

Θεραπευτικοί στόχοι στην υπέρταση πριν και μετά τή μελέτη SPRINT

Μέρος 1^ο

Χαράλαμπος Ι. Λιάκος, MD, MSc, PhD

Καρδιολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Τατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γπποκράτειο ΓΝΑ

1. Εισαγωγή

Η επίδιδωκόμενη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) με την εφαρμοζόμενη υγιεινοδιαιτητική άγωγή ή/καί τή χορηγούμενη άντιυπερτασική φαρμακευτική άγωγή άποτέλεσε διαχρονικά πεδίο έντονης έρευνας και προβληματισμού. Στο δόγμα «όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα» έναντιώθηκε ή υπόθεση τής «καμπύλης J» και τὸ νέο δόγμα «όσο νωρίτερα τόσο καλύτερα».

Έπίσημες συστάσεις σχετικά με τὸν επίδιδωκόμενο στόχο για τὰ επίπεδα τής ΑΠ, διαβαθμισμένες ανά κατηγορία σύστασης (I, IIa, IIb ή C) και επίπεδο άπόδειξης (A, B ή C), διατυπώνονται καταρχήν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τήν υπέρταση, πὸν έκδόθηκαν τὸ 2013 άπό τήν Εὐρωπαϊκή Έταιρεία Υπέρτασης (ESH) σὲ συνεργασία με τήν Εὐρωπαϊκή Καρδιολογική Έταιρεία (ESC).¹ Η δημοσίευση, ώστόσο, τὸ 2015 τής μελέτης SPRINT (Systolic blood Pressure Intervention Trial) ήρθε νά «ταράξει τὰ νερά», καθὼς ή επίτευξη χαμηλότερων στόχων ΑΠ, άπό αὐτοὺς πὸν προτείνουν οί οδηγίες ESH/ESC τὸ 2013, σχετίστηκε με μειωμένα καρδιαγγειακά συμβάματα και όλική θνητότητα.² Έτσι, οί πρόσφατες οδηγίες για τήν καρδιαγγειακή πρόληψη πὸν έκδόθηκαν τὸ 2016 άπό τήν ESC σὲ συνεργασία με άλλες σχετικές Έταιρείες έπαναδιατυπώνουν ή/καί έπανακαθορίζουν μερικῶς τοὺς επίδιδωκόμενους στόχους για τήν ΑΠ, λαμβάνοντας ὑπ' όψιν και τὰ άποτελέσματα τής μελέτης SPRINT.³

Στὸ παρὸν κείμενο γίνεται μιὰ άνασκόπηση

τοῦ θέματος, παραθέτοντας τὶς συστάσεις τῶν Εὐρωπαϊκῶν κατευθυντήριων οδηγίων, άλλὰ και έπιχειρώντας μιὰ κριτική παρουσίαση τῶν άποτελεσμάτων τής μελέτης SPRINT.

2. Συστάσεις κατευθυντήριων οδηγίων ESH/ESC τὸ 2013

Ένιαίος στόχος για τήν συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) <140 mmHg προτείνεται στις οδηγίες ESH/ESC τὸ 2013 για ὅλους τοὺς υπέρτασικούς, άνεξαρθήτως καρδιαγγειακοῦ κινδύνου (κατηγορία σύστασης I ή IIa, επίπεδο άπόδειξης A ή B ανάλογα με τήν κατηγορία άσθενῶν, π.χ. διαβητικοί, νεφροπαθείς κλπ). Έξαίρεση άποτελοῦν οί ήλικιωμένοι και πιθανῶς οί άσθενείς με έκδηλη πρωτεϊνουρία (βλέπε παρακάτω).

Άναφορικά με τή διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ), ὁ προτεινόμενος στόχος είναι <90 mmHg, με εξαίρεση τοὺς διαβητικούς στοὺς ὁποίους συστήνεται ΔΑΠ <85 mmHg (κατηγορία σύστασης I, επίπεδο άπόδειξης A).

Η συλλογιστική σχετικά με τὸν προτεινόμενο στόχο για τήν ΑΠ στις έπιμέρους κατηγορίες άσθενῶν αναλύεται στη συνέχεια.

