

LA PREVENZIONE DELL'ICTUS NELL'IPERTESO: PER PRIMO CORREGGERE I VALORI SISTOLICI

A. Bellis, D. Castaldo, B. Trimarco

Medicina Clinica,
Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche,
Università degli Studi "Federico II" di Napoli.

L'incidenza di ictus cerebrale (IC) sta raggiungendo proporzioni pandemiche ¹⁻³ e, mentre fino a qualche anno fa, esso veniva considerato una malattia di esclusiva pertinenza delle popolazioni delle nazioni industrializzate, oggi la sua incidenza risulta sempre più elevata nei Paesi che stanno andando incontro ad una rapida crescita economica ².

Grazie al miglioramento delle terapie specifiche, più di 15 milioni di pazienti sopravvivono al primo episodio ma con esiti spesso marcatamente invalidanti ed altamente predisponenti ad una recidiva più o meno precoce. Per questo motivo, l'IC è spesso più temuto dell'infarto del miocardio, soprattutto a causa degli elevati costi di gestione che i soggetti da esso colpiti comportano per la spesa sanitaria pubblica ⁴. Questa considerazione e la scarsità delle terapie disponibili per limitare le conseguenze dell'IC danno ragione dell'interesse attuale per la prevenzione di questa patologia.

Anche in questo caso, come per la cardiopatia ischemica, l'eziologia si fonda sull'individuazione di condizioni fisiologiche e/o patologiche che comportano una maggiore probabilità di sviluppare IC: i fattori di rischio per l'IC. Questi sono, in genere, suddivisi in *non-modificabili* (età, sesso maschile, etnia non caucasica, storia familiare, reperto anamnestico di precedente IC) e potenzialmente *modificabili* (ipertensione arteriosa, diabete mellito, fibrillazione atriale, malattia aterosclerotica carotidea, iperlipidemia, abitudine al fumo di sigaretta, obesità, eccessivo consumo di alcool).

Età ed ipertensione arteriosa rappresentano i due più importanti fattori di rischio per IC, come chiaramente dimostrato in una meta-analisi ⁵ che ha fatto rilevare una forte e consistente relazione della mortalità per IC con i valori di pressione arteriosa (PA) in tutte le decadi di età superiori alla quarta. Coerentemente, i grandi studi clinici di intervento hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di IC durante trattamento antiipertensivo sia nei pazienti con ipertensione sisto-diastolica che in quelli con ipertensione sistolica isolata ⁶.

Quest'ultima osservazione ha suscitato inizialmente una discreta sorpresa, perché si credeva che fosse soprattutto la pressione diastolica a costituire un fattore favorente la patologia vascolare (incluso l'IC), ed ha rappresentato la base per una riclassificazione della gravità dell'ipertensione che tiene in considerazione sia il valore della pressione sistolica che quello della pressione diastolica. Inoltre, la concomitanza di età ed ipertensione, come principali determinanti di IC, e l'elevata frequenza di ipertensione sistolica isolata negli anziani ha portato ad attribuire ai valori della pressione sistolica un ruolo di primo piano nel determinismo e, quindi, nella prevenzione dell'IC.

Diviene pertinente, quindi, la domanda se, dal punto di vista clinico, i valori di pressione sistolica siano effettivamente quelli cui fare riferimento per la prevenzione dell'IC. La risposta a questo interrogativo può venire dai risultati degli studi clinici, epidemiologici e di intervento, ma anche da studi di fisiopatologia, che abbiano indagato il meccanismo attraverso cui l'aumento dei valori pressori determina danno vascolare e cerebrale.

Studi epidemiologici

Già nel 1970, i primi risultati emersi dallo studio Framingham ⁷ avevano accertato che elevati valori di pressione arteriosa (PA), in generale, e della PA sistolica (PAS), in particolare, svolgono un ruolo predittivo per lo sviluppo di eventi cerebrovascolari futuri.

