

IPERTENSIONE ARTERIOSA: ESISTONO NUOVI VALORI PRESSORI TARGET?

M. Volpe, A. Battistoni, F. Palano, G. Tocci

**Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia,
Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza", Roma.
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma.**

L'ipertensione arteriosa è una condizione clinica a larga diffusione nella popolazione generale, in grado di determinare un enorme impatto sui Sistemi Sanitari Nazionali in considerazione del carattere epidemico della sua elevata prevalenza e delle previsioni di aumentata incidenza nei prossimi trent'anni¹. L'ipertensione arteriosa riveste, inoltre, un ruolo centrale nell'ambito delle malattie cardiovascolari, essendo correlata in maniera significativa con lo sviluppo di infarto del miocardio, ictus cerebrale, scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale cronica, nonché con la mortalità per cause cardiovascolari e mortalità per tutte le cause².

D'altra parte, un trattamento efficace dei pazienti ipertesi, volto al raggiungimento ed al mantenimento degli obiettivi pressori raccomandati, si traduce nella riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare e renale indipendentemente dall'età e dal sesso³.

Le ultime linee-guida della European Society of Cardiology (ESC) e della European Society of Hypertension (ESH), redatte nel 2007, indicano, in accordo che le raccomandazioni del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure negli Stati Uniti, un valore di pressione sistolica inferiore a 140 mmHg e di pressione arteriosa diastolica inferiore a 90 mmHg come obiettivi raccomandati per tutti i pazienti affetti da ipertensione arteriosa, da raggiungere attraverso le modificazioni dello stile di vita e/o la terapia farmacologica antiipertensiva.

Sebbene esistano prove certe dei benefici che conseguono all'instaurazione di una terapia antiipertensiva tale da raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati, resta ancora oggi da colmare nella pratica clinica un enorme divario esistente tra gli obiettivi indicati ed il controllo della pressione arteriosa effettivamente ottenuto nella popolazione generale dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa⁵.

Controllo della pressione arteriosa nella pratica clinica: un obiettivo difficile da raggiungere

L'ipertensione arteriosa è una patologia complessa e multifattoriale. Come tale, essa risulta difficile da trattare: non essendo possibile identificare una causa scatenante nella maggior parte dei pazienti affetti, non è ugualmente possibile identificare una strategia terapeutica in grado di ottenere un controllo efficace e persistente dei valori pressori entro i limiti raccomandati.

A tale riguardo, una recente analisi dei dati raccolti da un grande studio osservazionale condotto a livello europeo sul controllo della pressione arteriosa in ambito specialistico, lo studio International Survey Evaluating Microalbuminuria Routinely by Cardiologists in Patients with Hypertension (I-SEARCH)⁶, ha dimostrato come solamente nel 25% dei pazienti ipertesi in trattamento farmacologico sono raggiunti i livelli pressori desiderati, in quasi tutti i paesi coinvolti nello studio. I risultati estrapolati da un'analisi dei dati di studi osservazionali, condotti in Italia tra il 2000 ed il 2007, confermano questa tendenza: su oltre 52.000 pazienti ipertesi inclusi in questa analisi, soltanto il 22% presentava valori di pressione arteriosa inferiori a 140/90 mmHg, mentre circa il 39% mostrava ipertensione arteriosa di primo grado, circa il 32% ipertensione arteriosa di secondo grado ed, infine, circa il 5% mostrava ipertensione sistolica isolata⁷. Un altro dato di incertezza deriva dalla constatazione che, sebbene nel corso degli ultimi venti anni sia cresciuta la percentuale di pazienti ipertesi in trattamento farmacologico, non è parallelamente aumentata la percentuale di pazienti che raggiungono adeguati livelli pressori in terapia. Ad esempio, negli Stati Uniti l'analisi dei dati derivanti dalle osservazioni periodiche condotte dallo studio National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES), dimostrano come il divario tra il numero di pazienti ipertesi trattati e il numero di pazienti trattati con successo sia rimasto pressoché invariato e pari al 26% negli ultimi trent'anni⁸.

