fi subperfuzia creierului și infarctul cerebral sau afectarea miocardului și a rinichilor.

Reducerea excesivă sau rapidă a tensiunii arteriale ar trebui evitată în accidentul vascular cerebral acut (vezi capitolul 7.3.1)

7.11 Hipertensiunea malignă

În timp ce există o suprapunere între hipertensiunea malignă și cea rezistentă în cele mai multe societăți vestice hipertensiunea malignă este observată mai rar și cel mai des în mediile economice defavorizate. Hipertensiunea malignă cuprinde un sindrom cu creștere severă a tensiunii arteriale (tensiunea diastolică de obicei, dar nu întotdeauna >140 mmHg) cu afectare vasculară care poate fi manifestată mai ales ca hemoragii retiniene, exudate și/sau edem papilar⁷⁴⁵. Unii medici utilizează termenul de hipertensiune accelerată când apare un astfel de sindrom, în absența edemului papilar la examenul fundului de ochi. Hipertensiunea malignă poate fi întâlnită într-o varietate de condiții. Hipertensiunea esențială severă sau insuficient tratată este cea mai obișnuită formă a hipertensiunii maligne deși în studii variate prezența de cauze secundare de hipertensiune a fost probabil subestimată⁷⁴⁶. Izolat s-a raportat că un mare număr de pacienți cu hipertensiune malignă sunt fumatori și negri care sunt cunoscuți de a fi mai frecvent afectați decât caucazienii⁷⁴⁷. Prevalența acestei condiții printre pacienții hipertensivi a diminuat în mod evident ca rezultat al tratamentului mai precoce al hipertensiunii și al programelor terapeutice mai eficiente la fel ca și o scădere a multora dintre cauzele predispozante. Ceea ce face ca hipertensiunea malignă să fie o condiție cu un prognostic atât de sinistru este alterarea autoreglării ca rezultat al faptului că peretele

arterial este continuu expus la nivele înalte ale tensiunii arteriale. Studii anatomico-patologice ale peretelui arterial au demonstrat că există proliferare miointimală și necroză fibrinoidă. Severitatea răspunsului proliferativ este paralel cu severitatea și timpul de expunere la tensiuni arteriale crescute⁷⁴⁸. Necroza fibrinoidă reprezintă spasmul și dilatarea forțată a arteriolelor mici. Extravazarea lichidului în spațiul extracelular este asociat cu hemoragii mici și bineînțeles cu afectare de organ⁷⁴⁸.

Cea mai periculoasă condiție care este asociată cu hipertensiunea malignă este encefalopatia hipertensivă^{745,747}. Este asociată cu alterări reversibile ale funcției neurologice și poate include cefalee, alterarea statusului mental și afectare vizuală. De asemenea asociată cu această condiție este o deteriorare în funcția renală care a fost descrisă ca fiind prognostic importantă, cele cu forme mai severe de insuficiență renală fiind asociate cu o speranță de viață redusă în ciuda managementului prompt și eficient al hipertensiunii. La câțiva pacienți există o afectare renală ireversibilă necesitând terapie de substituție renală incluzând dializă permanentă. Hipertensiunea malignă este asociată și cu hemoliza, fragmentarea eritrocitelor și semne de coagulare intravasculară diseminată.

Când hipertensiunea malignă nu este tratată prognosticul său este extrem de prost, 50% din indivizi decedând în 12 luni^{254,749}. Oricum, odată cu instituirea de programe de management eficiente incidența unor asemenea probleme inițiale a scăzut^{750,751}. Supraviețuirea este mai bună și reflectă nu doar controlul ameliorat al tensiunii arteriale, dar și identificarea mai bună a cauzelor secundare și disponibilitatea mai largă a unor servicii precum dializa și transplantul renal.

Hipertensiunea în fază malignă trebuie privită ca o urgență hipertensivă. Medicația orală poate fi utilizată dacă tensiunea arterială răspunde, cu scopul de a aduce presiunea arterială diastolică până la 100-110 mmHg în 24 de ore.

Tabelul 8. Urgențele hipertensive

- Encefalopatia hipertensivă
- Insuficiența ventriculară stângă hipertensivă
- Hipertensiunea cu infarct miocardic
- Hipertensiunea cu angina instabilă
- Hipertensiunea și disecția de aortă
- Hipertensiunea severă asociată cu hemoragia subarahnoidiană sau accidentul cerebrovascular
- Crizele asociate cu feocromocitomul
- Utilizarea de droguri recreaționale cum ar fi amfetaminele, LSD, cocaina sau ecstazy
- Hipertensiunea perioperatorie
- Preeclampsia sau eclampsia severă

8. TRATAMENTUL FACTORILOR DE RISC ASOCIAȚI (CASETA 21)

8.1 Medicamente hipolipemiante

Câteva studii randomizate de prevenție primară și secundară au permis analiza efectului de reducere a nivelului de lipide cu statine⁷⁵²⁻⁷⁵⁴. Deși datele epidemiologice arată că nivelul colesterolului seric se găsește în strânsă legătură cu evenimentele coronariene dar nu și cu accidentul vascular cerebral⁷⁵⁵, statinele s-au dovedit eficiente în prevenirea atât a evenimentelor coronariene cât și a celor cerebrovasculare, prevenirea ambelor evenimente fiind similară la hipertensivi și normotensivi⁷⁵²⁻⁷⁵⁴. Cel mai mare studiu randomizat cu statine efectuat până acum, *the Heart Protection Study*⁷⁵⁶, a arătat că administrarea de simvastatin la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută a redus marcat riscul de apariție a evenimentelor coronariene și cerebrovasculare în comparație cu placebo. Efectele s-au manifestat în populația hipertensivă (41% din populația totală) indiferent de tratamentul antihipertensiv utilizat. Rezultate similare au fost obținute cu pravastatin administrat la pacienții vârstnici incluși în studiul PROSPER⁷⁵⁷, 62% dintre aceștia fiind hipertensivi. O prevenție eficientă a fost descoperită și pentru o altă statină, atorvastatin, la pacienții cu un accident vascular cerebral în antecedente⁷⁵⁸. De aceea, pacienții cu vârsta peste 80 de ani care au o boală cardiovasculară cunoscută precum boală coronariană, boală arterială periferică, accident vascular cerebral în antecedente sau diabet (de cel puțin 10 ani) ar trebui să primească o statină. Pentru toți acești pacienți ținta pentru colesterol total și LDL colesterol ar trebui stabilită la <4,5 mmol/l (175 mg/dl) și respectiv <2,5 mmol/l (100 mg/dl), ținte mai joase putând fi luate în considerare, de exemplu <4,0 și <2 mmol/l (155 și 80 mg/dl).

Două studii, ALLHAT și ASCOT, au evaluat beneficiile asociate cu utilizarea statinelor în mod specific la pacienții hipertensivi. În studiul ALLHAT, administrarea de 40 mg/zi de pravastatin la 10.000 de pacienți hipertensivi (dintre care aproximativ două treimi aveau boală vasculară cunoscută) a determinat reducerea colesterolului total și a LDL colesterolului (cu 11% și respectiv 17%) comparativ cu terapia uzuală, dar nu a avut nici un efect semnificativ asupra bolii coronariene, accidentului vascular cerebral și a mortalității de toate cauzele⁷⁵⁹. Spre deosebire de acest studiu, în studiul ASCOT, administrarea de 10 mg/zi atorvastatin la peste 10.000 pacienți hipertensivi cu factori de risc cardiovasculari adiționali și un colesterol total <6,5 mmol/l a determinat reducerea colesterolului seric total cu

Caseta 21. Declarație de poziție: Tratamentul factorilor de risc asociați

Medicamente hipolipemiante

- Toți pacienții hipertensivi cu boală cardiovasculară cunoscută sau diabet zaharat tip 2 ar trebui luați în considerare pentru terapia cu statine având drept ținte pentru colesterol total și LDL colesterol de <4,5 mmol/l (175 mg/dl) și respectiv <2,5 mmol/l (100 mg/dl), și chiar mai mici dacă este posibil.
- Pacienții hipertensivi fără boală cardiovasculară cunoscută dar cu un risc cardiovascular ridicat ($\geq 20\%$ pentru evenimente cardiovasculare la 10 ani) ar trebui de asemenea luați în considerare pentru terapie cu statine chiar dacă nivelele bazale de colesterol total și LDL colesterol nu sunt ridicate.

Tratament antiplachetar

- Tratamentul antiplachetar, în special aspirina în doze mici, ar trebui prescris pacienților hipertensivi ce au în antecedente evenimente cardiovasculare, cu condiția de a nu exista un risc crescut de sângerare.
- Aspirina în doze mici ar trebui luată în considerare la pacienții hipertensivi fără un istoric de boală cardiovasculară dacă au vârsta mai mare de 50 de ani, creștere moderată a creatininei serice sau risc cardiovascular crescut. În toate aceste cazuri, raportul risc/beneficiu pentru administrarea aspirinei (reducerea riscului de infarct miocardic mai mare decât riscul de sîngerare) s-a dovedit favorabil.
- Pentru minimalizarea riscului de accident vascular cerebral hemoragic, tratamentul antiplachetar ar trebui instituit după realizarea controlului TA.

Controlul glicemiei

- Controlul eficient al glicemiei este foarte important la pacienții cu hipertensiune arterială și diabet zaharat.
- La acești pacienți tratamentul dietetic și medicamentos ar trebui să aibă drept ținte valori ale glicemiei a jeun $\leq 6,0$ mmol/l (108 mg/dl) și ale hemoglobinei glicozilate <6,5%

19,9% comparativ cu placebo. Acest efect a fost însoțit de beneficii substanțiale atât în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare (reducere de 36%) cât și accidentul vascular cerebral (reducere de 27%). Diferența dintre efectul benefic înregistrat în studiul ASCOT și

lipsa de beneficiu raportat de studiul ALLHAT s-ar putea datora unei diferențe relative mai mari dintre valorile obținute de colesterol total și LDL colesterol la pacienții ce au primit substanța activă comparativ cu cei tratați cu placebo.

Având în vedere rezultatele studiului ASCOT⁷⁶⁰ pare rezonabil a se lua în considerare terapia cu statine la pacienții hipertensivi cu vârsta mai mică de 80 de ani ce au un risc cardiovascular estimat la 10 ani $\geq 20\%$ sau de deces de cauză cardiovasculară (bazat pe modelul SCORE) mai mare sau egal de 5%. Există raportări care susțin că beneficiile administrării statinelor la pacienții hipertensivi ar cuprinde și o oarecare reducere a tensiunii arteriale⁷⁶¹, deși în studiile ASCOT⁷⁶⁰ și PHYLLIS³⁹⁰ asocierea statinelor la tratamentul antihipertensiv nu a fost însoțită de un efect evident de reducere a tensiunii arteriale. Nivelele țintă de colesterol total și LDL colesterol ar trebui să fie de < 5 mmol/l (190 mg/dl) și respectiv < 3 mmol/l (115 mg/dl). Majoritatea pacienților vor atinge aceste ținte cu o doză adecvată de statină în asociere cu măsuri nefarmacologice de tratament. Pentru pacienții care nu ating aceste ținte sau care mențin nivele anormale de HDL colesterol sau trigliceride (de ex. $< 1,0$ mmol/l și respectiv $> 2,3$ mmol/l) ar putea fi indicată adăugarea ezitimibe⁷⁶² la schema terapeutică sau insituierea altor terapii precum și direcționarea pacientului către alte servicii de specialitate.