Successivamente, all'inizio degli anni '80, una nuova analisi ⁸, proposta dagli stessi autori della precedente, ha focalizzato l'attenzione sulla dipendenza della malattia cerebrovascolare dalla PAS tenendo contemporaneamente conto degli indici di rigidità arteriosa. Il rischio di IC è stato esaminato in un'analisi multivariata, che ha incluso la PA, l'onda sfigmica (indicatore di rigidità vascolare) e l'età. I coefficienti di regressione logistica per incidenza di IC sono risultati statisticamente maggiori per elevati valori di PAS rispetto agli altri due parametri analizzati. Questi risultati hanno dimostrato che la PAS rappresenta un fattore di rischio per sviluppo di IC, indipendentemente dall'età dell'individuo e, soprattutto, dalle modificazioni fisiologiche e patologiche (malattia aterosclerotica) che, con l'invecchiamento, colpiscono le strutture vascolari riducendone la distensibilità.

Una conferma di tale dato è stata fornita, nella metà del decennio successivo, da un ampio studio ⁹ eseguito su una popolazione di 8000 pazienti nippo-americani, nel quale si è dimostrato che l'ipertensione sistolica isolata ha un impatto maggiore sul rischio di IC nei pazienti giovani, in cui l'elasticità vascolare è conservata, rispetto a quelli anziani.

Nell'ultimo decennio, uno studio francese ¹⁰, coinvolgente un ampio campione di donne di media età (n=48 480; 49.7±6.9 anni), ha dimostrato che il ruolo della PAD nella mortalità cardiovascolare varia in base al sesso ed ai valori di PAS. In entrambi i sessi, in presenza di valori di PAS ≤140 mmHg, la PAD non ha costituito un determinante di mortalità cardiovascolare. Negli uomini con ipertensione sistolica (PAS ≥140 mmHg), è stata osservata una curva di correlazione a "forma di U" tra mortalità cardiovascolare e valori di PAD. I più alti tassi di morte cardiovascolare sono stati registrati in uomini con valori di PAD ≤90 mmHg (ipertensione sistolica isolata) e ≥110 mmHg

(Fig. 1). Al contrario, nelle donne con ipertensione sistolica, la PAD è risultata positivamente correlata con la mortalità cardiovascolare: donne con ipertensione sistolica isolata sono esposte ad un più basso rischio rispetto a quelle con ipertensione arteriosa sisto-diastolica (Fig. 1).

La spiegazione di questo diverso comportamento della PAD nei due sessi risiede nelle determinanti arteriose della PAS e della PAD. Infatti, la PAS aumenta contestualmente all'incremento delle resistenze vascolari periferiche e della rigidità delle arterie di grande calibro; mentre i valori di PAD sono influenzati in maniera opposta dalle resistenze arteriose ed arteriolari. Precisamente, un incremento nelle resistenze vascolari periferiche determina un aumento dei valori di PAD, laddove la rigidità delle arterie di ampio calibro può contribuire ad una riduzione di questi.

Per cui, mentre negli uomini con ipertensione sistolica è possibile individuare due principali classi di rischio, una con bassi valori di PAD, in cui prevale la rigidità arteriosa periferica, ed un'altra con PAD elevata, in cui la principale alterazione è costituita dall'aumento delle resistenze periferiche; al contrario, nelle donne l'aumento della rigidità vascolare arteriosa si manifesta fisiologicamente più tardi, quindi è esclusivamente l'incremento delle resistenze