Occorre, peraltro, sottolineare come anche negli studi clinici internazionali, controllati e randomizzati, in cui i pazienti vengono seguiti in modo rigoroso ed in accordo con le raccomandazioni della Medicina Basata sulle Evidenze (EBM), la percentuale di pazienti che raggiunge livelli pressori desiderati è una minoranza⁹, mentre la normalizzazione dei valori pressori (pressione arteriosa <130/80 mmHg) non viene pressoché mai raggiunta, particolarmente nei pazienti ipertesi ad elevato profilo di rischio cardiovascolare globale, come ad esempio i pazienti diabetici o con insufficienza renale. Questo dato conferma ancora una volta come il controllo dell'ipertensione arteriosa sia un obiettivo spesso molto difficile da raggiungere nella pratica clinica quotidiana del medico di medicina generale, così come dello specialista.

Nuove strategie per migliorare il controllo della pressione arteriosa

Le cause dei risultati insoddisfacenti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nella popolazione generale possono essere attribuite a diversi fattori, la maggior parte dei quali legati ad aspetti gestionali dell'approccio clinico al paziente iperteso. Tra questi è possibile identificare vari fattori, come scarsa aderenza da parte del paziente alle prescrizioni mediche (sia farmacologiche, che non farmacologiche), non soddisfacente comunicazione medico-paziente, iner-

zia clinica, scarsa conoscenza o adesione alle raccomandazioni delle linee-guida da parte del medico o, infine, prescrizione di dosi sub-ottimali di farmaci antiipertensivi ed uso insoddisfacente della terapia di combinazione. Tale strategia, basata sull'impiego di associazioni di molecole di diverse classi di farmaci ad azione sinergica e complementare, è notoriamente necessaria in circa il 60% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, al fine di raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati¹⁰. Le linee guida ESC/ESH raccomandano, infatti, che nei pazienti con ipertensione moderata a rischio cardiovascolare moderato la terapia antiipertensiva possa essere intrapresa con un solo farmaco a bassa dose, aumentando poi il dosaggio di questo o introducendone un altro in caso di inefficacia terapeutica, mentre nei pazienti con ipertensione di grado moderato-severo o in presenza di un profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato sia preferibile iniziare da subito una terapia di associazione con due classi di farmaci a basse dosi, che potranno essere incrementate o integrate con un altro farmaco qualora non fossero raggiunti i valori pressori desiderati⁴. A sostegno di tale approccio è possibile ricordare i dati del recente studio Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patient living with Systolic Hypertension Trial (ACCOMPLISH), in cui l'utilizzo sistematico di una terapia di associazione a dosaggio ottimale ha permesso di raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati in circa l'80% di pazienti trattati, rispetto al 37% di pazienti che in condizioni basali ricevevano varie terapie¹¹.

Nuovi obiettivi terapeutici nel trattamento dell'ipertensione arteriosa

Data la complessità della gestione del paziente iperteso, a partire dall'inquadramento del profilo di rischio cardiovascolare fino ad arrivare all'individuazione di un'adeguata terapia antiipertensiva, appare estremamente importante definire con precisione quali siano gli obiettivi pressori da perseguire per mezzo del trattamento antiipertensivo. In questo ambito, infatti, le linee guida non appaiono sempre univoche, talora suggerendo obiettivi differenti nei vari gruppi di pazienti, talora raccomandando obiettivi molto ambiziosi, difficili da raggiungere nella pratica clinica quotidiana. Secondo le linee guida ESH/ESC 2007 è "opportuno" raggiungere valori di pressione arteriosa sistolica al di sotto di 140 mmHg e di pressione arteriosa diastolica al di sotto di 90 mmHg in tutti i pazienti ipertesi a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. Valori inferiori vanno raggiunti, quando tollerati, poiché è noto che il rischio cardiovascolare aumenta in modo esponenziale già a partire da valori pressori corrispondenti a 120/70 mmHg⁴.

A questo proposito, occorre, tuttavia, sottolineare che, mentre la relazione continua tra valori di pressione arteriosa e rischio di infarto del miocardio ed ictus cerebrale a partire da 120/70 mmHg deriva da dati epidemiologici ricavati dalla popolazione generale, non è stato dimostrato in modo inequivocabile come una riduzione della pressione arteriosa, ad esempio da 130 a 120 mmHg per la sistolica o da 80 mmHg a 70 mmHg per la diastolica, abbia un effetto benefico in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, soprattutto in popolazioni a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. Inoltre, è stato recentemente sottolineato che la relazione lineare tra i livelli di pressione arteriosa ed il rischio di eventi coronarici nell'intervallo di valori di

pressione arteriosa sistolica compreso tra 115-130 mmHg si evidenzia solo quando i dati sono analizzati secondo una scala logaritmica. Al contrario, con una scala lineare (ossia come si verifica nella pratica clinica quotidiana), l'aumento degli eventi cardiovascolari, soprattutto infarto del miocardio, si verifica solo per livelli di pressione arteriosa sistolica superiori a 130 mmHg e di diastolica superiori a 85 mmHg¹².