Υπέρτασικοί χαμηλοῦ-μετρίου καρδιαγγειακοῦ κινδύνου

Σὲ τρεῖς μελέτες,^{4,6} ή μείωση τής ΣΑΠ <140 mmHg σχετίστηκε με σημαντική μείωση τῶν καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων συγκριτικά με τήν ὁμάδα έλέγχου στην ὁποία ή έπιτευχθεῖσα ΣΑΠ ήταν >140 mmHg. Παρ' ὅτι σὲ δύο άπό αὐτὲς τὶς

μελέτες ό καρδιαγγειακός κίνδυνος στην ομάδα με τη λιγότερο έντατική άγωγή ήταν ύψηλός (10ετής καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα >20%),^{5,6} πρόσφατη ύπο-ανάλυση της μελέτης FEVER (Felodipine EVEnt Reduction) έδειξε ό τι ή μείωση της ΣΑΠ <140 mmHg συνοδεύεται από βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης και σε άσθενείς με μικρότερο (<20%) καρδιαγγειακό κίνδυνο (χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ή καρδιαγγειακής νόσου).⁷ Έτσι, ό προτεινόμενος στόχος για την ΑΠ είναι <140/90 mmHg (κατηγορία σύστασης I, επίπεδο απόδειξης B).

Υπερτασικοί ύψηλότευ καρδιαγγειακού κινδύνου

Η άναθεώρηση τόν όδηγιών τó 2009,⁸ μετά από έκτεταμένη άνασκόπηση τυχαιοποιημένων μελετών,⁹ έπισήμανε ό τι δέν ύπάρχουν ούσιαστικά στοιχεία πού νά δικαιολογούν την μείωση της ΑΠ <130/80 mmHg σε άσθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου (άσθενείς ύψηλότευ καρδιαγγειακού κινδύνου).

- Άσθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Παρά τó γεγονός ό τι ή μείωση της ΑΠ συνδέεται με σημαντική μείωση τών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς άσθενείς, σε καμία από τις σχετικές μελέτες ή ΣΑΠ δέν μειώθηκε <130 mmHg.^{7,10,11-15} Η μόνη μελέτη διαβητικών, στην όποία έπιτεύχθηκαν τιμές ΣΑΠ έλαφρώς χαμηλότερες από 130 mmHg, ήταν ή μελέτη ABCD, μιά μικρή μελέτη στην όποία τά καρδιαγγειακά συμβάματα (ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο μόνο) δέν ήταν σταθερά μειωμένα.¹⁶ Η σαφώς μεγαλύτερη μελέτη ACCORD (Action to Control CardíOvascular Risk in Diabetes) άπέτυχε νά δείξει σημαντική μείωση στην έπίπτωση τών μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς, τών όποιών ή μέση ΣΑΠ μειώθηκε στο επίπεδο τών 119 mmHg, σε σύγκριση με άσθενείς τών όποιών ή μέση ΣΑΠ παρέμεινε στο επίπεδο τών 133 mmHg.¹⁷ Έτσι, ό προτεινόμενος στόχος για την ΑΠ στους διαβητικούς είναι <140/85 mmHg (κατηγορία σύστασης I, επίπεδο απόδειξης A) (ιδανικές τιμές για τή ΔΑΠ 80-85 mmHg).

- Άσθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Σε δύο μελέτες άσθενών με ιστορικό άγγεια-

κού έγκεφαλικού έπεισοδίου,^{18,19} ή έπιθετική μείωση της ΑΠ συνδέθηκε με σημαντική μείωση τών έγκεφαλικών και τών λοιπών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όμως δέν έπιτεύχθηκαν τιμές ΣΑΠ <130 mmHg. Σε μιά τρίτη σαφώς μεγαλύτερη μελέτη σύγκρισης ομάδων με βάση την έπιτευχθείσα ΣΑΠ (136 έναντι 140 mmHg) δέν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα καρδιαγγειακά συμβάματα.²⁰ Σε διάφορες μελέτες άσθενών με ιστορικό στεφανιαίας νόσου κατέστησαν έφικτές τιμές ΣΑΠ <130 mmHg μέσω έντατικής άγωγής, τά άποτελέσματα όμως ως πρός τά καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν άντιφατικά.²¹⁻²⁵ Έτσι, ό προτεινόμενος στόχος για την ΑΠ στους άσθενείς με έγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο είναι <140/90 mmHg (κατηγορία σύστασης Ια, επίπεδο απόδειξης B).