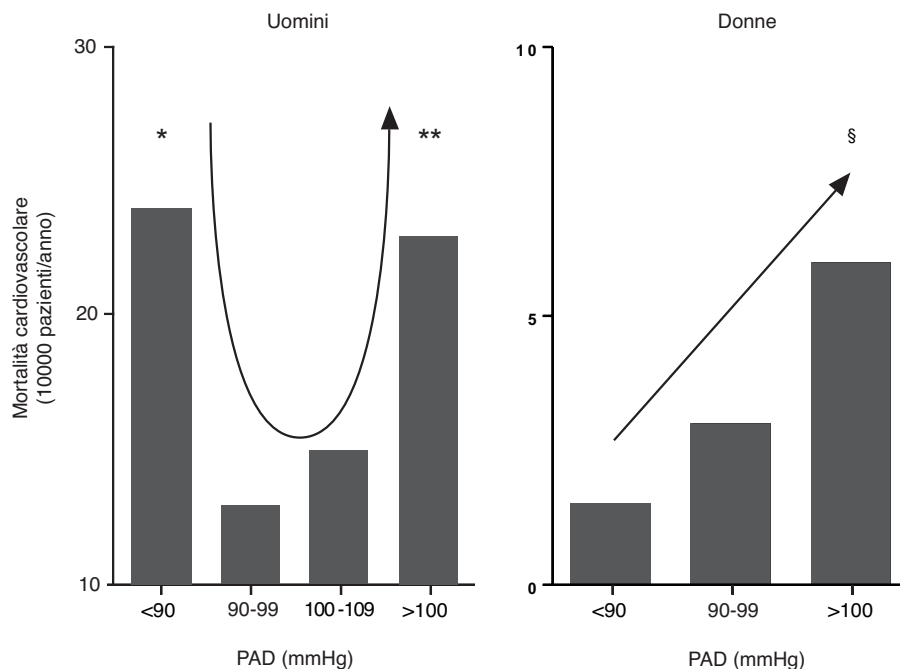


Fig. 1. Tassi di mortalità cardiovascolare, aggiustati per età e pressione arteriosa sistolica (PAS), per uomini e donne con PAS ≥ 150 mmHg e variabili valori di pressione arteriosa diastolica (PAD). Per uguali valori di PAS, una relazione a forma di "U" tra PAD e mortalità cardiovascolare è stata osservata nel sesso maschile; al contrario, in quello femminile, tale relazione è stata di tipo lineare. * $p < 0.02$; ** $p < 0.001$ vs PAD 90-99 mmHg; § $p < 0.01$. Modificata da ref. ¹⁰.

periferiche ad aumentare il rischio di eventi cardiovascolari.

In conclusione, questi dati indicano che i valori di PAS costituiscono un importante e più precoce predittore del rischio per IC e, quindi, che la sua riduzione dovrebbe rappresentare un punto cruciale nella prevenzione dell'IC.

Studi di intervento

Molto recentemente ⁶, è stato valutato l'effetto dell'adeguato controllo dei valori pressori sull'incidenza di IC in un'ampissimo numero di trial effettuati su pazienti ipertesi in prevenzione primaria e secondaria. È emerso che, per pazienti di età superiore ai 50 anni, un adeguato controllo dei valori pressori costituisce la soluzione migliore per una soddisfacente riduzione dell'incidenza di eventi cerebrovascolari.

In particolare, è stato riscontrato che un adeguato trattamento della PA quando i valori sistolici sono ≥ 120 mmHg (pre-ipertensione) può già determinare un miglioramento del rischio per IC, con una riduzione che diviene progressivamente più netta quanto maggiori sono i valori di PAS a cui la terapia anti-ipertensiva viene iniziata.

Al contrario, i valori di PAD a cui si osservano i maggiori benefici del trattamento anti-ipertensivo sono relativamente più alti (≥ 90 mmHg, cioè superiori a quelli caratteristici della pre-ipertensione), indicando che la PAS può costituire un indicatore più sensibile della PAD per l'inizio della terapia.

Nel corso degli anni, i ricercatori si sono interrogati sulla migliore strategia terapeutica da utilizzare per ridurre il rischio di sviluppare IC correlato ad elevati valori pressori. I numerosi studi clinici condotti sull'argomento hanno portato a due conclusioni. Infatti, mentre in quelli più datati è stata sottolineata l'importanza del mero controllo dei valori di PAS per la prevenzione degli eventi cerebrovascolari maggiori, nei più recenti, pur confermando questo risultato, si è spostata l'attenzione sui meccanismi farmacologici attraverso i quali si realizza questa riduzione pressoria.