8.2 Tratamentul antiplachetar

S-a demonstrat că tratamentul antiplachetar reprezentat în special de doze mici de aspirină (75-100 mg/zi) reduce riscul de accident vascular cerebral și/sau infarct miocardic la câteva grupe populaționale, de la persoanele de vîrstă medie cu risc cardiovascular redus până la pacienții cu boala cardiovasculară cunoscută⁷⁶³. Riscul de producere a unui eveniment vascular sever este redus cu aproximativ 25%. Totuși, terapia pe termen lung cu doze mici de aspirină crește de două ori riscul de hemoragii majore extracraniene. Pentru pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută ce primesc doze mici de aspirină, numărul de pacienți protejați de un eveniment vascular major depășește în mod clar numărul celor cu hemoragii majore^{764,765}. Nu este sigur dacă beneficiile aspirinei depășesc riscurile hemoragice la pacienții cu risc scăzut. Astfel, decizia de a introduce aspirina în terapia pacienților hipertensivi trebuie luată ținând seama de riscul cardiovascular total și/sau de prezența afectării de organ. Dovezi ale beneficiilor sau ale eventualelor efecte adverse ale administrării de doze mici de aspirină la pacienții hipertensivi au fost

obținute din studiul HOT³¹¹. Per total, studiul a arătat o reducere de 15% a evenimentelor cardiovasculare majore și o reducere de 36% a infarctului miocardic acut, fără efect asupra accidentului cerebral vascular sau asupra riscului de hemoragie intracerebrală, dar cu un risc crescut de 65% de evenimente hemoragice majore. Totuși, analiza pe subgrupe a datelor studiului HOT⁷⁶⁴ a identificat subgrupe de pacienți hipertensivi care pot prezenta beneficii absolute superioare efectelor adverse. Pacienții cu creatinina serică > 115 $\mu\text{mol/l}$ ($> 1,3$ mg/dl) au prezentat o reducere semnificativ mai mare a evenimentelor cardiovasculare și a infarctului miocardic (-13 și -7 evenimente/1000 pacienți pe an) în timp ce riscul de sîngerare nu a fost semnificativ mai mare. Un echilibru favorabil între beneficii și efecte adverse la administrarea aspirinei a fost demonstrat și la pacienții cu risc global crescut la includere și tensiune arterială sistolică sau diastolică la includere crescute (beneficiu -3,1 până la -3,3 evenimente cardiovasculare/1000 pacienți-an versus dezavantaje: 1,0 până la 1,4 hemoragii/1000 pacienți-an), în timp ce la pacienții cu risc la includere redus, efectele adverse ale aspirinei contrabalansează beneficiile. Aceste observații concordă cu cele a câtorva meta-analize legate de prevenția primară, care au inclus și pacienți normotensivi și cu rezultatele recente ale *Women Prevention Study* efectuat pe o cohortă mare de pacienți cu risc foarte redus, arătând un beneficiu net scăzut al aspirinei⁷⁶⁶. De aceea, tratamentul cu doză redusă de aspirină are un raport risc/beneficiu favorabil numai dacă este administrat pacienților aflați deasupra unui anumit prag de risc cardiovascular (15-20% în 10 ani). Aceștia sunt pacienții hipertensivi cu o creștere moderată a nivelului creatininei serice, pacienții hipertensivi în vîrstă de cel puțin 50 de ani cu un risc cardiovascular total crescut sau foarte crescut sau cu valori inițiale ale tensiunii arteriale mai mari. Trebuie menționat faptul că în studiul HOT, administrarea aspirinei nu a interferat cu efectul de reducere a tensiunii arteriale al medicației antihipertensive concomitente. Beneficiile au fost observate la pacienții cu un control eficient al tensiunii arteriale (practic toți pacienții au avut tensiunea arterială diastolică ≤ 90 mmHg) și este posibil ca acest control al tensiunii arteriale să fi jucat un rol esențial în prevenirea creșterii numărului de hemoragii intracerebrale, creștere ce a fost raportată în anumite studii^{311,765,766-769}. Astfel, pare rezonabil a se sugera ca aspirina să fie introdusă în terapia pacienților hipertensivi cu risc crescut sau foarte crescut doar atunci când este realizat controlul eficient al tensiunii arteriale.

8.3 Controlul glicemiei

Diabetul zaharat, dar și toleranța alterată la glucoză sunt factori de risc cardiovasculari majori⁷⁷¹⁻⁷⁷³. Așa cum a fost menționat în Capitolul 7.2, hipertensiunea arterială se asociază cu diabetul zaharat tip 2 și pacienții hipertensivi diabetici prezintă o creștere marcată a riscului cardiovascular total. Mai mult, hipertensiunea arterială în sine se asociază cu un risc de două ori mai mare de dezvoltare a diabetului zaharat tip 2⁷⁷⁴. Controlul eficient al glicemiei are o mare importanță la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială. În studiul UKPDS pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 au beneficiat de un control riguros al glicemiei în special în ceea ce privește complicațiile microvasculare⁷⁷⁵. Totuși, alte studii au arătat că modificări riguroase ale stilului de viață sau terapii medicamentoase pentru normalizarea tulburărilor metabolismului glucidic protejează și față de complicațiile macrovasculare⁷⁷⁶⁻⁷⁷⁸ și studiul EDIC a arătat recent că acest lucru este valabil cel puțin în cazul diabetului zaharat tip 1⁷⁷⁹. Există o asociere directă între complicațiile macro și microvasculare și valoarea medie a HbA1c, fără a exista date legate de un prag al valorilor HbA1c sub care riscul nu mai scade^{778,780}. Conform ghidului de management al diabetului zaharat țintele de tratament sunt fixate la $\leq 6,0$ mmol (108 mg/dl) pentru glucoza a jeun plasmatică (media a mai multor măsurători) și de mai puțin de 6,5% pentru hemoglobina glicozilată^{168,781}. Datorită efectului cunoscut al diureticelor tiazidice și al beta-blocantelor asupra metabolismului glucozei, utilizarea acestor agenți antihipertensivi la pacienții cu toleranță alterată la glucoză poate necesita o terapie antidiabetică instituită mai precoce și mai agresivă^{316,331}. Informații suplimentare despre efectele benefice cardiovasculare ale unui control glicemic riguros vor fi disponibile după încheierea a două studii mari pe pacienți cu diabet zaharat tip 2, ACCORD (www.accordtrial.org) și ADVANCE⁷⁸² care de asemenea evaluează efectele protective adiționale ale unui control riguros al tensiunii arteriale.

9. SCREENINGUL ȘI TRATAMENTUL FORMELOR SECUNDARE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

O cauză specifică a creșterii tensiunii arteriale poate fi identificată într-o proporție mică de pacienți adulți cu hipertensiune. Un screening simplu al formelor secundare de hipertensiune cuprinde istoricul pacientului, examenul fizic și investigațiile paraclinice de rutină. Mai mult, o formă secundară de hipertensiune este sugerată de o creștere marcată a tensiunii arteriale, debut brusc

sau agravare a hipertensiunii și de un răspuns redus al tensiunii arteriale la medicație. În aceste cazuri, se impun măsuri diagnostice specifice așa cum este menționat mai jos.

9.1 Boala renală parenchimotoasă

Boala renală parenchimotoasă este cea mai frecventă cauză de hipertensiune secundară. Descoperirea la examenul fizic a unor mase bilaterale în abdomenul superior este concordantă cu boala polichistică renală, fiind necesară în acest caz examinare ecografică. Ecografia renală a înlocuit aproape complet urografia intravenoasă pentru explorarea anatomică a rinichilor. În timp ce urografia intravenoasă presupune utilizarea unor substanțe de contrast potențial nefrotoxice, ecografia este o metodă neinvazivă și furnizează toate informațiile anatomice necesare legate de dimensiunile și forma rinichilor, grosimea corticalei renale, obstrucții la nivelul tractului urinar și prezența unor mase renale⁷⁸³. Testele funcționale de screening ale bolii renale parenchimotoase sunt reprezentate de evaluarea prezenței proteinelor, eritrocitelor și leucocitelor în urină și de detectarea nivelului creatininei serice^{784,785}. Aceste teste ar trebui efectuate la toți pacienții cu hipertensiune (vezi Secțiunea 3.4). Boala renală parenchimotoasă poate fi exclusă dacă la determinări repetate analizele urinare și concentrația creatininei serice sunt normale. Prezența eritrocitelor și leucocitelor ar trebui confirmată prin analiza microscopică a urinei. Dacă testele de screening pentru hipertensiune renală parenchimotoasă sunt pozitive, se impune o evaluare detaliată pentru boală renală.

9.2 Hipertensiunea renovasculară

Hipertensiunea renovasculară este a doua cauză ca frecvență de hipertensiune secundară, prevalența sa fiind de aproximativ 2% dintre pacienții adulți cu tensiune arterială crescută evaluați în centrele specializate⁷⁸⁶. Cauza hipertensiunii renovasculare este reprezentată de existența a uneia sau a mai multor stenoze la nivelul arterelor extra-renale. La populația vârstnică aceste stenoze sunt în special de natură aterosclerotică. Displazia fibromusculară reprezintă 25% din totalul cazurilor și este forma cea mai frecventă la adulții tineri. Hipertensiunea cu debut sau agravare bruscă precum și valori crescute ale tensiunii arteriale ce sunt din ce în ce mai greu de tratat sugerează prezența acestei afecțiuni. Semne de stenoze ale arterelor renale sunt reprezentate de sufluri abdominale cu lateralizare, hipokaliemie și un declin progresiv a funcției renale. Totuși, aceste semne nu sunt prezente la mulți pacienți cu hipertensiune renovasculară. O metodă de screening ar putea fi

determinarea diametrului longitudinal al rinichiului cu ajutorul ecografiei. Totuși, o diferență mai mare de 1,5 cm în diametru între cei doi rinichi, care este considerată diagnostică pentru stenoza de arteră renală, este întâlnită doar la 60-70% dintre pacienții cu hipertensiune renovasculară⁷⁸⁷. Ecografia Doppler color poate adesea să detecteze stenoze la nivelul arterelor renale, în special atunci când sunt localizate în apropiere de originea acestora⁷⁸⁸. În plus, permite determinarea indicelui de rezistență ce poate avea o valoare predictivă pentru rezultatul angioplastiei și stentării. Există dovezi care susțin că angiografia tridimensională cu rezonanța magnetică efectuată în apnee și îmbunătățită cu gadolinium este procedura diagnostică de elecție în hipertensiunea renovasculară⁷⁸⁹. O altă procedură imagistică cu o sensibilitate asemănătoare este tomografia computerizată spirală care necesită totuși utilizarea substanței de contrast și a unor doze relativ mari de radiații X. Odată ce se ridică suspiciunea existenței stenozelor la nivelul arterelor renale, angiografia intra-arterială digitală cu substrație ar trebui efectuată pentru confirmare. Procedura invazivă reprezintă în continuare standardul de aur în diagnosticul stenozei de arteră renală. Determinarea nivelului reninei în sângele venos renal presupune multiple cateterizări, iar nivelul crescut de complexitate și invazivitate nu este compensat de un nivel acceptabil de sensibilitate și specificitate. Astfel, această metodă nu poate fi recomandată ca procedură de screening.