- Άσθενείς με νεφρική νόσο

Σε άσθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), με ή χωρίς διαβήτη, δυό είναι οι στόχοι της θεραπείας: (1) ή πρόληψη τών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (ή πιό συχνή έπιπλοκή της ΧΝΝ) και (2) ή πρόληψη ή ή καθυστέρηση της περαιτέρω έπιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Δυστυχώς, τά στοιχεία σχετικά με τόν στόχο για την ΑΠ, πού πρέπει νά έπιτευχθεί σε αυτούς τούς άσθενείς, είναι λιγοστά και άντικρουόμενα.²⁶ Σε τρεις μελέτες τυχαιοποίησης άσθενών με ΧΝΝ (στην μεγάλη πλειοψηφία τους χωρίς διαβήτη) δέν ύπέρξαν σημαντικές διαφορές όσον άφορά στην έκδήλωση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ή θανάτου μεταξύ της ομάδας στην όποία έτέθη χαμηλότερος στόχος ΣΑΠ (125-130 mmHg) και της ομάδας με ύψηλότερο στόχο ΣΑΠ (<140 mmHg).²⁷⁻²⁹ Μόνο μετά από μακρά περίοδο παρακολούθησης, διαπιστώθηκε (στις δύο από αυτές τις μελέτες) τάση πρός μικρότερη έπίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους άσθενείς με έντατικότερη μείωση της ΑΠ, κυρίως σε αυτούς πού παρουσίαζαν πρωτεϊνουρία.^{30,31}

Οί δύο μεγάλες μελέτες άσθενών με διαβητική νεφροπάθεια δέν παρέχουν πληροφορίες για τó ύποτιθέμενο όφελος της μείωσης της ΣΑΠ <130 mmHg, καθώς ό μέσος όρος έπιτευχθείσας ΣΑΠ στις δύο αυτές μελέτες ήταν 140 και 143 mmHg, αντίστοιχα.^{32,33} Μόνο σε μιά πρόσφατη μελέτη, πού άφορούσε σε παιδιά, ύπέρξε μείωση στα νεφρικά συμβάματα [δηλαδή στη μείωση τού ρυθ-

μού σπειραματικής διήθησης (GFR) και στην εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής νόσου] σε όσα παιδιά τυχαιοποιήθηκαν σε χαμηλότερο στόχο ΑΠ (κάτω από το 50^ο εκατοστημόριο) συγκριτικά με όσα τυχαιοποιήθηκαν σε υψηλότερο στόχο ΑΠ (πάνω από το 50^ο εκατοστημόριο).³⁴ Βασικός περιορισμός της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι οι εν λόγω τιμές ΑΠ στα παιδιά δεν είναι συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων. Στη μελέτη ACCORD, οι ασθενείς με φυσιολογικό εκτιμώμενο GFR (eGFR), που κατατάχθηκαν στο σκέλος έντατικότερης μείωσης της ΑΠ (119/67 έναντι 134/73 mmHg), παρουσίασαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης eGFR <30 ml/min/1.73m².¹⁷ Επιπλέον, πρόσφατες μετα-αναλύσεις, που εξέτασαν διαφορετικούς στόχους μείωσης της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ, απέτυχαν να αποδείξουν κάποιο σαφές όφελος όσον αφορά στα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα από την επίτευξη χαμηλότερων στόχων ΑΠ.^{35,36}

Έτσι, ο προτεινόμενος στόχος για την ΑΠ στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι <140/90 mmHg (κατηγορία σύστασης Ια, επίπεδο απόδειξης Β). Ωστόσο, στους ασθενείς με έκδηλη πρωτεϊνουρία τιμές ΣΑΠ <130 mmHg μπορούν να επιδιωχθούν, με την προϋπόθεση ότι θα παρακολουθούνται στενά πιθανές μεταβολές του eGFR (κατηγορία σύστασης Ιβ, επίπεδο απόδειξης Β).

Ηλικιωμένοι υπερτασικοί

Στο σημαντικό άριθμο τυχαιοποιημένων μελετών χορήγησης αντιυπερτασικής αγωγής σε ηλικιωμένους (συμπεριλαμβανομένης και μελέτης με ασθενείς ηλικίας 80 ετών ή και περισσότερο),³⁷ από όπου προκύπτει βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης με τη μείωση της ΑΠ, η μέση επιτευχθείσα ΣΑΠ ποτέ δεν ήταν σε επίπεδα <140 mmHg.⁹ Αντίστροφα, δύο πρόσφατες Ιαπωνικές μελέτες σύγκρισης έντατικής έναντι λιγότερο έντατικής θεραπείας απέτυχαν να δείξουν περισσότερα όφελι από τη μείωση της μέσης ΣΑΠ σε επίπεδα 136 και 137 mmHg έναντι μείωσης σε επίπεδα 145 και 142 mmHg, αντίστοιχα.^{38,39} Αντίθετα, υπο-ανάλυση της μελέτης FEVER, που αφορούσε σε ηλικιωμένους, έδειξε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τη μείωση της ΣΑΠ σε επίπεδα μόλις κάτω από 140 mmHg (συγκριτικά με αυτά των 145 mmHg).⁷