Tra i primi, lo studio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) ^{11,12} ha dimostrato che l'aggiunta di ramipril alla terapia anti-ipertensiva già in corso riduce l'incidenza di IC e della sua recidiva rispetto al placebo (a parità di target pressorio raggiunto); allo stesso modo, nello studio PROGRESS ¹³, anche se il braccio di pazienti in trattamento con perindopril in monoterapia non ha mostrato alcun miglioramento nella prevenzione dell'IC, un effetto protettivo è stato osservato nel gruppo in terapia con l'associazione di perindopril/in-dapamide: un risultato legato ad un miglior controllo pressorio ottenuto con quest'ultima combinazione.

Nei trial più recenti, al contrario, è emersa l'importanza di intervenire farmacologicamente non solo sul mantenimento dell'omeostasi pressoria, ma anche sui meccanismi molecolari che sono alla base dello sviluppo di modifiche anatomo-funzionali predisponenti all'IC. Rispetto agli ACE-inibitori, ad esempio, il trattamento con sartani ha dimostrato consistenti riduzioni nel rischio di IC, che sono addizionali rispetto al proprio potere anti-ipertensivo.

In prevenzione primaria, lo studio LIFE ¹⁴ ha chiaramente dimostrato una riduzione del 25% pressione-indipendente nell'incidenza di IC fatale/non fatale per i pazienti in terapia con losartan rispetto a quelli in trattamento con atenololo.

Molte metanalisi hanno supportato tale dato. In 15 trial, 120574 pazienti, con anamnesi patologica muta per patologia ischemica cerebrale, sono stati randomizzati a terapie anti-ipertensive classiche (diuretico o beta-bloccanti) o molecole più recenti (calcio-antagonisti, ACE-inibitori, sartani) ¹⁵. I risultati hanno mostrato una riduzione del rischio per IC nei pazienti trattati con sartani (24%; $p=0.0002$) ed in maniera meno marcata con i calcio-antagonisti (8%; $p=0.07$) rispetto a quelli in terapia con anti-ipertensivi classici, con una conseguente riduzione dell'incidenza di accidenti cerebrovascolari. Al contrario, un trend negativo è stato osservato con gli ACE-inibitori (-10%; $p=0.03$). Inoltre, è stato dimostrato che i sartani esercitano il più potente effetto preventivo pressione-indipendente sull'incidenza di IC ¹⁶.

Dati provenienti dallo studio Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES) hanno suggerito che i vantaggi della terapia con sartano si estendono alla prevenzione secondaria di IC ¹⁷. Nello studio MOSES, 1405 pazienti, colpiti da IC nei 24 mesi precedenti, sono stati randomizzati ad una terapia con eprosartan 600 mg o con il calcio-antagonista nitrendipina 10 mg. Nonostante un analogo controllo della PA, il trattamento con eprosartan ha determinato una significativa riduzione dell'incidenza di IC rispetto al gruppo in terapia con calcio-antagonista. Per la recidiva ictale, il sartano ha ottenuto una riduzione del rischio relativo del 25% ($p=0.02$) e del rischio assoluto del 2.2% rispetto al calcio-antagonista.

Fisiopatologia del danno cerebrovascolare indotto dall'ipertensione

L'ipotesi inizialmente più accreditata era quella che l'aumento dei valori pressori inducesse danno vascolare con un meccanismo diretto di aumentato stress parietale, analogamente a quanto accade per l'aterosclerosi, in cui la localizzazione preferenziale delle placche alla biforcazione dei vasi viene attribuita al maggiore stress di parete, che favorisce l'accumulo sub-intimale di lipidi. Successivamente, però, la già rimarcata osservazione che, a parità di riduzione pressoria, classi farmacologiche diverse possono avere effetti differenti sul danno d'organo, ha spinto a considerare ipotesi alternative.