Definire, pertanto, quale sia l'intervallo ottimale di valori pressori da raggiungere nella popolazione di pazienti con ipertensione arteriosa ed elevato profilo di rischio cardiovascolare risulta difficile. Una recente "revisione" (il cosiddetto "reappraisal") delle linee guida dell'ipertensione arteriosa da parte della ESH, in linea con le raccomandazioni di altre società scientifiche, indica come obiettivo nei pazienti affetti da diabete mellito, insufficienza renale o con precedenti cardiovascolari, livelli pressori di pressione arteriosa inferiori a 130 mmHg per la sistolica ed inferiori a 80 mmHg per la diastolica⁴. L'indicazione a raggiungere livelli pressori più "ambiziosi" nei pazienti ad elevato profilo di rischio cardiovascolare è stata anche recentemente recepita nelle linee guida per il trattamento dei pazienti nefropatici e diabetici. In quest'ultimo caso, il dato appare supportato dall'evidenza che il rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici aumenta gradualmente e continuativamente all'aumentare dei valori di pressione arteriosa, fin dallo stadio di pre-ipertensione¹³⁻¹⁴.

Sulla base dei risultati degli studi osservazionali e dall'analisi dei grandi database epidemiologici, condotti in passato, è stato dimostrato che negli individui con pressione arteriosa sistolica <120 mmHg e pressione arteriosa diastolica <85 mmHg si assiste alla riduzione degli eventi ischemici cardiaci, degli eventi ischemici cerebrali e della mortalità per cause cardiovascolari. Il rischio di eventi cardiovascolari, dunque, inizierebbe ad aumentare al crescere dei valori pressori, anche nell'ambito di valori compresi tra 115 e 130 mmHg di pressione arteriosa sistolica e tra 75 ed 85 mmHg di pressione arteriosa diastolica¹⁵⁻¹⁶. Queste evidenze hanno spinto negli ultimi anni a diffondere il principio "The Lower, The Better" (ossia, maggiore è l'entità della riduzione della pressione arteriosa, maggiore è il beneficio derivante in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari e riduzione del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare) in maniera indiscriminata nell'ambito del trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Ridurre i valori pressori oltre i valori di normalità: il concetto della curva J

Alla luce dei risultati degli studi clinici di intervento più recenti nel campo dell'ipertensione arteriosa, si sta facendo progressivamente strada una corrente di pensiero, secondo la quale l'obiettivo pressorio più adeguato da perseguire nei pazienti con ipertensione arteriosa ad elevato profilo di rischio cardiovascolare debba essere quello corrispondente ad un miglioramento della loro prognosi, non essendo unicamente legato all'entità della riduzione pressoria. In quest'ottica, va tenuto presente che già nel 1987 fu suggerito un potenziale danno collegato ad un eccessivo abbassamento dei valori pressori al di sotto di 130/80 mmHg nei pazienti ipertesi con storia di malattia coronarica, ed in particolare di infarto del miocardio. In questi pazienti, infatti, i livelli pressori più bassi sono associati ad un aumento del tasso di mortalità per cause cardiovascolari (fig. 1). Questo fenomeno, definito "curva J"¹⁷, può essere universal-

mente accettato per valori pressori estremamente bassi, sebbene non sia ancora nota la soglia pressoria inferiore di inizio dell'aumento del rischio. Pertanto, resta da definire quali dovrebbero essere i livelli pressori raggiungibili in totale sicurezza tramite terapia antipertensiva, specialmente nei pazienti ipertesi con rischio cardiovascolare elevato o molto elevato.