Οι οδηγίες ESH/ESC του 2013 καταλήγουν να προτείνουν τα εξής: (1) σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ηλικίας <80 ετών με ΣΑΠ ≥160 mmHg συστήνεται μείωση της ΣΑΠ σε τιμές μεταξύ 150 και 140 mmHg (κατηγορία σύστασης Ι, επίπεδο απόδειξης Α) ή και <140 mmHg επί καλής φυσικής κατάστασης (κατηγορία σύστασης Ιβ, επίπεδο απόδειξης C), ο δε στόχος της ΣΑΠ θα πρέπει να εξατομικεύεται σε «εϋθραυστους» ηλικιωμένους (κατηγορία σύστασης Ιβ, επίπεδο απόδειξης C), (2) σε υπερτασικούς ηλικίας >80 ετών με ΣΑΠ ≥160 mmHg προτείνεται μείωση της ΣΑΠ σε τιμές μεταξύ 150 και 140 mmHg, υπό την προϋπόθεση ότι είναι σε καλή σωματική και διανοητική κατάσταση (κατηγορία σύστασης Ι, επίπεδο απόδειξης Β) και (3) ο στόχος για τη ΔΑΠ είναι <90 mmHg (κατηγορία σύστασης Ι, επίπεδο απόδειξης Α).

Το δόγμα “όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα” έναντι της υπόθεσης της καμπύλης J

Η αντίληψη ότι όσο χαμηλότερη είναι η επιτευχθείσα ΣΑΠ και ΔΑΠ τόσο καλύτερη είναι η έκβαση των ασθενών στηρίζεται στην άμεση συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τουλάχιστον έως το επίπεδο 115/75 mmHg, όπως προέκυψε από μετα-ανάλυση 1 εκατομμυρίου ατόμων χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, που παρακολουθήθηκαν περίπου 14 χρόνια.⁴⁰ Βάσει αυτών των εύρημάτων, θεωρήθηκε ότι η άμεση σχέση μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων υπάρχει και όταν η πτώση της ΑΠ επιτυγχάνεται με τη χορήγηση φαρμάκων, τα δε ευεργετικά αποτελέσματα της μείωσης της ΑΠ μπορούν να ισχύουν και για υπερτασικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Παρ’ όλα αυτά, από τη στιγμή που δεν υπάρχουν μελέτες σχεδιασμένες για να εξετάσουν αυτή τη συλλογιστική, τα μόνα διαθέσιμα στοιχεία, που να υποστηρίζουν το δόγμα “όσο χαμηλότερη είναι η ΑΠ τόσο καλύτερα”, προέρχονται από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών, που δείχνουν ότι η μείωση της ΣΑΠ σε μέση τιμή 126 mmHg συγκριτικά με 131 mmHg παρουσίασε αναλογικά τα ίδια όφελι με αντίστοιχη μείωση της ΣΑΠ σε μέση τιμή 140 mmHg συγκριτικά με 145 mmHg.⁴¹ Πρόκειται, ωστόσο, για άναδρομικές αναλύσεις, στις οποίες ο διαχωρισμός των ασθενών σε κατηγορίες ανάλογα με την ΑΠ δεν

υπήρχε στον αρχικό σχεδιασμό τυχαιοποίησης των ασθενών.