Un modello particolarmente utile a questo fine è quello che prevede, nell'animale da esperimento, la creazione di una coartazione dell'arco dell'aorta a cavallo dell'origine delle due carotidi ¹⁸. In questo modo si può ottenere, nei due emisferi cerebrali, una differenza di pressione la cui entità può essere determinata in base al grado di coartazione del vaso. La valutazione del flusso ematico dei due emisferi consente di escludere differenze in questo parametro, confermando che l'unica diversità è quella della pressione di perfusione. È interessante notare che, anche nell'emisfero in cui la pressione rimane invariata o si riduce, si rileva un aumento della produzione dei radicali liberi dell'ossigeno e dei perossinitriti, i mediatori del danno tissutale indotto dallo stress ossidativo. Entrambi questi fenomeni vengono quasi completamente bloccati dal trattamento con un antagonista dei recettori AT1 dell'angiotensina II, ma non da quello con un antiipertensivo di un'altra classe farmacologica. Questa osservazione dimostra che l'aumento della pressione di perfusione è in grado di innescare un meccanismo potenzialmente patogeno verosimilmente attraverso

l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA).

Le conseguenze di questo fenomeno si ripercuotono sia sui vasi che sui neuroni cerebrali. Quest'ultimo evento è dimostrato a livello dell'ippocampo, la sede della memoria declarativa, da un aumento del numero e delle dimensioni degli astrociti, e da una contemporanea riduzione del numero dei neuroni, eventi prevenuti dal pretrattamento con antagonisti dei recettori AT1 dell'angiotensina II. Questo meccanismo sembra coinvolto pure nelle conseguenze dell'ischemia cerebrale, in quanto il trattamento con un antagonista dei recettori AT1 dell'angiotensina II è in grado di determinare una riduzione della zona di infarto indotta dall'occlusione sperimentale dell'arteria cerebrale media. Anche in questo caso il trattamento con un altro antiipertensivo, il propranololo, non riesce a svolgere un effetto analogo.

Importanza della prevenzione del danno d'organo

Se è vero che il controllo della PAS rappresenta il più sensibile dei parametri nella prevenzione dell'IC, è anche importante ricordare che, nel paziente iperteso, esso non può prescindere dalla protezione contro il danno d'organo che, pur esplicandosi in distretti differenti (cuore, rene), costituisce un fattore di rischio altamente predisponente al danno cerebro-vascolare. In questo senso, l'utilizzo di farmaci agenti sul SRAA ha dimostrato risultati interessanti.

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), ad esempio, è un fattore di rischio potente ed indipendente per complicanze cardiovascolari (incluso l'IC), come dimostrato nello studio PIUMA¹⁹. L'incidenza cumulativa di eventi cerebrovascolari è stata misurata per 14 anni in 2363 pazienti con ipertensione, che sono stati suddivisi in pazienti con IVS ed in pazienti senza IVS. Alla fine dello studio, l'incidenza di eventi cerebrovascolari in pazienti con IVS è stata significativamente più elevata rispetto a quella rilevabile nei soggetti senza IVS, a parità di target pressorio raggiunto.

Il miglioramento della IVS con un'appropriata terapia anti-ipertensiva può, dunque, ridurre il rischio di complicazioni cerebrovascolari. Lo studio LIFE (Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension)²⁰ ha mostrato un miglioramento della prognosi correlato ad una significativa riduzione nell'incidenza di IVS, indipendentemente dal raggiungimento del target pressorio (non significativamente differente da quello raggiunto nei soggetti trattati con atenololo). La riduzione dell'IVS ha significativamente ridotto la mortalità ed il rischio di IC.

Allo stesso modo, la somministrazione di telmisartan (antagonista recettoriale AT1) ha dimostrato una maggiore regressione dell'IVS rispetto al carvedilolo, pur in presenza di un'eguale riduzione dei valori pressori²¹.

La fibrillazione atriale (FA) è un altro potente fattore di rischio per IC. Nello studio LIFE²², il losartan è risultato associato ad un'incidenza di nuovi casi di FA inferiore del 30% rispetto al gruppo in trattamento con atenololo. Contestualmente, si è osservata una maggiore regressione dei casi di IC nei pazienti in trattamento con l'antagonista recettoriale AT1 rispetto a quelli in terapia con β -bloccante: queste caratteristiche possono essere correlabili ad una riduzione del rimodellamento atriale dovuta al losartan o ad un'azione di questo farmaco sul batmotropismo dei miociti localizzati intorno allo sbocco delle vene polmonari nell'atrio sinistro.