I risultati di diversi studi clinici d'intervento randomizzati e controllati hanno riportato in discussione la validità del concetto della "curva J", dimostrando un aumento del rischio di eventi coronarici, soprattutto infarto del miocardio, nei sottogruppi dei pazienti ipertesi con valori pressori più bassi. Tale rischio aumentava maggiormente in presenza di condizioni concomitanti, come diabete mellito, insufficienza renale o precedente storia di malattia ischemica cardiaca. Negli studi International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)²¹, Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)²² e, più recentemente, nello studio ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)²³, il rischio di sviluppare eventi coronarici è risultato aumentato nei pazienti ipertesi ad elevato profilo di rischio cardiovascolare che raggiungevano valori pressori più bassi (fig. 2).

Quindi, da un lato esistono solide prove che suggeriscono come il rischio cardiovascolare aumenti progressivamente per valori di pressione arteriosa superiori a 130/80 mmHg nella popolazione generale. Dall'altro lato, invece, studi clinici condotti in pazienti ipertesi ad elevato profilo di rischio cardiovascolare mettono in dubbio l'efficacia di una strategia intensiva, volta a ridurre la pressione arteriosa al di sotto di tale soglia.

Siamo di fronte ad un dilemma: mentre abbiamo buone ragioni per abbassare i livelli pressori oltre 130/80 mmHg nei pazienti ad elevato rischio

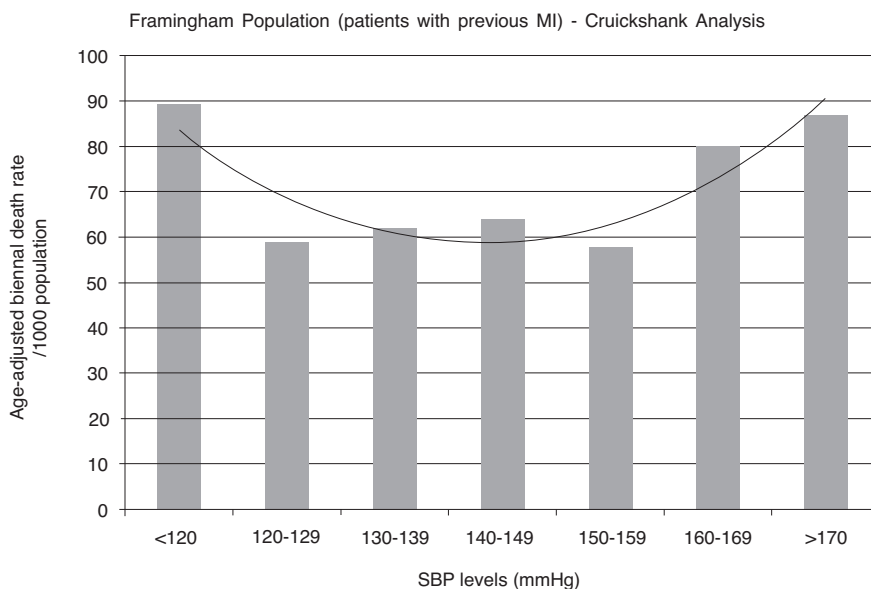
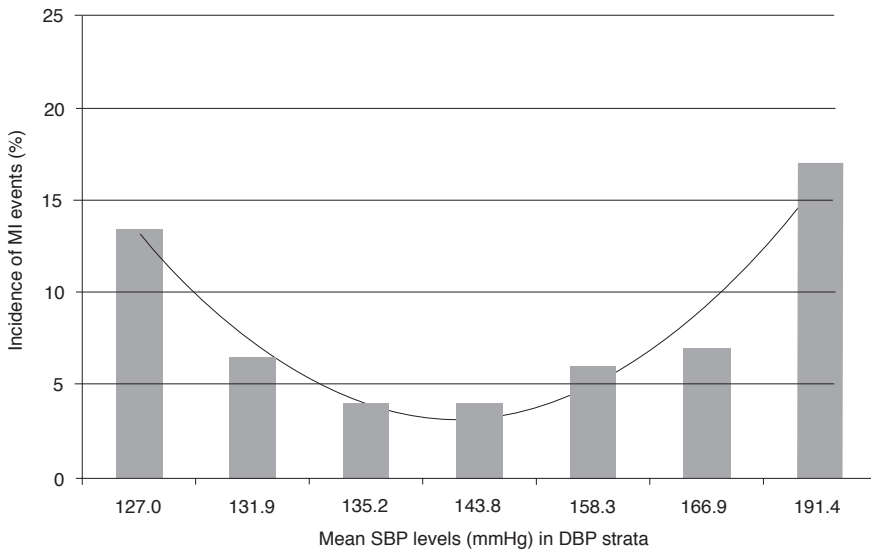