Η υπόθεση της καμπύλης J υποστηρίζει ότι ναί μὲν ἡ πτώση τῆς ΑΠ συνοδεύεται ἀπὸ βελτίωση τῆς καρδιαγγειακῆς νοσηρότητας καὶ θνητότητας, αὐτὸ ὅμως ἰσχύει μέχρι ἓνα σημεῖο καθ' ὅτι περαιτέρω μείωση τῆς ΑΠ ὀδηγεῖ στὰ ἀκριβῶς ἀντίθετα ἀποτελέσματα. Αὐτὴ ἡ ὑπόθεση εἶναι ἀρκετὰ δημοφιλῆς γιὰ διάφορους λόγους: (1) ἡ κοινὴ λογικὴ ὑποδεικνύει ὅτι θὰ πρέπει νὰ ὑπάρχει ἓνα κατώτατο ὄριο τῆς ΑΠ, κάτω ἀπὸ τὸ ὁποῖο ἡ ἐπιβίωση εἶναι μειωμένη, (2) ἀπὸ τὴ φυσιολογία γνωρίζουμε ὅτι ὑπάρχει ἓνα κατώτατο (καὶ ἓνα ἀνώτατο) ὄριο ΑΠ, μέχρι τὸ ὁποῖο ἐπιτυγχάνεται ἡ αὐτορρυθμιστὴ τῆς αἱμάτωσης τῶν διαφόρων ὀργάνων, ὄριο τὸ ὁποῖο μπορεῖ νὰ μεταβληθεῖ πρὸς τὰ πάνω σὲ περίπτωσι ἀγγειακῆς νόσου καὶ (3) ὑπάρχει καὶ ἡ παλαιὰ πεποίθησι, ὅτι ἡ ἀυξημένη ΑΠ ἀποτελεῖ ἀντιρροπιστικὸ μηχανισμό γιὰ τὴ διατήρησι τῆς αἱμάτωσης τῶν ὀργάνων (ἡ «οὐσιώδης» φύσι τῆς ὑπέρτασης).⁴² Ἡ σωστὴ διερεύνησι τῆς ὑπόθεσι τῆς καμπύλης J ἀπαιτεῖ τὴν τυχαιοποιημένη σύγκρισι τριῶν στόχων γιὰ τὴν ΑΠ. Αὐτὴ ἐπιχειρήθηκε μόνο στὴ μελέτη HOT, ἀλλὰ σὲ ἀσθενεῖς χαμηλοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου καὶ στοχεύοντας μόνο τὴ ΔΑΠ.¹¹ Λόγω τῆς ἔλλειψις ἄμεσων ἀποδείξεων, ἐπιχειρήθηκε ἔμμεσι συσχέτισι τῆς ἔκβασι τῶν ἀσθενῶν μὲ τὴν ἐπιτευχθεῖσα ΑΠ.⁴² Ἀπὸ τὴν ἀνασκόπησι σχετικῶν μελετῶν προκύπτουν ἀντικρουόμενα ἀποτελέσματα σχετικὰ μὲ τὴν ὑπαρξὴ^{43,44} ἢ μὴ^{11,45,46} τῆς καμπύλης J, ἐνῶ σὲ μερικὲς μελέτες καμπύλη J παρατηρήθηκε ἀκόμα καὶ σὲ ἀσθενεῖς ποὺ ἔλαβαν εἰκονικὸ φάρμακο.^{47,48} Ἐπιπλέον, δύο μελέτες σύγκρισις, ἐπιθετικότερης ἔναντι λιγότερο ἐπιθετικῆς μείωσι τῆς LDL, μὲ τὴ χρῆσι στατινῶν, διαπίστωσαν καμπύλη J μεταξὺ ἐπιπέδων ΑΠ καὶ ἀνεπιθύμητων καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων, παρ' ὅτι τὸ πρωτόκολλο δὲν περιλάμβανε παρέμβασι μείωσι τῆς ΑΠ.^{49,50} Ἡ προσέγγισι αὐτὴ διερεύνησι τῆς ὑπαρξις καμπύλης J ἔχει προφανεῖς περιορισμοὺς: (1) μετατρέπει τυχαιοποιημένες μελέτες σὲ μελέτες παρατήρησις, (2) ὁ ἀριθμὸς τῶν ἀσθενῶν καὶ τῶν καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων στὰ χαμηλότερα ἐπίπεδα τῆς ΑΠ εἶναι συνήθως πολὺ μικρὸς, (3) οἱ ἀσθενεῖς στὰ χαμηλότερα ἐπίπεδα ΑΠ εἶναι συνήθως ὑψηλοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου καὶ συνεπῶς, παρὰ τὴ στατιστικὴ διορ-