Tratamentul pacienților cu hipertensiune renovasculară este o problemă controversată datorită existenței unui număr limitat de trialuri efectuate pe un număr mare de pacienți și pe o perioadă lungă care să compare diferite atitudini terapeutice, și de asemenea datorită dificultății prezicerii răspunsului individual al tensiunii arteriale la diferite proceduri de revascularizare renală⁷⁸⁶. Totuși, datele existente justifică următoarele recomandări: 1) hipertensiunea refractară (de ex. tensiune arterială ridicată în ciuda administrării a cel puțin trei medicamente antihipertensive, incluzând un diuretic la doza adecvată) precum și o deteriorare progresivă a funcției renale reprezintă indicații pentru revascularizare; 2) deși există o divergență de opinii, revascularizarea chirurgicală este efectuată din ce în ce mai rar fiind progresiv înlocuită de angioplastie⁷⁹⁰; 3) angioplastia singură este tratamentul de elecție în displazia fibromusculară unde este urmată de o rată crescută de succes caracterizată prin persistența unor valori normale ale tensiunii arteriale sau un răspuns mai bun al tensiunii arteriale la terapia medicamen-

toasă^{787,791}. Rata de succes este mai redusă în boala aterosclerotică, aceasta prezentând o incidență mai mare a restenozării⁷⁹¹, restenozare ce poate fi redusă prin utilizarea stenturilor, astfel că majoritatea intervențiilor de angioplastie în stenozele renale de natură aterosclerotică asociază și implantarea de stenturi; 4) tratamentul medicamentos a fost comparat cu angioplastia într-un număr de trialuri⁷⁹²⁻⁷⁹⁴, meta-analiza acestora arătând un avantaj modest dar semnificativ al angioplastiei. Totuși, rezultatul acestei proceduri depinde într-o mare măsură de îndemnarea și experiența medicului, tratamentul medicamentos având o importanță maximală la pacienții cu boală renovasculară aterosclerotică. Acesta ar trebui preferat atunci când funcția renală este conservată, se poate realiza controlul valorilor tensiunii arteriale, stenoza renală nu este strânsă și există un istoric îndelungat de hipertensiune (de ex.: >10 ani). Datorită riscului crescut de progresie a leziunilor aterosclerotice, tratamentul acestora presupune modificări importante ale stilului de viață, doze reduse de aspirină, statină și administrarea de multiple medicamente antihipertensive. De utilizat sunt un diuretic tiazidic la doza optimă și un antagonist de calciu cu posibilitatea adăugării unui blocant al sistemului renină-angiotensină, cu excepția cazului în care există stenoze bilaterale de artere renale. Acest tratament reduce valorile tensiunii arteriale la majoritatea pacienților cu hipertensiune renovasculară. Principalul risc este reprezentat de o deteriorare acută a funcției renale și creșterea nivelului creatininei serice datorată reducerii marcate a presiunii de perfuziei distale de leziunea stenotică. Acest lucru se întâmplă mai frecvent atunci când este utilizat un blocant al sistemului renină-angiotensină, dar de obicei creșterea nivelului creatininei serice este reversibilă la retragerea medicamentului.

9.3 Feocromocitomul

Feocromocitomul este o cauză foarte rară de hipertensiune secundară (0,2-0,4% din toate cazurile de hipertensiune arterială), având o incidență anuală estimată de 2-8 la un milion de locuitori⁷⁹⁶. Este o afecțiune ce poate fi moștenită sau dobândită. Hipertensiunea arterială apare la aproximativ 70% dintre pacienții cu feocromocitom, având un caracter stabil sau paroxistic (prezentare cu simptome precum cefalee, transpirație, palpitații și paloare) în proporții aproximativ egale. Diagnosticul se bazează pe evidențierea unor nivele crescute plasmatice sau urinare de catecolamine sau metaboliți ai acestora. Acesta poate fi susținut de teste farmacologice care ar trebui să precedă efectuarea unor

proceduri imagistice funcționale în scopul localizării tumorii. Testul cu sensibilitatea cea mai mare (97-98%) este reprezentat de măsurarea metanefrinelor plasmatiche libere și a metanefrinelor fracționate urinare. Totuși, deoarece determinarea metanefrinelor plasmatiche libere nu este efectuată de rutină, testul diagnostic de elecție rămâne determinarea metanefrinelor urinare fracționate și a catecolaminelor urinare⁷⁹⁷. Valori foarte mari ale acestora fac inutile testări adiționale⁷⁹⁸. Pe de altă parte, atunci când valorile plasmatiche sau urinare sunt doar ușor crescute în ciuda existenței unei suspiciuni clinice puternice de feocromocitom, teste de stimulare sau supresie cu glucagon și respectiv clonidină pot fi efectuate, deși în cazul existenței unor rezultate la limită a testelor biochimice (și având în vedere specificitatea limitată a răspunsului la teste farmacologice) numeroși clinicieni preferă să continue explorările direct cu teste imagistice⁷⁹⁹. Testul cu glucagon trebuie efectuat după ce pacientul a fost tratat eficient cu un antagonist de receptori α -adrenergici pentru a se preveni o creștere marcată a tensiunii arteriale după injectarea hormonului. Testul de supresie la clonidină este considerat negativ atunci când există o reducere marcată a catecolaminelor plasmatiche⁸⁰⁰.

După stabilirea diagnosticului de feocromocitom este obligatorie localizarea tumorii⁸⁰¹. 95% sunt localizate la nivelul sau în apropierea glandelor suprarenale și, deoarece sunt tumori de mari dimensiuni, pot fi uneori detectate ecografic. Totuși, cea mai mare sensibilitate (98-100%) o are TC și în special imagistica cu rezonanță magnetică (IRM), care, totuși, are o specificitate redusă (50%). Pentru localizarea feocromocitoamelor extrasuprarenaliene și a metastazelor determinate de cele 10% dintre feocromocitoame ce sunt maligne sau pentru analiza funcțională a feocromocitoamelor descoperite de TC sau IRM se poate asocia TC-ului sau IRM-ului o scanare izotopică utilizând meta-iodobenzilguanidină. Există câteva afecțiuni familiale ce asociază o incidență crescută a feocromocitoamelor: neoplazia endocrină multiplă tip 2 (NEM2), boala von Hippel-Lindau (VHL) și neurofibromatoza tip 1. Paraganglioamele familiale se asociază de asemenea cu feocromocitomul. Astfel, este recomandabilă efectuarea de teste genetice pacienților și membrilor familiilor acestora, mai ales în cazul feocromocitoamelor asociate cu sindroame ereditare. Până la acest moment, au fost descrise mutații pe linie germinală la nivelul a cinci gene ce determină afecțiuni familiale asociate cu feocromocitomul⁸⁰². Tratamentul complet al acestei afecțiuni presupune excizia tumorii. Înaintea efectuării acestei proceduri pacientul trebuie

pregătit corespunzător. Aceasta presupune administrarea unui blocant de receptori α -adrenergici și, după un tratament adecvat cu acest preparat, un blocant de receptori β -adrenergici poate fi introdus. Ulterior, și doar după corectarea adecvată a pierderilor lichidiene, excizia chirurgicală, care la ora actuală este adesea efectuată laparoscopic, poate fi realizată. Corecția lichidiană adecvată este necesară deoarece expunerea prelungită la feocromocitom determină natriureză și vasoconstricție cu depleție marcată de volum.

9.4 Aldosteronismul primar

Aldosteronismul primar a devenit în ultimii ani un subiect major de controversă în ceea ce privește managementul hipertensiunii arteriale. Aceasta se datorează unei variații de 1% până la 11% a prevalenței acestei afecțiuni în studii ce cuprind pacienți neselectați cu hipertensiune arterială primară^{803,804}. Ca test de screening, determinarea potasiului seric are o valoare importantă, însă un număr redus de pacienți vor avea hipopotasemie în stadiile inițiale ale bolii^{805,806}. La 30% dintre pacienții cu aldosteronism primar, cauza este reprezentată de adenoame suprarenale care sunt mai frecvente la femei și mai rare la copii. Șaptezeci la sută din cazuri sunt determinate de hiperplazia suprarenală și există cazuri rare de carcinom suprarenal și aldosteronism sensibil la glucocorticoizi, o afecțiune transmisă autozomal dominant⁸⁰⁶. Tensiunea arterială a pacienților se caracterizează prin valori moderat sau marcat crescute, rezistente la tratament. Hipertensiunea arterială sensibilă la glucocorticoizi debutează la vârste tinere, de obicei în copilărie. Aldosteronismul primar se asociază cu feocromocitomul, hiperparatiroidismul și acromegalia. S-a sugerat⁸⁰⁷ că doar pacienții cu hipopotasemie neprovocată sau hipertensiune cu adevărat rezistentă să fie evaluați pentru aldosteronism primar. Afecțiunea trebuie suspionată la pacienții cu hipopotasemie neprovocată și la cei cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament. Boala poate fi confirmată prin testul de supresie la fludrocortizon (absența reducerii sub valoarea prag a nivelului aldosteronului plasmatic după 4 zile de administrare a hormonului) și prin măsurarea nivelurilor de aldosteron și renină în condiții standardizate⁸⁰⁸. În ultimii ani există o tendință de evaluare a raportului aldosteron/renină⁸⁰⁹. Totuși, nivelul aldosteronului poate fi ridicat și cel al reninei redus la pacienții vârstnici sau la pacienții de culoare. De asemenea, un raport crescut aldosteron/renină se întâlnește la pacienții cu boală renală cronică, unde nivelul crescut al potasiului stimulează eliberarea de aldosteron, precum și în cazul unor mutații genetice

rare ce determină niveluri crescute de aldosteron. Într-o meta-analiză efectuată pe 19 studii ce au inclus 10.396 de pacienți, a existat o mare variație a raportului aldosteron/renină. Un raport ridicat a fost observat la 5,5 până la 39% dintre pacienți, dar adenoame au fost diagnosticate la 0 până la 6,5% dintre pacienți⁸¹⁰. Astfel, utilitatea acestei determinări este controversată. Vizualizarea glandelor suprarenale este efectuată acum prin examnare CT, rezonanță magnetică sau tehnici izotopice ce folosesc colesterol marcat radioactiv. Totuși, adenoamele descoperite de CT sau rezonanță magnetică se pot dovedi a fi datorate hiperplaziei. Rezultatele fals pozitive sunt probabil relativ frecvente, deoarece hiperplazia nodulară a zonei glomeruloasă este raportată chiar și în prezența adenoamelor funcționale, și adenoamele detectate pot fi nefuncționale⁸¹¹. Aceasta înseamnă că, dacă se utilizează tehnici imagistice, ele trebuie suplimentate cu recoltarea de probe din sângele venos suprarenal. Există date care sugerează că în lipsa asocierii acestei metode diagnostice, 25% dintre pacienți ar fi supuși unei adrenalectomii inutile⁸¹². Tehnica chirurgicală pentru excizia unui adenom suspectat este adrenalectomia laparoscopică. Seriile de pacienți supuși intervenției nu raportează nici un deces și morbiditate minimă, cu spitalizare medie post-operatorie de 2,6 zile. Anterior intervenției chirurgicale sau în cazul hiperplaziei renale este recomandat tratamentul cu un antagonist de aldosteron precum spironolactona. Administrarea acesteia ar putea fi asociată cu efecte secundare, precum ginecomastia, care i-ar putea reduce utilitatea. În acest caz poate fi luată în discuție și epleronona, deși la dozele recomandate efectul este inferior celui al spironolactonei⁸¹³.

9.5 Sindromul Cushing

Sindromul Cushing afectează <0,1% din populația generală⁸¹⁴. Hipertensiunea este foarte frecventă și este raportată la circa 80% din acești pacienți, cu o prevalență de 50% la copii și adolescenți. De obicei, sindromul este sugerat de aspectul tipic al pacientului. Determinarea excreției urinare de cortizol pe 24 de ore este cea mai practică și sigură metodă de diagnostic, iar o valoare depășind 110 mmol (40 μg) este foarte sugestivă pentru sindromul Cushing. Diagnosticul este confirmat de testul de supresie cu doze mici de dexametazonă efectuat pe o perioadă de 2 zile (0,5 mg la fiecare 6 ore, 8 doze în total) sau testul nocturn de supresie la dexametazonă (1 mg la ora 23.00). În testul de 2 zile, o excreție a cortizolului urinar mai mare de 27 mmol (10 μg) pe zi, în ziua a doua indică diagnosticul de sindrom Cushing. Același lucru este valabil dacă valoarea corti-

zolului plasmatic este mai mare de 140 mmol/l (5 μg/dl) măsurată la ora 8.00 în testul de supresie nocturnă. Un rezultat normal exclude diagnosticul de sindrom Cushing. Recent a fost propusă ca o metodă mai simplă de diagnostic determinarea cortizolului seric sau salivar la mijlocul sau târziu în noapte⁸¹⁵. Teste suplimentare sunt necesare pentru diferențierea diferitelor forme ale sindromului.