Fig. 1. Incidenza di infarto del miocardio in relazione ai valori di pressione arteriosa sistolica nella popolazione dello studio di Framingham.

cardiovascolare²⁴⁻²⁵, soprattutto in presenza di diabete o malattia renale²⁶⁻²⁷, assistiamo all'accumularsi di prove che ci indicano come un controllo eccessivamente rigido dei valori pressori potrebbe non comportare ulteriori vantaggi nei pazienti diabetici²⁸⁻²⁹ e potenzialmente procurare degli svantaggi in termini di rischio coronarico.

A - INVEST population (patients with previous MI)



B - ONTARGET population

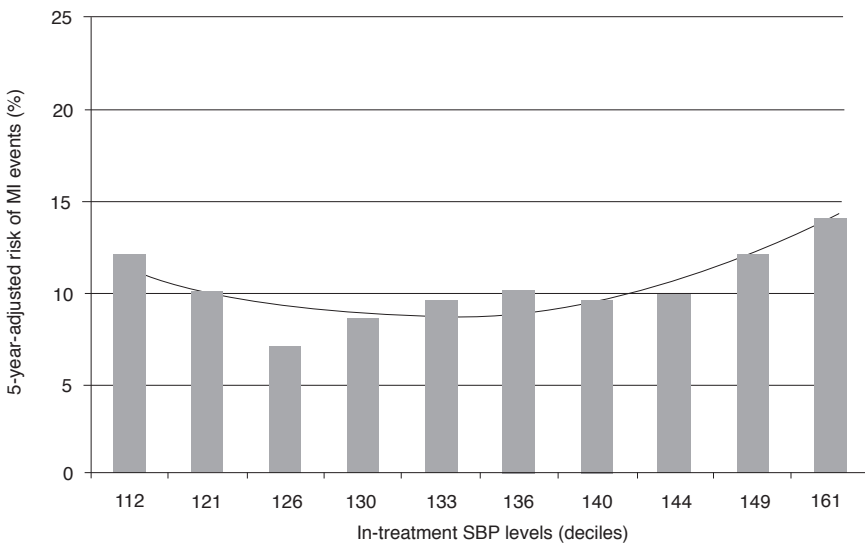


Fig. 2. Incidenza di infarto del miocardio in relazione ai valori di pressione arteriosa sistolica nello studio INVEST (pannello A) e nello studio ONTARGET (pannello B).

Le attuali linee-guida non indicano quale sia la soglia pressoria inferiore al di sotto della quale non spingersi. Lo studio Action To Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure (ACCORD) è stato disegnato per valutare questo aspetto²⁸. Lo scopo dello studio è stato quello di definire i vantaggi ottenuti in termini di riduzione del numero di eventi cardiovascolari in una popolazione di pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare, affetti da diabete di tipo 2, tramite una terapia intensiva volta a raggiungere livelli pressori sistolici <120 mmHg. Partendo da valori pressori comparabili in condizioni basali, dopo un periodo di osservazione di circa 1 anno, il gruppo trattato con la terapia più “aggressiva” raggiungeva valori di pressione arteriosa sistolica pari a 119.3 mmHg mentre il gruppo “convenzionale” si attestava su valori di pressione arteriosa sistolica pari a 133.5 mmHg. L’importante diminuzione dei livelli pressori nel gruppo trattato in maniera intensiva non correleva, tuttavia, con una diminuzione dell’incidenza degli eventi inclusi nell’obiettivo primario (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte per cause cardiovascolari). Un’analisi dettagliata dei risultati, inoltre, dimostrava che il trattamento intensivo non aveva benefici sul tasso di eventi cardiovascolari maggiori, né sulla mortalità sia per cause cardiovascolari che non cardiovascolari (entrambe mostravano anzi una tendenza ad aumentare), mentre si riscontrava diminuzione del tasso di incidenza degli ictus cerebrali, fatali e non fatali, ed un peggioramento significativo della funzione renale.

Del tutto recentemente, i dati preliminari dello studio Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) hanno messo in luce come il trattamento dei pazienti diabetici con alte dosi di ARB determini un rischio aumentato di incorrere in infarto acuto del miocardio fatale nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. L’aumento degli eventi si verifica solo nei pazienti con pregressa coronaropatia ed è più frequente nei pazienti che raggiungono livelli pressori molto bassi.