θώσεις, δὲν μπορεῖ νὰ ἀποκλειστεῖ ἡ ἀντίστροφι αἰτιότητα καὶ (4) τὸ ναδὶρ τῶν τιμῶν τῆς ΣΑΠ καὶ τῆς ΔΑΠ (τιμὲς κάτω ἀπὸ τὴς ὁποῖες ὁ κίνδυνος ἀρχίζει νὰ αὐξάνεται) εἶναι ἐξαιρετικὰ διαφορετικὸ ἀπὸ μελέτη σὲ μελέτη, ἀκόμα καὶ ὅταν ὁ ἀρχικὸς καρδιαγγειακὸς κίνδυνος εἶναι παρόμοιος.⁴² Ἐξάλλου, ὑπάρχουν μελέτες ποὺ ὑποστηρίζουν ὅτι ἡ καμπύλη J πιθανὸν νὰ ὑφίσταται προκειμένου γιὰ τὰ στεφανιαῖα ἀλλὰ ὄχι καὶ γιὰ τὰ ἀγγειακὰ ἐγκεφαλικά ἐπεισόδια, εὕρημα ὡστόσο μὴ σταθερὸ στὴς μελέτες αὐτές.⁵¹⁻⁵⁵ Οἱ προαναφερθέντες περιορισμοὶ σχετικὰ μὲ τὸν τρόπο διερεύνησι τῆς καμπύλης J ἰσχύουν ἐπιπλέον καὶ στὴς σχετικὲς μετα-αναλύσεις.⁵⁶ Σὲ κάθε περίπτωσι, πρέπει νὰ ἐξεταστεῖ, ἐὰν ὁ ὑποκειμένος ὑψηλὸς κίνδυνος τοῦ ἀσθενοῦς εἶναι περισσότερο σημαντικὸς ἀπὸ τὴν ὑπερβολικὴ μείωσι τῆς ΑΠ. Ἐν κατακλείδι, ἡ ὑπόθεσι τῆς καμπύλης J ἀποτελεῖ ἓνα σημαντικὸ ζήτημα μὲ παθοφυσιολογικὸ ὑπόβαθρο, τὸ ὁποῖο θὰ πρέπει νὰ διερευνηθεῖ μὲ κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες.

Στοιχεῖα σχετικὰ μὲ τὸ στόχο γιὰ τὴν ΑΠ ἀπὸ μελέτες ποὺ ἐξετάζουν βλάβες στὰ ὄργανα-στόχους

Οἱ μελέτες ποὺ χρησιμοποιοῦν ὡς τελικὸ σημεῖο τὴ βλάβη σὲ ὄργανα-στόχους, ποὺ προκαλεῖται ἀπὸ τὴν ὑπέρτασι, πρέπει νὰ ἀξιολογοῦνται μὲ προσοχή, καθὼς συχνὰ στεροῦνται ἐπαρκοῦς στατιστικῆς ἰσχύος γιὰ ἀσφαλὴ ἐκτίμησι τῆς ἐπίδρασις ἐπὶ τῶν καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων, ἐνῶ ὑπόκεινται καὶ στὴν ἐπίδρασι τοῦ παράγοντα «τύχη». Παραδείγματος χάριν, μελέτη 1.100 μὴ-διαβητικῶν ὑπερτασικῶν, ποὺ παρακολουθήθηκαν γιὰ 2 χρόνια, ἔδειξε μείωσι τῆς ἐπίπτωσις τῆς ἠλεκτροκαρδιογραφικῆς ὑπερτροφίας τῆς ἀριστερῆς κοιλίας στὸ σκέλος τοῦ αὐστηρότερου ἐλέγχου (132/77 mmHg) ἔναντι τοῦ σκέλους τοῦ ἐλαστικότερου ἐλέγχου (136/79 mmHg) τῆς ΑΠ μὲ παράλληλη μείωσι τῶν καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων (ἂν καὶ ὑπῆρχαν μόνο 40 σκληρὰ καταληκτικὰ συμβάματα).⁵⁷ Ἀντίθετα, ἡ μελέτη ROADMAP (Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention), ἐπὶ διαβητικῶν ἀσθενῶν, ἔδειξε μὲν μείωσι στὴν ἐπίπτωσι τῆς νεοεμφανιζόμενης μικρολευκωματινουρίας στὸ σκέλος τῆς ἐντατικότερης θεραπείας (ὀλμεσαρτάνη ἔναντι εἰκονικοῦ φαρμάκου) ἀλλὰ παράλληλα ὑψηλότερη ἐπίπτωσι καρδιαγγεια-

Πίνακας 1. Έπιδιωκόμενος στόχος ΑΠ στους υπέρτασικούς ασθενείς με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC του 2013.