9.6 Apneea obstructivă în somn

Apneea obstructivă în somn (AOS) se caracterizează prin episoade recurente de oprire respiratorie determinate de colapsul inspirator al căilor aeriene superioare apărut în timpul somnului, cu o reducere consecutivă a saturației în oxigen⁸¹⁶. Este important a se lua în considerare apneea în somn la pacienții obezi, în special la cei cu hipertensiune arterială rezistentă la scheme terapeutice convenționale⁷³⁶⁻⁷³⁹. Mai mult, pacienții hipertensivi, care sunt clasificați drept „non-dipper” în urma măsurătorilor efectuate în ambulator ar trebui investigați pentru apnee obstructivă în somn. Printre semnele și simptomele afecțiunii se pot enumera: somnolență diurnă, reducerea capacității de concentrare, somn obositor și agitat, episoade de sufocare în timpul somnului, perioade de apnee observate de alte persoane, nicturie, modificări de personalitate și iritabilitate, scăderea libidoului și creșterea riscului de accidente rutiere. Atunci când este suspectată ar trebui utilizat unul din chestionarele validate: Scala de somnolență Epworth sau Chestionarul Berlin. Polisomnografia rămâne „standardul de aur” în evaluarea tulburărilor respiratorii legate de somn. Indexul apnee/hipopnee (de ex. numărul de episoade de apnee și de hipopnee pe oră) este utilizat ca un index al prezenței și severității sindromului. Un index apnee-hipopnee de 5 până la 15 indică apnee ușoară; 15 până la 30, o apnee moderată; iar peste 30 apnee severă. Apneea obstructivă în somn netratată ar putea avea efecte directe și dăunătoare asupra structurii și funcției cardiovasculare prin câteva mecanisme, incluzând activare simpatică, stress oxidativ, inflamație și disfuncție endotelială⁷³⁸. Sindromul contribuie la valorile crescute ale tensiunii arteriale la un număr mare de pacienți hipertensivi^{817,818}, efectul presor fiind posibil determinat de un deficit al reglajului reflex cardiovascular și de disfuncția endotelială⁸¹⁹. Pierderea ponderală la pacienții obezi ameliorează sindromul, un efect benefic avându-l și aparatele de respirat cu presiune pozitivă.

9.7 Coarctația de aortă

Coarctația de aortă este o formă rară de hipertensiune la copii și adulții tineri. Diagnosticul este adesea evident

după efectuarea examenului fizic. Un suflu mezosistolic, ce poate deveni continuu odată cu trecerea timpului, este ascultat la nivelul toracelui anterior și de asemenea la nivelul toracelui posterior. Pulsul la nivel femural este absent sau întârziat raportat la pulsul radial. Hipertensiunea este înregistrată la nivelul membrelor superioare concomitent cu o presiune scăzută sau absentă la nivelul membrelor inferioare. După corecție sau stentare, în special la adulți hipertensiunea poate persista datorită efectelor hemodinamice și vasculare, și numeroși pacienți necesită continuarea terapiei anti-hipertensive.

9.8 Hipertensiunea indusă de medicamente

Printre substanțele sau medicamentele care pot produce hipertensiune arterială se pot enumera: licorice, contraceptive orale, steroizi, antiinflamatoare nesteroidiene, cocaină și amfetamine, eritropoetină, ciclosporină, tacrolimus. În momentul efectuării anamnezei, pacientul ar trebui chestionat în ceea ce privește medicamentele pe care și le administrează iar utilizarea medicamentelor care pot duce la creșterea tensiunii arteriale trebuie atent monitorizată.

10. MONITORIZAREA (CASETA 22)

Pe parcursul perioadei de titrare a medicamentelor, pacienții ar trebui evaluați frecvent (de ex. la fiecare 2-4 săptămâni) pentru a se ajusta regimul de tratament ales (creșterea dozei de medicament, asocierea altor medicamente, reducerea sau oprirea medicamentelor) în funcție de nivelul tensiunii arteriale obținut sau de apariția a efectelor secundare. În această fază instruirea pacientului pentru măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu poate ajuta la titrarea medicamentelor și atingerea țintelor terapeutice. Odată ce țintele terapeutice au fost atinse, inclusiv atingerea valorilor țintă ale tensiunii arteriale și controlul tuturor factorilor de risc corectabili, frecvența controalelor medicale poate fi redusă considerabil. Pacienții cu risc cardiovascular redus și hipertensiune arterială ușoară necesită controale la fiecare 6 luni, în timp ce pacienții cu valori inițiale mai ridicate ale tensiunii arteriale sau care prezintă risc cardiovascular înalt sau foarte înalt necesită controale mai frecvente. Controale mai frecvente sunt necesare și în cazul pacienților cu tratament nefarmacologic deoarece: 1) complianța este redusă^{500,854}, 2) răspunsul tensiunii arteriale este variabil⁸²⁰, și 3) tratamentul necesită susținere, iar, în cazul de eșec, trecerea la momentul oportun la terapia medicamentoasă.

Măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu poate permite creșterea intervalului dintre controale și simpli-

Casea 22. Monitorizarea pacientului

- Titrarea tratamentului până la controlul TA presupune evaluări frecvente pentru ajustări în timp real ale tratamentului în funcție de valorile TA și de apariția efectelor secundare.
- Odată ce TA țintă a fost atinsă, frecvența controalelor medicale poate fi redusă considerabil. Totuși nu este recomandabilă o prelungire exagerată a intervalului dintre controale deoarece afectează relația medic-pacient care este crucială pentru complianța pacientului.
- Pacienții cu risc redus sau cu hipertensiune grad 1 pot fi evaluați la fiecare 6 luni și măsurători regulate ale TA la domiciliu pot prelungi acest interval. Controalele ar trebui să fie mai frecvente la pacienții cu risc crescut sau foarte crescut. Același lucru este valabil pentru pacienții aflați doar sub tratament non-farmacologic datorită unui răspuns antihipertensiv variabil și a complianței reduse la acest tip de intervenție.
- Vizitele periodice au ca scop menținerea controlului asupra tuturor factorilor de risc reversibili precum și evaluarea statusului leziunilor de organ. Deoarece modificările induse de tratament în ceea ce privește masa ventriculului stâng și grosimea peretelui arterelor carotide sunt lente, nu există motive ca evaluarea acestor structuri să fie făcută la intervale mai mici de 1 an.
- Tratamentul hipertensiunii ar trebui continuat pe toată durata vieții deoarece la pacienții corect diagnosticați, întreruperea tratamentului determină de obicei revenirea tensiunii arteriale la valori crescute. Dacă principiile terapiei non-farmacologice au fost implementate cu succes, se poate tenta, cu o atenție deosebită, o reducere a tratamentului la pacienții cu risc redus după un control prelungit al TA.

ficarea programului de vizite se poate face prin tehnologii noi precum teletransmisia tensiunii arteriale măsurată la domiciliu la cabinetul medicului, care s-a dovedit că îmbunătățește aderența pacientului la tratament⁸²¹. Totuși, în general, nu este indicată o prelungire exagerată a intervalului dintre controale, deoarece tratamentul depinde în mod crucial de o relație bună medic-pacient ce poate fi menținută prin vizite frecvente la medic. Dacă țintele de tensiune arterială nu sunt atinse în 6 luni sau dacă nu poate fi menținut un control anterior bun al

tensiunii arteriale trebuie luată în considerare îndrumarea pacientului către o clinică sau un specialist în hipertensiune. Urmărirea pacienților hipertensivi, deși este recunoscut că presupune numeroase dificultăți, are avantajul evaluării periodice a leziunilor de organ deoarece regresia acestora sau lipsa de progresie are implicații prognostice favorabile (vezi Capitolul 4.5). Nu poate fi recomandat un anume program de vizite, dar este util de reținut că modificările induse de tratament în excreția urinară a proteinelor este de așteptat a se produce în câteva săptămâni⁴⁷³, în timp ce modificările hipertrofiei ventriculare stângi nu sunt de obicei evidente înainte de un an cu alte câteva modificări după aceea³⁵⁷. Întreruperea tratamentului de către pacienții care fuseseră corect diagnosticați cu hipertensiune arterială este de obicei urmată mai devreme sau mai târziu, de revenirea tensiunii arteriale la valorile crescute de dinainte de tratament. Cu toate acestea, după un control prelungit al valorilor tensiunii arteriale se poate tenta, în special la pacienții complianți la modificările stilului de viață, o reducere progresivă a dozelor sau numărului de medicamente utilizate. Acest lucru poate fi făcut deoarece controlul tensiunii arteriale poate avea efect reversibil, cel puțin parțial, asupra modificărilor anatomice vasculare (de ex. remodelarea arteriolară) ce sunt implicate prin modificări structurale în menținerea valorilor crescute ale tensiunii arteriale⁴⁷⁶. Totuși, încercările de „reducere“ a tratamentului ar trebui făcute cu prudență șiacompaniate de supervizarea continuă a valorilor tensiunii arteriale, de preferat împreună cu monitorizarea la domiciliu.

11. IMPLEMENTAREA GHIDULUI

Ștergerea discrepanțelor dintre recomandările experților și controlul redus al tensiunii arteriale în practica medicală.

În ciuda dovezilor covârșitoare care arată că hipertensiunea este un factor major de risc cardiovascular și că strategiile de reducere a tensiunii arteriale reduc marcat acest risc, studiile efectuate pe diverse continente, precum și cele efectuate în anumite țări europene⁸²², arată clar 1) o proporție notabilă de pacienți hipertensivi nu sunt conștienți de afecțiunea pe care o au, sau dacă sunt conștienți nu urmează tratament^{605,823} și 2) țintele de tensiune arterială sunt atinse rareori, indiferent dacă tratamentul este prescris și pacienții sunt urmăriți de specialiști sau medici de familie^{824,825}. Controlul tensiunii arteriale sistolice este în mod particular atins rar, iar valorile mai reduse (<130 mmHg) recomandate pacienților diabetici sau celor cu risc foarte crescut sunt

Caseta 23. Îmbunătățirea complianței la tratament

- Informarea pacientului asupra riscului hipertensiunii și beneficiilor tratamentului eficient.
- Oferirea unor instrucțiuni verbale și scrise expli-cite legate de tratament.
- Adaptarea regimului de tratament în funcție de stilul de viață și necesitățile pacientului.
- Simplificarea tratamentului prin reducerea, acolo unde este posibil, a numărului de medicamente zil-nice.
- Implicarea partenerului de viață sau a familiei în planurile de informare legate de boală și trata-ment.
- Utilizarea măsurării la domiciliu de către pacient a TA precum și a altor strategii comportamentale precum mementourile.
- Acordarea unei atenții deosebite reacțiilor adverse (chiar dacă sunt subtile) și dacă este necesar efectuarea unor schimbări în ceea ce privește dozele sau medicamentele utilizate.
- Dialogarea cu pacientul în ceea ce privește aderența la tratament și problemele acestuia.
- Oferirea unui suport de încredere și a unor prețuri ce pot fi acoperite de pacient.

aproape în mod excepțional atinse⁸²⁵. Astfel se explică de ce hipertensiunea rămâne principala cauză de deces și morbiditate cardiovasculară atât în întreaga lume cât și în țările industrializate. Este de asemenea accentuată ideea aplicării metodelor de diagnostic a hipertensiunii unei mase mai mari populaționale precum și nevoia de a „acapara“ un număr substanțial mai mare de pacienți în scheme terapeutice eficiente (CASETA 23).

Scopul prezentului ghid este de a facilita atingerea acestor ținte. Totuși, simpla redactare a unor ghiduri nu este suficientă pentru rezolvarea problemei expuse mai sus. Trebuie să existe un proces continuu de implemen-tare care să implice educație și audit. Implementarea cu succes a ghidului presupune un efort concentrat al profesioniștilor din domeniul medical pentru valo-rificare întregului potențial. În ceea ce privește țările europene, atitudinea față de hipertensiunea arterială poate să difere. În anumite țări prevenția bolilor cardio-vasculare, inclusiv detecția și controlul hipertensiunii arteriale revine în sarcina centrelor primare de îngrijire medicală coordonate de medicii generaliști precum și a asistentelor medicale pregătite în acest domeniu

și a altor specialiști în domeniul sanitar. În alte țări medicii specialiști și medicii din spital joacă un rol mai important. De aceea, ghidul elaborat de un comitet de experți internaționali ar trebui adaptat la nivel național, în funcție de specificul cultural local, condițiile socio-economice și organizarea sistemului sanitar.