Considerazioni finali

In conclusione, si può auspicare che nelle prossime linee guida per il trattamento dell’ipertensione arteriosa (come già ventilato nel documento redatto nel 2009 da un gruppo di esperti per il “reappraisal” della linee guida europee) nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato sia suggerita in primo luogo un’attenta valutazione dell’eventuale malattia coronarica ed in secondo luogo una maggiore cautela nel porre come obiettivo della terapia livelli pressori troppo bassi. Questi accorgimenti dovrebbero essere attuati in particolare nei pazienti con familiarità per malattie cardiovascolari, in quelli con anamnesi personale positiva per queste patologie, in quelli con angina stabile o reperti elettrocardiografici indici di ischemia inducibile, nei pazienti con ipertrofia o disfunzione ventricolare sinistra ed, infine, nei pazienti con almeno altri due fattori di rischio cardiovascolare (ad esempio, fumo, dislipidemia, diabete mellito). In questa tipologia di pazienti sarebbe preferibile un approccio terapeutico che privilegiasse la riduzione del profilo di rischio cardiovascolare globale, agendo su più fattori in modo concomitante, piuttosto che spingendo oltremodo il trattamento intensivo farmacologico volto alla riduzione dei valori pressori oltre i limiti di normalità.

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, si potrebbe, pertanto,

prevedere di indicare come obiettivo pressorio da raggiungere nella popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa valori pressori inferiori a 140/90 mmHg. Tale obiettivo, semplice e perseguibile, renderebbe probabilmente anche più usufruibili le raccomandazioni delle linee guida rispetto ai numerosi obiettivi raccomandati con le diverse metodiche e nei diversi sottogruppi di pazienti ipertesi. Al tempo stesso, andrebbero sempre posti in atto cambiamenti virtuosi ed efficaci dello stile di vita e, ove necessario, associare una terapia con farmaci ipocolesterolemizzanti, antidiabetici ed antiaggreganti, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare globale del singolo individuo, piuttosto che abbassare “meccanicamente” i valori di pressione arteriosa ¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *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
- 2) *Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH.* Essential Hypertension. *Lancet* 2003; 361:1629-41
- 3) *Tumbull F.* Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overview of randomized trials. *Lancet* 2003; 362:1527-35
- 4) *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B.* Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751-62
- 5) *Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kautarinen 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(18):2363-69
- 6) *Böhm M, Thoenes M, Danchin N, Bramlage P, La Puerta P, Volpe M.* Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007; 25:2317-24
- 7) *Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, Ambrosioni E, Menotti A, Zanchetti A, Mancia G.* Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1491-98
- 8) *Chobanian AV.* Shattuck lecture. The hypertension paradox-more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361:878-887
- 9) *Mancia G, Grassi G.* Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461-64
- 10) *Volpe M, Tocci G.* Rethinking targets of blood pressure and guidelines for hypertension clinical management. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (11):3465-71
- 11) *Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.* Benazepril plus amlodipine or hydro-

- chlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-28
- 12) *Law MR, Wald NJ*. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2002 Jun 29; 324(7353):1570-6.
 - 13) *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 Feb; 16(2):434-44
 - 14) *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. *BMJ* 2000 Aug 12; 321(7258):412-9
 - 15) *Lewington S, Clarke R, Qizilbash N*. 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 Dec 14; 360(9349):1903-13
 - 16) *Vasan RS, Larson MG, Leip EP*. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001 Nov 1; 345(18):1291-7
 - 17) *Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ*. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987 Mar 14; 1(8533):581-4
 - 18) *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*. 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(21):2805-16
 - 19) *Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C*. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15):1547-59
 - 20) *Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P*. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9644):1174-83
 - 21) *Messerli FH, Mancina 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(12):884-93
 - 22) *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(11):2163-8
 - 23) *Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancina G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Bohm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S*. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27(7):1360-9
 - 24) *Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O*. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6):580-91
 - 25) *Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O*. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5):383-93
 - 26) *UK Prospective Diabetes Study Group*. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160):703-13

- 27) *Heart Outcomes Prevention Evaluation 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(9200): 253-9
- 28) *Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, Simons- Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F*. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1575-85
- 29) *Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B*. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9590):829-40