Συστάσεις	Κατηγορία σύστασης	Έπίπεδο απόδειξης
ΣΑΠ <140 mmHg προτείνεται στους υπέρτασικούς ασθενείς χαμηλού-μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου.	I	B
ΣΑΠ <140 mmHg προτείνεται στους υπέρτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.	I	A
ΣΑΠ <140 mmHg θα πρέπει να επιδιώκεται στους υπέρτασικούς ασθενείς με ιστορικό αγγειακού έγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου.	IIa	B
ΣΑΠ <140 mmHg θα πρέπει να επιδιώκεται στους υπέρτασικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο.	IIa	B
ΣΑΠ <140 mmHg θα πρέπει να επιδιώκεται στους υπέρτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.	IIa	B
ΣΑΠ 140-150 mmHg προτείνεται στους ηλικιωμένους υπέρτασικούς ηλικίας <80 ετών με ΣΑΠ ≥160 mmHg.	I	A
ΣΑΠ <140 mmHg θα μπορούσε να συστηθεί στους ηλικιωμένους υπέρτασικούς ηλικίας <80 ετών καλής φυσικής κατάστασης. Ο στόχος της ΣΑΠ θα πρέπει να εξατομικεύεται βάσει άνοχης στη θεραπεία στους «εύθραυστους» ηλικιωμένους υπέρτασικούς.	IIb	C
ΣΑΠ 140-150 mmHg προτείνεται στους ηλικιωμένους υπέρτασικούς ηλικίας >80 ετών καλής φυσικής και διανοητικής κατάστασης με ΣΑΠ ≥160 mmHg.	I	B
ΔΑΠ <90 mmHg προτείνεται σε όλους τους υπέρτασικούς ασθενείς με εξαίρεση τους υπέρτασικούς με σακχαρώδη διαβήτη στους οποίους προτείνεται ΔΑΠ <85 mmHg. ΔΑΠ 80-85 mmHg είναι ασφαλής και καλά άνεκτη.	I	A

ΑΠ: Άρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική ΑΠ, ΣΑΠ: Συστολική ΑΠ, ESC: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Έταιρεία, ESH: Ευρωπαϊκή Έταιρεία Υπέρτασης.

κών επεισοδίων.⁵⁸ Τα αποτελέσματα και στις δύο μελέτες ενδέχεται να οφείλονται στην επίδραση της τύχης λόγω του μικρού αριθμού των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ακόμη και μεγάλες μελέτες, που συσχέτισαν την επιτευχθείσα ΑΠ άφενός με τις βλάβες στα όργανα-στόχους και αφετέρου

με τα συμβάματα, δείχνουν διάσταση στα έπιμέρους αποτελέσματα. Ειδικότερα, στη μελέτη LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives) ή υποχώρηση της υπέρτασης της άριστερης κοιλίας συσχετίστηκε γραμμικά με τη φαρμακευτική μείωση της ΑΠ (όσο χαμηλότερη

ή ΑΠ τόσο τὸ καλύτερο)⁵⁹, ἐνῶ τὰ καρδιαγγειακὰ συμβάματα συσχετίστηκαν μὲ καμπύλη J μὲ τὴν ἐπιτευχθεῖσα ΑΠ.⁴⁴ Στὴ μελέτη ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ἡ ἐπίτευξη χαμηλότερης ΑΠ μὲ τὸ συνδυασμὸ τελμισαρτάνης-ραμιπριλῆς σχετίστηκε μὲ μείωση τῆς πρωτεΐνουρίας ἀλλὰ καὶ μὲ αὐξημένο κίνδυνο ὀξείας νεφρικής ἀνεπάρκειας καὶ παρόμοιο κίνδυνο καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων.⁶⁰

Στόχος γιὰ τὴν ΑΠ ἀνάλογα μὲ τὸ εἶδος τῶν μετρήσεων: μετρήσεις ἰατρείου ἔναντι μετρήσεων στὸ σπίτι ἢ/καὶ μὲ 24ωρη καταγραφή