Benefici ulteriori possono essere osservati, nello studio LIFE come in altri trials, per quanto attiene la ridotta incidenza di casi di diabete mellito, la regressione del rimodellamento vascolare e la micro-albuminuria: tutte condizioni patologiche notoriamente associate ad un aumentato rischio di sviluppare accidenti cerebrovascolari ¹⁴.

Ictus cerebrale: una catastrofe evitabile

Nella gestione dei pazienti a rischio di sviluppare IC, il valore della PAS svolge un ruolo predittivo importante non soltanto perché, quando elevato, costituisce il parametro più sensibile per considerare l'inizio di una terapia farmacologica, ma anche perché una sua rapida variazione in senso ipertensivo, evocata dallo sforzo fisico durante test ergometrico al treadmill, si è dimostrata un indicatore assai sensibile di futuri eventi cerebrovascolari, allo stesso modo in cui modifiche del tracciato elettrocardiografico in senso ischemico e/o la presenza di sintomi anginosi possono slantizzare una cardiopatia ischemica silente.

In un interessante studio finlandese ²³, i pazienti, che hanno manifestato un aumento della PAS >19.7 mmHg/min ed il cui test ergometrico ha mostrato un rapporto tra la PAS a 2 minuti dall'inizio del riposo e quello del valore picco durante sforzo superiore a 0.95, sono risultati maggiormente esposti alla probabilità di sviluppare episodi ictali. Ciò significa che quanto più marcata è la risposta ipertensiva all'esercizio e più lento il ritorno ai livelli pressori della condizione basale, tanto maggiore sarà il rischio di sviluppare IC nel corso degli anni successivi.

Tale riscontro scientifico può giustificare l'inizio di una terapia anti-ipertensiva (comportamentale e farmacologica) per quegli individui che ancora non sono affetti da un'ipertensione franca, ma che sono ad altissimo rischio di svilupparla. In questo senso, è realmente possibile operare una prevenzione contro la patologia ischemica cerebrale, in particolare servendosi di molecole in grado di interagire con i meccanismi dipendenti dal SRAA, che sono alla base della patologia ictale cerebrale.

A dispetto di ciò, anche nei paesi industrializzati, molti pazienti ipertesi rimangono misconosciuti o non trattati. Inoltre, è stato dimostrato che un'ampia proporzione di quelli che ricevono trattamento anti-ipertensivo non riescono a raggiungere un soddisfacente target pressorio, rimanendo ad alto rischio ²⁴. Tra questi ultimi vanno annoverati anche quei soggetti apparentemente ben controllati, in cui vi è il riscontro di alterazioni dell'omeostasi pressoria nel primo mattino ^{25,26}: infatti, la variazione circadiana giornaliera dei valori di PA prevede un rapido incremento in corrispondenza del picco cortisolico osservato in queste ore. Il cosiddetto "picco mattiniero" di PAS coincide con un aumentato rischio di IC e costituisce un importante fattore aggravante per la comparsa di questa patologia.

In effetti, il controllo della PAS è di più difficile attuazione rispetto a quello della PAD, come dimostrato nello studio PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) ²⁷. In questa popolazione, la riduzione efficace dei livelli di PAS dopo trattamento farmacologico è stata riscontrata meno frequentemente rispetto a quella della PAD e tale fenomeno si è verificato non

solo per la misurazione ambulatoriale della PA, ma anche per i valori pressori rilevati nelle 24 ore.