Acceptare pe scară largă a ghidului prezent de către societățile și ligile naționale de hipertensiune este o condiție pentru promovarea implementării managementului în practica medicală și îmbunătățirea rezultatelor. În acest context, prezentul ghid a fost realizat în strânsă colaborare cu al patrulea *Joint Task Force* a Societății Europene și alte Societăți de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare⁷¹. Astfel, recomandările acestora sunt concordante cu recomandările ce vor apare în ghidul celui de-al patrulea *Joint Task Force* care va fi de asemenea publicat în 2007. Important este și faptul că Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH) și Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) fac parte din platforma Societăților interesate în implementarea prevenției bolilor cardiovasculare în practica medicală în Joint Prevention Committee. Alți parteneri în platformă sunt: Societatea Europeană de Ateroscleroză, Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului, Federația Internațională a Diabetului-Europa, WONCA-Europa (Societatea Europeană de Medicină Generală/ Medicină de Familie), Rețeaua Europeană a Inimii (*European Heart Network*) și Societatea Internațională de Medicină Comportamentală. Acest parteneriat este foarte important deoarece este mai probabil ca medicii generaliști să accepte și să folosească acest ghid atunci când în crearea lui au fost implicate și persoane cunoscute lor.

Implementarea reușită a acestui ghid presupune cunoașterea barierelor existente între recomandări și practică. Prima barieră este reprezentată de cunoașterea și acceptarea ghidului de către medicii. Cunoașterea ghidului este îngreunată de numărul mare de ghiduri pe care medicii le primesc și de duplicarea lor de către prea multe societăți științifice, organizații locale și agenții sanitare. Confuziile apar chiar în contextul unor mici diferențe între recomandări, iar asupra unor ghiduri planează suspiciuni în ceea ce privește imparțialitatea experților sau legate de influențe extrinseci precum cele din industria farmaceutică și din domeniul sanitar privat și public. Mai mult, doctorii sunt conștienți de faptul că tratează indivizi, adesea diferiți unul de celălalt, în timp ce ghidurile, în mod necesar, analizează afecțiunile medicale la modul general. Acest aspect a fost luat în considerare la redactarea ghidului ESH-

ESC din 2003³, iar decizia de a îi conferi un caracter mai mult informativ și mai puțin normativ a contribuit la acceptarea largă de care s-a bucurat. Aceleași direcții au fost urmate și în redactarea actualului ghid.

Barierile în ceea ce privește implementarea se referă nu numai la medicii ci și la pacienți. Aderența la un program ce presupune schimbări în stilul de viață și complianța pe termen lung la administrarea a numeroase medicamente ridică numeroase probleme. Schimbările în stilul de viață sunt mai degrabă prezentate cu un ton moralizator decât ca o abordare ce trebuie implementată și ca o alternativă ieftină la costul terapiei medicamentoase în condițiile în care ar fi necesară o abordare costisitoare din partea unor specialiști în medicină comportamentală.

Pe lângă medicii și pacienți, și sistemul medical poate reprezenta o barieră. Într-adevăr, furnizorii de servicii sanitare consideră câteodată în mod greșit că managementul hipertensiunii poate fi realizat în consultații de câteva minute, rambursând medicii în consecință. Adesea aceștia privesc ghidurile drept un instrument de reducere a costurilor și a limita plățile pentru afecțiuni cu risc crescut definite prin praguri arbitrare. De aceea cei care stabilesc politicile sanitare și toți cei răspunzători de organizarea sistemului medical ar trebui să se implice în dezvoltarea unor programe de prevenție cuprinzătoare.

Comitetul este conștient de faptul că redactarea pe cont propriu a acestui ghid probabil nu va schimba situația, dar poate ajuta ca parte a unei cuprinzătoare strategii medicale preventive bazată de dovezi servind drept:

- un consens între toți partenerii implicați în diagnosticul și controlul hipertensiunii arteriale,
- o bază de educație și instruire,
- un șablon pentru ghidurile societăților naționale care pot adopta și/sau adapta acest ghid în concordanță cu politicile medicale naționale și cu resursele disponibile,
- un punct de referință bazat pe dovezi științifice pentru identificarea celor mai adecvate mijloace pentru controlul hipertensiunii,
- o bază bună pentru atingerea unor scopuri economico-sanitare.

APPENDIX

MEMBRII TASK FORCE

Giuseppe Mancia, Co-Chairperson^a, Guy De Backer Co-Chairperson^b, Anna Dominiczak^c, Renata Cifkova^d, Robert Fagard^e, Giuseppe Germano^f, Guido Grassi^g,

Anthony M. Heagerty^h, Sverre E. Kjeldsenⁱ, Stephane Laurent^j, Krzysztof Narkiewicz^k, Luis Ruilope^l, Andrzej Rynkiewicz^m, Roland E. Schmiederⁿ, Harry A.J. Struijker Boudier^o, Alberto Zanchetti^p

^aUniversitatea Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milano, Italia; ^bDepartamentul de Sănătate Publică, Spitalul Universitar, Ghent, Belgia; ^cUniversitatea Glasgow, Glasgow, Marea Britanie; ^dInstitutul de Medicină Experimentală Clinică, Praga, Republica Cehă; ^eUniversitatea Catolică, Leuven, Belgia; ^fUniversitatea La Sapienza, Policlinica Umberto 1, Roma, Italia; ^gUniversitatea Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milano, Italia; ^hUniversitatea Manchester, Manchester, Marea Britanie; ⁱSpitalul Universitar Ullevaal, Oslo, Norvegia; ^jDepartamentul de Farma-

ciologie, Spitalul European Georges Pompidou, Paris, Franța; ^kDepartamentul de Hipertensiune și Diabetologie, Universitatea de Medicină Gdansk, Gdansk, Polonia; ^lSpitalul 12 Octombrie, Madrid, Spania; ^mDepartamentul de Cardiologie, Universitatea de Medicină Gdansk, Gdansk, Polonia; ⁿMedizinische Klinik, Universitatea Erlangen Nuernberg, Erlangen, Germania; ^oDepartamentul de Farmacologie, Universitatea Limburg Maastricht, Maastricht, Olanda; ^pUniversitatea Milano, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia.

CHEIA BIBLIOGRAFIEI

CT: trial controlat; GL: opinia ghidurilor/expertiilor; MA: meta-analiză; OS: studiu observațional; RT: trial randomizat; RV: review.



†Ghidul de Management al Hipertensiunii Arteriale este acreditat de către Board-ul European de Acreditare în Cardiologie (EBAC) cu 2 ore de credite externe CME. Fiecare participant trebuie să reclame doar acele ore de credit care au fost folosite efectiv pentru activitate educațională. EBAC lucrează în conformitate cu standardele de calitate ale Consiliului European de Acreditare pentru Educație Medicală Continuă (EACCME), care este o instituție a Uniunii Europene a Specialiștilor Medicali (UEMS). În conformitate cu ghidurile EBAC/EACCME, toți autorii participanți în acest program și-au dezvăluit potențialele conflicte de interese care ar putea interfera cu articolul. Comitetul de Organizare este răspunzător să se asigure că toate potențialele conflicte de interese relevante sunt declarate participanților anterior activităților CME.

BIBLIOGRAFIE

- Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993; 11:905-918. GL.
- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-183. GL.
- Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053. GL.
- Top 10 papers published. *The Scientist* 2005;19:26. OS.
- ESH/ESCHypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779-1786. GL.
- Simoons ML, van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand JP. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002;23:1148-1152. GL.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774. MA.
- Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255-261. GL.
- The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980; 140:1280-1285. GL.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure stroke 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.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913. MA.
- European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000 www.dphpc.ox.ac/UKbhfhpgrg. RV.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-1576. OS.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-1562. OS.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326:381-386. OS.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18. OS.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-223. OS.
- Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007;25:73-79. OS.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-2369. OS.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-1360. RV.
- Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 5):S29-S36. RV.
- Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a hi-

- gher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 673-680. OS.
23. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355: 865-872. MA.
24. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400. OS.
25. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415. OS.
26. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20: 145-151. MA.
27. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085-1089. MA.
28. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588-2605. GL.
29. Pickering G. The nature of essential hypertension. *J & A. Churchill Ltd, London* 1961; 1-151. RV.
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo L Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252. GL.
31. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010. OS.
32. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682-1686. OS.
33. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-1297. OS.
34. Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 571-575.
35. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(Suppl 1):S3-S10. OS.
36. Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37:1256-1261. OS.
37. Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1996;144:1058-1065. OS.
38. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-1724. OS.
39. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006; 24:837-843. OS.
40. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;45:1072-1077. OS.
41. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005;112:3384-3390. OS.
42. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors coronary heart disease total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med* 1986;15:254-273. OS.
43. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998;16:1407-1414. GL.
44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610. GL.
45. D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-187. OS.
46. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, DeBacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003. OS.
47. World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992. GL.
48. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971;27:37-42. RV.
49. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-2497. GL.
50. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114:2850-2870. RV.
51. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
52. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004;44:84-93.
53. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, Nieminen MS, Dahlöf B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18:453-459. OS.
54. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113: 664-670. OS.
55. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241. OS.
56. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166:529-

535. OS.
57. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350-2356. OS.
58. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198-202. OS.
59. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-927. OS.
60. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775-781. OS.
61. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16:895-899. MA.
62. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44-52. OS.
63. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic, ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313-2321. OS.
64. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113:1489-1494. OS.
65. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006;24:603-610. GL.
66. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945;129:585-588. OS.
67. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19:796-800. OS.
68. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997;30:1267-1273. OS.
69. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007;49:40-47. OS.
70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952. OS.
71. Fourth Joint Task Force of European, other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007; in preparation. GL.
72. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96-104. OS.
73. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998;16:1585-1592. OS.
74. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006;47:155-161. OS.
75. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-848. GL.
76. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001;322:531-536. GL.
77. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001;19: 1755-1763. OS.
78. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995;4:148-156. OS.
79. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007; 25:1087-1094. OS.
80. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997;15:1493-1502. OS.
81. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95:1464-1470. OS.
82. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22-29. OS.
83. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528-536. OS.
84. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001;19:1981-1989. OS.
85. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996;55:S81-S84. OS.
86. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996;1:251-254. OS.
87. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282: 539-546. OS.
88. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure

- recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003;348:2407-2415. OS.
89. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005;111:1777-1783. OS.
90. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:1663-1666. OS.
91. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005;46:156-161. OS.
92. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19:801-807. OS.
93. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005;45:499-504. OS.
94. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005;45:240-245. OS.
95. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006; 354:2368-2374. RV.
96. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31: 712-718. OS.
97. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992;10:385-391. OS.
98. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12:469-473. OS.
99. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7:597-601. OS.
100. Mancia G, Ombroni S, Parati G, Ravoglia A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995;8: 311-315. OS.
101. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994;12: 1035-1039. OS.
102. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2:397. RV.
103. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-2189. OS.
104. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801. OS.
105. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline, The Ohasama Study. *Hypertension* 2006;47:149-154. OS.
106. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006; 19:243-250. OS.
107. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992; 70:65-68. OS.
108. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:395-400. OS.
109. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-1322. OS.
110. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992-996. MA.
111. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978;1:795-797. OS.
112. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401-1406. OS.
113. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J. editor *Handbook of Physiology during Sleep*. New York: Academic Press; 1980. pp. 1-55. RV.
114. El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995;92:3201-3205. OS.
115. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004;109:2507-2510. OS.
116. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998;32:965-971. OS.
117. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002;89:27A-33A. RV.
118. Undar L, Turkyay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989;21:429-433. OS.
119. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133-1137. OS.
120. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102:1536-1541. OS.
121. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996;1:3-11. OS.
122. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Treviso F, Grassi G, Sega R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension* 2007; in press. OS.
123. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991;67:723-727. MA.
124. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995;13:1377-1390. OS.
125. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998;32: 255-259. OS.
126. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997;10:798-803. OS.
127. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-975. OS.

128. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997;10:58-67. OS.
129. Pickering T, James GD, Boddie C, Hrashfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-228. OS.
130. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998;31:1185-1189. OS.
131. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;2:695-698. OS.
132. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987;9:209-215. OS.
133. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846-853. OS.
134. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:508-515. OS.
135. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;98:1892-1897. OS.
136. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000;102:1139-1144. OS.
137. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-1349. OS.
138. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005;45:203-208. OS.
139. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001;104:1385-1392. OS.
140. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20:639-644. OS.
141. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297-1302. OS.
142. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;45:493-498. OS.
143. Mancia G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. In: Julius S, Bassett DR. (editors). *Handbook of Hypertension*. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension. Elsevier Sci Publ; 1987. pp. 104-122. RV.
144. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:533-553. GL.
145. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;99:1831-1836. OS.
146. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001;63:737-743. OS.
147. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994;7: 234-241. CT.
148. Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1991;5: 69-75. OS.
149. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20:337-339. OS.
150. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann Intern Med* 1992;116:203-210. OS.
151. Smith DHG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992;69:225-228. OS.
152. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am J Cardiol* 1995;75:53-57. OS.
153. Markovitz JH, Raczynski JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, Hardin JM, Johnson E. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1996;9: 915-923. OS.
154. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16:1215-1217. RV.
155. Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007;49:55-61. OS.
156. Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, Markovitz J, Arnett DK. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002;89:536-540. OS.
157. Rostrup M, Smith G, Bjornstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 1994;23(Suppl 1):1168-1171. OS.
158. Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, Arnett DK. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am J Cardiol* 2006;97:240-244. OS.
159. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996;28:31-36. OS.
160. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001;19:1343-1348. OS.
161. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998;38:1-9. OS.
162. O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In: Safar ME, O'Rourke MF (editors), *Arterial stiffness in hypertension*. Handbook of Hypertension. Elsevier; 2006. Vol 23:3-19. pp.
163. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17:118-123.
164. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827-1836.
165. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003;21:1299-1305.
166. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee, Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213-1225. RT.

167. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19:214-219. RT.
168. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thraainsdottir I. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136. GL.
169. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-1818. OS.
170. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasani RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-2639. OS.
171. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397. OS.
172. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-419. OS.
173. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22:1597-1604. OS.
174. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871-1878. RV.
175. Melander O. Genetic factors in hypertension-what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001;10:254-270. RV.
176. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:61-70. RV.
177. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104:545-556. RV.
178. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898-903. OS.
179. De Leeuw PW, Ruijlo LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:2459-2464. RT.
180. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169. GL.
181. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JB, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421-426. OS.
182. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901-906. OS.
183. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:617-624. OS.
184. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325-1333. OS.
185. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Prevention of Renal, Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106: 1777-1782. OS.
186. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43(Suppl. 1):S16-S33. RV.
187. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-1793. OS.
188. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566. OS.
189. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352. OS.
190. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(Suppl II): II56-II65. OS.
191. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437. OS.
192. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-269. OS.
193. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22. OS.
194. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307-1314. OS.
195. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292:2343-2349. OS.
196. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodanis Y. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:459-464. OS.
197. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-570. OS.

198. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-171. OS.
199. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, for the Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-262. OS.
200. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63:1391-1398. OS.
201. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458. OS.
202. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7: 79-108. GL.
203. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. Vol 18, pp. 184-223. RV.
204. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731-738. OS.
205. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259-265. OS.
206. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042-1048. OS.
207. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Task Force for the Diagnosis, Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140. GL.
208. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006;23:817-828. OS.
209. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296:2209-2216. OS.
210. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, Pessina AC, Rizzoni P, Salvetti A, Trimarco B, Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006;24(suppl 6):41. (abstract). OS.
211. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients >65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; 93:54-58. OS.
212. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202. OS.
213. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928-1933. OS.
214. Laukkanen JA, Kurl S, Eranen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2005;165:1788-1793. OS.
215. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41:218-223. OS.
216. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006;151:412-418. OS.
217. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:657-664. OS.
218. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984;69:775-782. OS.
219. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004;110:552-557. RT.
220. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-2427. RT.
221. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D. ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004;22:1201-1212. RT.
222. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667-1676. RT.
223. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-1621. RV.
224. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270:465-469. OS.
225. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119-128. OS.
226. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:523-530. OS.
227. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:716-721. OS.
228. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869. RV.
229. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-1206. OS.
230. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary

- coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15. OS.
231. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertension* 2001;19:921-930. OS.
232. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993;22:523-526.
233. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;103:1238-1244.
234. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002;106:3037-3043. OS.
235. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclino M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108:2230-2235.
236. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003;349:465-473. RV.
237. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-2678. OS.
238. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-665. OS.
239. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002;20:1671-1674. RV.
240. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Böhm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353:999-1007. OS.
241. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-2483.
242. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-2100. GL.
243. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237-246. OS.
244. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-2219. OS.
245. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996;335:1682-1683. RV.
246. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:962-967. RV.
247. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353-355. RV.
248. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969-975. OS.
249. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Laroche P, McInnes GT, Mallion JM, Ruilope L, Wedel H. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19:1149-1159. OS.
250. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-225. RT.
251. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2213-2222. OS.
252. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004;22:1635-1639. RV.
253. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172-180. OS.
254. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-343. OS.
255. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001;2:702-706. OS.
256. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;1:1103-1106. OS.
257. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995;9:547-551. OS.
258. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287:1153-1159. OS.
259. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134-1140. OS.
260. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, Parker KH. Retinal vascular tree morphology: a semi automatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;49:912-917.
261. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beevers G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens* 2006;24:889-894.
262. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999;34:655-658. OS.
263. Noon JB, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997;99:1873-1879. OS.
264. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997;28: 1158-1164. OS.
265. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27:2262-2270. OS.
266. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21-25. OS.

267. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274-1282. OS.
268. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004;61:1531-1534. OS.
269. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2000;34:1126-1129. OS.
270. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure dementia. *Lancet* 1996;347:1141-1145. OS.
271. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998;31:780-786. OS.
272. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274:1846-1851. OS.
273. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006; 19:1-7. RV.
274. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005;23:1113-1120. RV.
275. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2046-2052. CT.
276. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed anti-hypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004;22:847-857. CT.
277. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:629-636. CT.
278. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1026-1034. RT.
279. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *BMJ* 1985; 291:97-104. RT.
280. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264. RT.
281. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-1285. RT.
282. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349-1354. RT.
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.
284. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764. RT.
285. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16:1237-1245. CT.
286. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA. For the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823-1829. CT.
287. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986;293:1145-1151. RT.
288. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304: 405-412. RT.
289. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995;108:710-717. RT.
290. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980;69:725-732. RT.
291. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1:1261-1267. 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.
293. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-1076. MA.
294. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872. MA.
295. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. The effect of anti hypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997;126:761-767. 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.
297. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24:2131-2141. MA.
298. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
299. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004;141:614-627. MA.
300. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153. RT.
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.
302. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind,

- placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-788. RT.
303. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:849-857. RT.
304. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641-648. CT.
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, BueENDORF E, Topol EJ. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225. RT.
306. The PEACE trial investigators. Angiotensin converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004;351:2058-2068. RT.
307. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-886. RT.
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.
310. Pourdjabbar AM, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor blockers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol* 2002;18(Suppl A):7A-14A. MA.
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.
312. Hypertension Detection, Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection, Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982;307:976-980. RT.
313. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-616. 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 anti-hypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:175-1756. RT.
315. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-365. 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, 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, Glasscock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. African American Study of Kidney Disease, 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.
320. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-652. RT.
321. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-372. RT.
322. The ALLHAT Officers, 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.
323. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ. CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082. RT.
324. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A. SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003;12:160-167. RT.
325. NICS Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999;34:1129-1133. RT.
326. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004;27:181-191. RT.
327. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-592. RT.
328. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhi-

- bitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386-392.
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 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. RT.
331. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816. 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.
333. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226. RT.
334. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369:1431-1439. 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.
336. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *Br Med J* 2004;329:1248-1249. RV.
337. Volpe M, Mancina G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006;24:1681-1682. RV.
338. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005;26:2381-2386. MA.
339. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone, in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/ TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52-61. RT.
340. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752-760. RT.
341. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1896. RT.
342. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thiagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587. RT.
343. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. 2005;366:1545-1553. MA.
344. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. GL. June 2006. www.nice.org.uk/CG034nice.org.uk/CG034.
345. McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width-ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004;13:330-334. RV.
346. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595-1608. CT.
347. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002;20:2293-2300. RT.
348. Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy. Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007; *in press*. RV.
349. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-46. MA.
350. Terpstra WF, May JE, 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.
351. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, Hahn RT, Dahlof B. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based anti-hypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;104:1248-1254. 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.
353. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancina G, Zanchetti A. ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005;23:1091-1098. CT.
354. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98:2037-2042. RT.
355. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller-Brunotte R, Nystrom F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergren J. Regre-

- ssion of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167-1176. RT.
356. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M. For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20:1855-1864. RT.
357. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456-1462. RT.
358. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitzberger G, Battagay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004; 17:660-667. RT.
359. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D. The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005;23: 2063-2070. RT.
360. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004;22:1623-1630. RT.
361. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831-1838. RT.
362. Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005; 18:1563-1569. RT.
363. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465-1475. RT.
364. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13: 1091-1095. OS.
365. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:1021-1028. OS.
366. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:20-23. RV.
367. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 2):S381. (abstract). RT.
368. Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Wiinberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen H. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006;15:198-206. CT.
369. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22:1597-1604. OS.
370. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlöf B. Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108:684-690. RT.
371. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, Stumpe KO, Schmieder RE. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004;44:61-66. RT.
372. Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003;145:993-998. RT.
373. Muller-Brunotte R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23:633-640. RT.
374. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005;23: 1589-1595. OS.
375. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlöf B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;49:311-316. OS.
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.
377. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719. RT.
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.
379. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-2931. RT.
380. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Yusuf S. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86-92. RT.
381. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-557. RT.
382. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006;296:1242-1248. OS.
383. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent

- atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *Circulation* 2002; 106:331-336. RT.
384. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:46-50. RT.
385. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G. on behalf of the GISSI-AF Investigators; Rationale, design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT 1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006;7:29-38. RT.
386. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37:1933-1940. MA.
387. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438-443. RT.
388. Asselbergs FW, van Roon AR, Hillege HL, de Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, van Gilst WH. on behalf of the PREVEND IT Investigators; PREVEND IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36:649-653. RT.
389. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001;103:1721-1726. RT.
390. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancina G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A. on behalf of PHYLLIS Investigators. 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. RT.
391. Simon A, Gariepy J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozidine on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001;103:2949-2954. CT.
392. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijs HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004;22:1309-1316. RT.
393. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-1510. RT.
394. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-925. CT.
395. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785-791. RT.
396. Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Vandoni P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens* 2002;20:1589-1596.
397. Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancina G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echo-reflectivity study. *J Hypertens* 2005;23:1203-1209. CT.
398. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1:387-397. RT.
399. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Hirota N, Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; 16:959-965. OS.
400. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38:922-926. RT.
401. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:439-444. RT.
402. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17:1050-1055. RT.
403. Dhakam Z, McEnery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19:214-219. RT.
404. Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007;49:389-400. RV.
405. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112:1644-1650. CT.
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.
407. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Giererd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998; 352:1347-1351. RT.
408. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005;18:1052-1059. RT.
409. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990;15:361-369. RT.
410. McCorvey E Jr, Wright JT Jr, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin Pharm* 1993;12:300-305. RT.
411. Leonetti G, Salvetti A. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(Suppl 3):S73-S77. RT.
412. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:411-415. CT.
413. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:863-868. RT.
414. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996;312:801-805. CT.

415. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-2033. MA.
416. De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, Brenner BM, Cooper ME. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006; 367:899-900.
417. Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006; 367:900.
418. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20:2099-2110. RV.
419. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens* 2006;20:239-253. RT.
420. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension, antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1 -290. GL.
421. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-2439. CT.
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.
423. 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. RT.
424. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. REIN-2 Study Group; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939-946. RT.
425. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalewitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. 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. CT.
426. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244-252. MA.
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 MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259. RT.
429. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321:412-429. OS.
430. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate 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.
431. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:936-942. RT.
432. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-1951. RT.
433. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063-1071. RT.
434. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462. RT.
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.
436. Schjoed KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:536-542. RT.
437. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001; 19:511-519. 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.
440. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595-600. CT.
441. 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. RT.
442. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D. on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23:2055-2061. RT.
443. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;41:1021-1026. RT.
444. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with

- microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17:259-266. RT.
445. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moiseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22:1613-1622. RT.
446. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124. RT.
447. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled cross-over study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:597-601. RT.
448. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000;321:1440-1444. RT.
449. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005;28:273-277. RT.
450. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8-20. MA.
451. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68:1190-1198. RT.
452. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3038-3045. RT.
453. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121:1268-1273. OS.
454. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434-444. CT.
455. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10. RV.
456. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J. AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006;48:739-751. RT.
457. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21:1563-1574. RT.
458. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22:1453-1458. MA.
459. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95: 29-35. CT.
460. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207. MA.
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.
463. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766. RT.
464. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *NEngl J Med* 2006;355:1551-1562. RT.
465. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002;105:132-137. RV.
466. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1130-1134. OS.
467. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br Med J* 2003; 326:681. OS.
468. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003;26:848-854. CT.
469. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgioliini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43:963-969. OS.
470. Almgren T, Willemsen O, Samuelsson O, Himmelman A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens* 2007; in press. OS.
471. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-298. MA.
472. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005;96:39F-44F. RT.
473. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-287. OS.
474. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001; 134:370-379. MA.
475. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001 ;60:228-234. OS.
476. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-1697. 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 anti-hypertensive 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, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleigh 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.
479. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003;21:1635-1640. OS.
480. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201-1208. OS.
481. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, Waeber B, Wedel H. HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003;21:797-804. CT.
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.
484. Segal R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997;30:1-6. OS.
485. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004; 22:435-445. MA.
486. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884-893. OS.
487. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. INDANA Project Steering Committee. Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136:438-448. MA.
488. Samuelsson OG, Wilhelmssen LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 1990;8:547-555. OS.
489. Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens* 1987;5:489-498. OS.
490. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nissinen A, O'Malley K. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989;298:1552-1556. CT.
491. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 621-627. MA.
492. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002;20:1461-1464. RV.
493. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM. INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-436. RT.
494. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens* 2001; 19(Suppl 3):S33-S40. RV.
495. Schulzer M, Mancini GB. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996;25:704-712. RV.
496. Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996;14:809-811. RV.
497. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001;19:819-825. OS.
498. Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens* 2003;21: 2207-2209. RV.
499. Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J Clin Hypertens* 2005;7:324-326. RV.
500. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215-233. MA.
501. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880-2883.
502. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10: 495-499.
503. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90: 248-253.
504. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528-534.
505. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974; 87: 558-564.
506. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1209-1215. OS.
507. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;265:2226-2228. OS.
508. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we under-treat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000;5:271-274.
509. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking physical fitness pulmonary function. *J Hypertens* 1997; 15: 245-249. OS.
510. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001;37:187-193. OS.
511. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996;5:71-77. RV.
512. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309:901-911. OS.
513. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313:1511-1514. OS.
514. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326:1406-1416.
515. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939-944. MA.

516. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson AN, Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991;83:1194-1201. OS.
517. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994;343:139-142. MA.
518. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946-955. RT.
519. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; 166:1561-1568. RT.
520. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997; 315:973-980. RV.
521. Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, Muti P, Giovino GA, Hyland A, Trevisan M. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995-2001. *Arch Intern Med* 2006;166:1961-1967. OS.
522. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999;319:1523-1528. MA.
523. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006;14:101-132. RV.
524. Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997;2:159-170. RV.
525. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996;27:1033-1039. OS.
526. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1:647-651. RT.
527. Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997;10(Suppl 5):S42-S45. RV.
528. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition, the prevention of chronic disease. Executive Summary. www.who.int. RV
529. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl 2): S643-S651. MA.
530. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383-1391. MA.
531. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;42:1093-1099. RV.
532. Robertson JJJ. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract* 2003;9:1-22. RV.
533. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet a crossover study. *Clin Exp Hypertens* 1989;A11: 1011-1024.
534. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001;38:321-325. OS.
535. Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Quarti Trevano F, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002; 106:1957-1961.
536. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997;29:802-807.
537. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296-308. GL.
538. Otten J, Pitzel Helliwig J, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. *Washington, DC: National Academies Press*; 2006. RV.
539. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10. RT.
540. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523-533. MA.
541. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493-1499. MA.
542. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993;153:1429-1438. MA.
543. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:785-796. RV.
544. He J, Streiffer RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2004;22:73-80. RT.
545. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; 12:84-92. MA.
546. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15:691-696. MA.
547. Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr* 2004;92:335-340. OS.
548. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004;292:2482-2490. OS.
549. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1986;293:1468-1471. RT.
550. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32:710-717. OS.
551. Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Witt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996;28:37-41. OS.
552. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347-362. OS.
553. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884. MA.
554. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, Mattfeldt-Beman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993;153:849-858. CT.
555. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134:1-11. RT.
556. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81-88. OS.
557. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood

- pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:657-667. RT.
558. Langford HG, Blafox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S, Pressel S, Babcock C, Abernethy JD. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985;253:657-664. RT.
559. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279:839-846. RT.
560. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993;328:533-537. OS.
561. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;46:667-675. OS.
562. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *MedSci Sports Exerc* 2001;33:S484-S492. OS.
563. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:251-259. MA.
564. Jennings GL. Exercise, blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997;15:567-569. RV.
565. Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society-exercise for fun or profit? *Chest* 2005;127:1072-1073. GL.
566. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L. European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12:326-331. GL.
567. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-1936. MA.
568. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37:250-254. RV.
569. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S. For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879-1886. RT.
570. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girerd X, Jamerson K, Larochelle P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:1405-1412. RT.
571. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press. RT.
572. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;24:1397-1403. RT.
573. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 2000; 160: 825-831. CT.
574. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M editors, Manual of Hypertension. London: Churchill Livingstone; 2002. pp. 401-410. RV.
575. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:747-750. RV.
576. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-1975. RT.
577. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006;69:1503-1506. RV.
578. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007;25:217-226. RT.
579. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007;49:276-284. RT.
580. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012-1018. RT.
581. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratz P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garredts IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46:569-576.
582. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991;324: 1098-1104. OS.
583. Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14:196-209. RV.
584. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:973-985. RV.
585. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1685-1691.
586. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000;18:1691-1699. OS.
587. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003;326:1427. MA.
588. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995;8:189-192. RT.
589. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:241-247. RV.
590. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-2013. OS.
591. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995;123:481-487. OS.

592. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shockey D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983;32:106-111. OS.
593. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965;273:1135-1143. RV.
594. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE, inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;20:125-130. RT.
595. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771. RT.
596. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancia G. Radial, carotid, aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1275-1282. OS.
597. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjath G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2006;8(Suppl A):A72 (abstract). MA.
598. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlof B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17:793-801. RT.
599. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-796. MA.
600. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-2417. RT.
601. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; 279:1903-1907. MA.
602. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H. LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-1498. CT.
603. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A. Study on Cognition, 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.
604. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; 87:631-636. RV.
605. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002;20:1297-1302. OS.
606. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004-2009. OS.
607. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007, in press. OS.
608. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982;285:685-688. OS.
609. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005;42(Suppl 1):S17-S25. RV.
610. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696. RT.
611. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:699-701. RT.
612. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A. The Study on Cognition, Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31-37. CT.
613. Bathl P, Chalmers J, Powersl J, Beilinkl L, Davisl S, Lenfantl C, Mancial G, Neall B, Whitworthl J, Zanchettl A. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003;21:665-672. GL.
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.
615. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458. RT.
616. Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, Bulpitt C, Drummond A, Jagger C, Knight J, Markus H, Beevers G, Dewey M, Lees K, Moore A, Paul S. The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:649-655. RT.
617. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Launer LJ, Hofman A. CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004;44:625-630. OS.
618. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-1129. OS.
619. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-1222. OS.
620. Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, Gomez-Angelats E, Urbano-Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:519-524. OS.
621. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487-499. RV.
622. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(Suppl 1):S3-S10. RV.
623. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007;25:307-313. OS.
624. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951-958. OS.

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.
626. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. CHARM Investigators Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
627. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N. OS.
628. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005;3:1638-1645. RV.
629. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:752-759. OS.
630. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-1839. MA.
631. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955;1:33-42.
632. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002;39:794-798. OS.
633. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006; 24:413-422. OS.
634. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-315. OS.
635. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987;59:91G-94G. RV.
636. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siamopoulos KC, Storset O. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:2163-2168. CT.
637. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997;15:1063-1068. OS.
638. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94:483-489. OS.
639. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Malignant hypertension in young women is related to previous hypertension in pregnancy, not oral contraception. *Quart J Med* 1997;90:571-575. OS.
640. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1998;11:III11-III15. RV.
641. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, Ogawa H, Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:914-919. OS.
642. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci* 1969; 36:67-76. OS.
643. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancia G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1925-1929.
644. Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999;33:90-95.
645. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. *BMJ* 1968;2:193-199. OS.
646. Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968; 2:199-205. OS.
647. Masi AT, Dudgeon M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970;72:111-121. RV.
648. Han W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741-747. MA.
649. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179-188. MA.
650. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164:1965-1976. OS.
651. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004;69:89-97. RV.
652. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena GM, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269-2276. OS.
653. Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998;8:39-45. OS.
654. Grobbee DE, Van Hemert AM, Vanderbroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens* 1988;6 (Suppl):S614-S616. OS.
655. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11:507-514. OS.
656. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colanelli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996;14:729-736. OS.
657. Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids arterial blood pressure body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Goteborg Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980;40:629-636. OS.
658. Torng PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, Lee YT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002; 161:409-415. OS.
659. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199-208. RT.
660. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses health study, a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:18-28. OS.
661. Falkenborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993;153:1201-1209. OS.
662. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch Intern Med* 1993;153:73-79. OS.
663. Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001; 135:229-238. OS.
664. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.

- Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998;280:605-613. RT.
665. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kopperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group of Womens Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333. RT.
666. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimeno-pausal and postmenopausal women. Cochrane database of Systematic Reviews 2005. Issue 3. Art No CD004143. DOI 10.1002/1465868.CD004143.pub2. MA.
667. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994-1005. GL.
668. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689-1712. GL.
669. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of >15 mm Hg to a level .90 mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:787-792. GL.
670. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001;6:355-370. GL.
671. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997;349:7-10. OS.
672. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:521-526. OS.
673. Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Beevers DG, Luesley DM. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *Br Med J* 1990;301:1198.
674. Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996;347:139-142. OS.
675. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001;357:131-135.
676. Task Force Members, Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, Garcia MAA, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Dargie H, Deckers J, Flather M, Hradec J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe H-J, Dean V, Pourmeyrol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-781. GL.
677. Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997;157:907-919. GL.
678. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software*, 2000. MA.
679. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382-395. RT.
680. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1. Oxford, Update Software*, 2000. MA.
681. Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:227-237. RV.
682. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyl dopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960-967. RT.
683. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718-722. RT.
684. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000;355:81-82. RV.
685. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92. MA.
686. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999;318:1332-1336. GL.
687. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005;11:749-757. RV.
688. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999;12:541-547. OS.
689. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-1890. RT.
690. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1233-1238. OS.
691. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003;326:845-851. OS.
692. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716. OS.
693. Gorman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. 4S Group the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136-141. OS.
694. Dekker JM, Gorman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-673. OS.
695. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:861-867. OS.
696. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:2013-2018. OS.
697. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongiovi R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005;257:503-513. OS.
698. Leoncini G, Ratto E, Viazi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005;257:454-460. OS.
699. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;22:1991-1998. OS.
700. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:1978-1982. OS.
701. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002;20:323-331. OS.

702. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006;47:881-886. OS.
703. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005;23:875-882. OS.
704. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005;44:1232-1238. OS.
705. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005;23:1589-1595. OS.
706. Pepys MB, Hirschfeld GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812. RV.
707. Nesto R. C-reactive protein its role in inflammation Type 2 diabetes cardiovascular disease the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004;21:810-817. RV.
708. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; in press. RV.
709. Clinical guidelines on the identification evaluation treatment of overweight obesity in adults-the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;2(Suppl 6):51S-209S. GL.
710. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre. TL AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-2299. GL.
711. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise Rehabilitation Prevention; American Heart Association Council on Nutrition Physical Activity Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)). *Circulation* 2003;107:3109-3116. GL.
712. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403. RT.
713. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350. RT.
714. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-619. RT.
715. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001;2:275-280. RV.
716. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11:1258-1265. RV.
717. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13. RT.
718. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-826. MA.
719. Rocchini AP. Obesity hypertension salt sensitivity insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:287-294. RV.
720. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2592-2597.
721. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics potassium the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219-224. MA.
722. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005061. RV.
723. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004;22:2253-2261. RV.
724. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;109:2054-2057.
725. DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096-1105. RT.
726. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Morkan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglit Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289. RT.
727. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006; 15:135-150. RV.
728. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-1397. RT.
729. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-2134. RT.
730. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati M, Devin J, Rosenstock J. RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-775. RT.
731. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1160-1172. RT.
732. ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints outcomes. December 2005: <http://clinicaltrials.gov/>. RT.
733. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;368:919-928. RT.

734. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005;82 (1 Suppl):222S-225S. RV.
735. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extra-cardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063-2070. OS.
736. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2271-2277. OS.
737. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancina G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:201-214. RV.
738. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:435-440. RV.
739. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205-208. RV.
740. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9(Suppl 1):19-24. RV.
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.
743. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004; 22:2217-2226. OS.
744. de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24(Suppl 4):S300. (abstract).
745. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD editor. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications; 1994. pp.1233-1248. RV.
746. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979;301:1273-1276. OS.
747. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994;12:1297-1305. OS.
748. Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964;62:497-515. OS.
749. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *Quart J Med* 1958; 27:117-154. OS.
750. Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, Robertson JWK. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985;3(Suppl 3):405-407. OS.
751. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 915-924. OS.
752. Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005;96:34F-38F. RV.
753. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:390-396. RV.
754. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:2307-2313. MA.
755. Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997;16:107-115. RV.
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.
758. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleisen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559. RT.
759. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007. RT.
760. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT investigators. 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.
761. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002;4:277-285. RV.
762. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism pharmacokinetics drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:467-494. RV.
763. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86. MA.
764. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20: 2301-2307. CT.
765. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337. RT.
766. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304. RT.
767. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:161-172. MA.
768. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. RV.
769. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265-271. MA.
770. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; 20:1015-1022. RT.
771. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in

- non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234. OS.
772. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk factors 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444. OS.
773. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997;40:680-686. OS.
774. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342:905-912. OS.
775. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853. RT.
776. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-494. RT.
777. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multi-factorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393. RT.
778. The Diabetes Control, Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986. RT.
779. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653. CT.
780. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360-367. OS.
781. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999;16:716-730. GL.
782. ADVANCE trial study group Rationale, design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering, intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. *J Hypertens* 2001;19(Suppl):S21-S28. RT.
783. Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL, editors. *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001. pp. 119-126. RV.
784. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria albuminuria risk assessment detection elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004-1010. GL.
785. Koler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia - a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991;40:115-120. OS.
786. Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Blackh & Elliott WG (eds). *Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders Elsevier, 2007, pp. 93-105. RV.
787. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-442. RV.
788. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Fliigel P, Hollstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra-extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996;50:1288-1292. OS.
789. Vasbinder BGC, Nolemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelshoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:401-411. MA.
790. Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 3):S23-S29. RV.
791. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997;75:373-383. RV.
792. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998;31:823-829. RT.
793. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998;12:329-335. OS.
794. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in OtVeld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1007-1014. OS.
795. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;114:44-50. MA.
796. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation diagnosis treatment. *J Hypertens* 2006;24:2331-2339. RV.
797. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553-558. OS.
798. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology diagnosis treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994;15:356-368. RV.
799. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004;43:907-910. RV.
800. Sjöberg RJ, Simic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992;152:1193-1197. RV.
801. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:479-491. RV.
802. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004;31:45-60. RV.
803. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantoro F. PAPA Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293-2300. OS.
804. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:2149-2157. OS.
805. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vidt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983;74:641-651. RV.
806. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339:1828-1834. RV.
807. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004;22:863-869. RV.
808. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:315-318. OS.
809. Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol* 1986;113:564-569. OS.

810. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis treatment. *J Clin Hypertens* 2006; 8:887-893. RV.
811. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4526-4533. OS.
812. Bravo EL. Secondary Hypertension: Mineralocorticoid excess states. In: Black HR, Elliott WJ. editors Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart diseases. Amsterdam: *Saunders-Elsevier*; 2007. pp. 106-118. RV.
813. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007;25:25-35. RV.
814. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605-1617. RV.
815. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3746-3753. RV.
816. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334:99-104. RV.
817. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000;320:479-482. OS.
818. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1875-1882. OS.
819. Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. In: Black HR, Elliott WJ. editors Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases. Amsterdam: *Saunders-Elsevier*; 2007. pp. 134-143. RV.
820. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989;i: 399-402. RT.
821. Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005;11(Suppl 1): 34-36. OS.
822. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11-19. RV.
823. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence awareness treatment control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26: 60-69. OS.
824. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21:1199-1205. OS.
825. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005;23:1575-1581. OS.

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Informații generale

Revista Română de Cardiologie publică articole originale din domeniul fiziologiei și patologiei cardiovasculare sub forma studiilor clinice, de laborator, experimentale, epidemiologice etc. Autorii vor respecta principiile eticii și adevărului științific în realizarea studiului, obținerea datelor și prezentarea rezultatelor.

Pentru publicare, articolele vor fi trimise în trei exemplare, împreună cu toate fișierele pentru text (în format MS Word 6.0) și imagini pe floppy-disk sau pe CD. Formatul manuscrisului este de tip A4 (21 × 29,7 cm), scris la două rânduri, cu caractere Times New Roman 12, **cu diacritice pentru limba română**.

Fiecare manuscris trebuie să fie însoțit de o scrisoare de intenție a autorilor, semnată în original, care să afirme că articolul nu a mai fost trimis simultan niciunei alte publicații și nu a mai fost publicat în altă revistă într-o formă substanțial similară. Responsabilitatea asupra conținutului articolului trimis spre publicare aparține în întregime autorilor.

Textele trimise pentru a fi publicate vor fi avizate, în mod independent, și fără cunoașterea autorilor articolului, de către 2 dintre referenții revistei. Articolele primite la redacție pot fi acceptate fără modificări sau pot fi returnate autorilor pentru a le reface atunci când sunt necesare unele modificări. Refuzul publicării unui articol va fi motivat și comunicat în scris autorilor. Manuscrisele nepublicate nu se returnează autorilor.

Colaboratorii din alte țări decât România pot publica în Revista Română de Cardiologie articole științifice în limba engleză sau franceză, însoțite de câte un rezumat în limbile română și engleză.

Pregătirea manuscrisului

Titlu (pagina 1): Pe pagina de titlu se va scrie titlul articolului, numele complet al autorilor, gradul academic, afilierea acestora, adresa de corespondență, precum și un titlu scurt (între 3-6 cuvinte) pentru paginile următoare ale articolului, și cuvintele cheie (max. 6) ale articolului. Numărul autorilor se va limita la 10. Totodată vor fi precizate sursele de finanțare ale lucrării (acolo unde este cazul).

Rezumatul (pagina 2): Rezumatul, în limba română și engleză, va cuprinde cel mult 200 de cuvinte. Va fi alcătuit din obiectivele studiului, metodologia folosită, principalele rezultate și concluziile studiului. Nu se vor folosi în rezumat tabele sau prescurtări.

Textul manuscrisului: Textul manuscrisului nu va depăși 12 pagini pentru studiile originale sau referatele generale și 5 pagini pentru prezentările de caz, fiind necesară numerotarea acestora. În general, pentru studiile clinice și de laborator se va urmări ca în structura lor să existe o introducere scurtă, obiectivele studiului, prezentarea materialului și a metodei, expunerea rezultatului și a concluziilor. Prescurtările vor fi definite la prima lor folosire. Pentru denumirile medicamentelor sau ale altor substanțe folosite în studiile prezentate vor fi utilizate denumirile comune internaționale, iar atunci când este necesar va fi prezentat între paranteze rotunde denumirea comercială a substanței și producătorul. Aparatele utilizate în studii vor fi prezentate cu denumirea comercială, cu indicarea producătorului. Eventualele mulțumiri pentru colaborare vor fi inserate la sfârșitul textului.

Bibliografia: Bibliografia se va dactilografia pe coli separate și se va nota cu cifre arabe în ordinea crescătoare a apariției în text, unde vor fi notate superscript. Referințele bibliografice reprezentate de articole publicate în alte reviste vor cuprinde numele autorilor (până la 5 autori vor fi precizați toți autorii, dacă sunt mai mulți de 5 autori se vor preciza doar primii trei autori urmați de locuțiunea și col.), titlul complet al articolului, revista, anul apariției, volumul, paginile. Prescurtarea numelui revistei se va face după cea folosită în Index Medicus.

Ex: Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M et al. Elevation of TNF- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 2000; 101: 2149-53 [pentru articole din reviste] Madahi J. Myocardial perfusion imaging for the detection and evaluation of coronary artery disease. In *Cardiac Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Second edition. Eds: DJ Skorton, HR Schelbert, GL Wolf et al. WB Saunders, London, 1996, 193-203 [capitole în cărți]

Figurile: Calitatea figurilor trebuie să fie excelentă pentru a permite reproducerea corectă. Ele nu vor fi inserate în interiorul textului manuscrisului ci vor fi prezentate pe coli separate, și vor fi trimise în format alb-negru, iar în format electronic vor fi trimise separat ca fișiere imagine (JPG, TIFF etc). Fiecare figură va fi însoțită de o legendă, în care vor fi explicate, în mod concis, principalele date referitoare la respectiva figură. Pentru identificare, figurile vor fi numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției lor în text. În text va fi precizat între paranteze rotunde numărul figurii la care se face referire (Ex: Figura 3). Dacă este cazul, în paranteză va fi precizată sursa bibliografică a figurii, și, în acest caz, utilizarea figurii trebuie făcută cu avizul autorilor articolului princeps. Prezentarea sursei bibliografice va fi urmată de cifra corespunzătoare din bibliografie.

Tabelele: Tabelele vor fi numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției în text și vor fi însoțite de titlul concis al tabelului și eventualele explicații. Vor fi precizate prescurtările utilizate în tabel. Dacă este cazul, în paranteză va fi precizată sursa bibliografică a tabelului.

Manuscrisele și suportul lor electronic (CD sau floppy-disk) vor fi trimise prin poștă la următoarea adresă:

Societatea Română de Cardiologie; În atenția d-lui redactor-șef al Revistei Române de Cardiologie Prof. Dr. Eduard Apetrei
Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, Șos. Fundeni nr. 258; 022328 București, România; Tel./Fax: +40-21-318.07.00
E-mail: cardiorev@cardiportal.ro