Δὲν ὑπάρχουν ἄμεσες ἐνδείξεις ἀπὸ τυχαίως ἐπιλεγμένες μελέτες ἔκβασης σχετικὰ μὲ τὸ στόχο γιὰ τὴν ΑΠ ἐκτὸς ἰατρείου (μετρήσεις στὸ σπίτι ἢ/καὶ μὲ 24ωρη καταγραφή),⁶¹ ἐνῶ ὑπάρχουν κάποια στοιχεῖα, ὅτι ἡ διαφορὰ ἀπὸ τὴν ΑΠ ἰατρείου δὲν εἶναι τόσο σημαντικὴ, ὅταν ἡ ΑΠ ἰατρείου μειώνεται ἀποτελεσματικά.⁶² Οἱ μετρήσεις τῆς ΑΠ ἐκτὸς ἰατρείου θὰ πρέπει πάντα νὰ συναξιολογοῦνται μὲ τὶς μετρήσεις στὸ ἰατεῖο. Ἀξιοσημείωτο εἶναι τὸ γεγονός, ὅτι ἡ προσαρμογὴ τῆς ἀντιυπερτασικῆς θεραπείας, μὲ βάση τὴν 24ωρη καταγραφή τῆς ΑΠ ἢ τὶς μετρήσεις τῆς ΑΠ στὸ σπίτι, ὀδήγησε σὲ λιγότερο ἐπιθετικὴ φαρμακευτικὴ ἀγωγὴ χωρὶς ὅμως σημαντικὴ διαφορὰ στὶς βλάβες ὀργάνων-στόχων⁶³⁻⁶⁵ ἢ στὸ κόστος τῆς θεραπείας.^{64,65}

Σύνοψη τῶν συστάσεων σχετικὰ μὲ τὸ στόχο γιὰ τὴν ΑΠ

Οἱ συστάσεις τῶν κατευθυντήριων ὁδηγιῶν ESH/ESC τοῦ 2013 σχετικὰ μὲ τὸν ἐπιδιωκόμενο στόχο γιὰ τὴν ΑΠ, διαβαθμισμένες ἀνὰ κατηγορία σύστασης (I, IIa, IIb ἢ C) καὶ ἐπίπεδο ἀπόδειξης (A, B ἢ C), συνοψίζονται στὸν Πίνακα 1.

Βιβλιογραφία

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281-1357.
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al; SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-2116.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37:2315-2381.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291:97-104.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976-980.
- Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebocontrolled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157-2172.
- Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011; 32:1500-1508.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121-2158.
- Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923-934.
- 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 sub-study. *Lancet* 2000; 355:253-259.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
- Curb JD, Pressel SL, Cutler A, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Co-operative Research Group. *JAMA* 1996; 276:1886-1892.
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340:677-684.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure

- control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-713.
15. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in patients. *J Hypertens* 2011; 29:1253-1269.
 16. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-1097.
 17. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585.
 18. PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108:710-717.
 19. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033- 1041.
 20. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton A, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359:1225-1237.
 21. The European Trial 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.
 22. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. 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.
 23. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102:1503-1510.
 24. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:849-857.
 25. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058- 2068.
 26. Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1086-1092.
 27. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877-884.
 28. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. 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.
 29. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939-946.
 30. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342-351.
 31. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363:918-929.
 32. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. 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.
 33. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
 34. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361:1639-1650.
 35. Arguedas A, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004349.
 36. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154:541-548.
 37. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen A, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-1898.
 38. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115-2127.
 39. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010; 56:196-202.
 40. 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; 360:1903-1913.
 41. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011; 29:4-16.

42. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010; 31:2837-2840.
43. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2170-2179.
44. Okin PM, Hille A, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012; 30:802-810.
45. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24:1201-1208.
46. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull A, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412-419.
47. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. 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.
48. Fagard RH, Staessen A, 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; 167:1884-1891.
49. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, De Micco D, Kostis JB, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:A217.
50. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy A, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010; 122:2142-2151.
51. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884-893.
52. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27:1360-1369.
53. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011; 124:1727-1736.
54. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011; 306:2137-2144.
55. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:74-83.
56. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/ impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123:2799-2810.
57. Verdecchia P, Staessen A, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual vs. tight control of systolic blood pressure in nondiabetic patients with hypertension (CardioSis): an open-label randomized trial. *Lancet* 2009; 374:525-533.
58. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al., ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907-917.
59. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684-690.
60. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547-553.
61. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? *J Hypertens* 2012; 30:660-668.
62. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, et al. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012; 60:1400-1406.
63. Staessen A, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. JAMA* 1997; 278:1065-1072.
64. Staessen A, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:955-964.
65. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans A, Smit AJ, et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2007; 50:1019-1025.