Nonostante questo dato, è però importante sottolineare che il raggiungimento di livelli pressori sistolici non ottimali, dopo adeguata terapia, non ha inciso sulla riduzione del rischio ottenuta dai pazienti inseriti nel braccio Isolated Systolic Hypertension (ISH) dello studio LIFE²⁸. In tale gruppo, infatti, sebbene i valori di PAS non siano per tutti i pazienti uniformemente inferiori a 140 mmHg, le curve di Kaplan-Meier, che indicano l'incidenza di primo episodio ictale, si separano molto presto a favore del gruppo in trattamento con losartan rispetto a quello in terapia con atenololo ($p = 0.02$). L'inibizione dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II, dunque, riesce a compensare la mancanza di beneficio derivante dall'incompleto successo della terapia antiipertensiva, corroborando l'evidenza che l'antagonismo farmacologico dei meccanismi predisponenti all'instaurarsi della patologia cerebrovascolare svolge un ruolo fondamentale nella riduzione del rischio di sviluppare IC.

La possibilità di arginare l'incidenza di nuovi eventi ischemici acuti cerebrali diviene, pertanto, una prospettiva possibile, se si considera un intervento aggressivo e mirato sul controllo dei valori di PAS attraverso l'utilizzo di molecole che siano in grado, al contempo, di indurre vasodilatazione e di bloccare la produzione dei radicali liberi dell'ossigeno, antagonizzando gli effetti dell'angiotensina II a livello endoteliale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Alberts MJ*. Update on the treatment and prevention of ischaemic stroke. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(5):438-41
- 2) *Bergen DC, Silberberg D*. Nervous system disorders: a global epidemic. *Arch Neurol* 2002; 59(7):1194-6
- 3) *Chalmers J, Todd A, Chapman N, et al*. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens* 2003; 21(4):651-63
- 4) *Palmer AJ, Valentine WJ, Roze S, Lammert M, Spiesser J, Gabriel S*. Overview of costs of stroke from published, incidence-based studies spanning 16 industrialized countries. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(1):19-26
- 5) *Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R*. 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(9349):1903-13
- 6) *Law MR, Morris JK, Wald NJ*. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj* 2009; 338:b1665
- 7) *Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM*. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham study. *Jama* 1970; 214(2):301-10
- 8) *Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP*. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. *Jama* 1981; 245(12):1225-9
- 9) *Petrovitch H, Curb JD, Bloom-Marcus E*. Isolated systolic hypertension and risk of stroke in Japanese-American men. *Stroke* 1995; 26(1):25-9
- 10) *Benetos A, Thomas F, Safar ME, Bean KE, Guize L*. Should diastolic and systolic

- blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1):163-8
- 11) *Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al.* Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Bmj* 2002; 324(7339):699-702
 - 12) *Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-53
 - 13) *Rezaiefar P, Pottie K.* Blood pressure and secondary prevention of strokes. How low should we go? Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Can Fam Physician* 2002; 48:1625-9
 - 14) *Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003
 - 15) *Staessen JA, Wang JG, Thijs L.* Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21(6):1055-76
 - 16) *Turnbull F.* Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395):1527-35
 - 17) *Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al.* Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36(6):1218-26
 - 18) *Poulet R, Gentile MT, Vecchione C, et al.* Acute hypertension induces oxidative stress in brain tissues. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26(2):253-62
 - 19) *Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al.* Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104(17):2039-44
 - 20) *Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al.* Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *Jama* 2004; 292(19):2350-6
 - 21) *Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L, et al.* 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(12 Pt 1):1563-9
 - 22) *Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, et al.* Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(5):712-9
 - 23) *Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT.* Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. *Stroke* 2001; 32(9):2036-41
 - 24) *Li C, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L.* Blood pressure control and risk of stroke: a population-based prospective cohort study. *Stroke* 2005; 36(4):725-30
 - 25) *Redon J, Roca-Cusachs A, Mora-Macia J.* Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. Analysis of the Control of Blood Pressure using Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Blood Press Monit* 2002; 7(2):111-6
 - 26) *Ishikawa J, Kario K, Eguchi K, et al.* Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. *Hypertens Res* 2006; 29(9):679-86

- 27) *Mancia G, Bombelli M, Lanzarotti A, et al.* Systolic vs diastolic blood pressure control in the hypertensive patients of the PAMELA population. *Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. Arch Intern Med* 2002; 162(5):582-6
- 28) *Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al.* Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *Jama* 2002; 288(12):1491-8