

A QUALI IPERTESI RISERVARE IL TRATTAMENTO INTENSIVO?

**M. Volpe*, **G. Gallo*

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università degli Studi "La Sapienza" di Roma.
°IRCCS Neuromed, Pozzilli - IS.

Abstract

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare identificabile e, sebbene siano universalmente riconosciuti i benefici della riduzione dei valori pressori, la comunità scientifica si è a lungo divisa sui target terapeutici da raggiungere, anche sulla base del rischio cardiovascolare stimato e sulla presenza di fattori di rischio e comorbilità associati.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi clinici e metanalisi, in particolare lo studio SPRINT, che hanno dimostrato i vantaggi di un trattamento antipertensivo intensivo, rispetto ad un trattamento indirizzato al raggiungimento dei target pressori univoci (PA <140/90 mmHg) nella riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, dell'infarto miocardico, dell'ictus, dello scompenso cardiaco e della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause.

Sulla base di questi risultati, le principali Linee Guida internazionali hanno rivisitato gli obiettivi terapeutici proposti, raccomandando il raggiungimento di valori pressori <130/80 mmHg per la maggior parte dei pazienti ipertesi di età fino a 65 anni e suggerendo comunque una riduzione dei target anche in pazienti anziani.

Lo scopo di questo articolo è quello di analizzare in dettaglio le principali indicazioni terapeutiche derivanti dalle più aggiornate evidenze scientifiche, con particolare attenzione sui benefici dei nuovi goal terapeutici proposti in categorie di pazienti ad alto rischio, come quelli con anamnesi positiva per eventi cardio e cerebrovascolari, diabete mellito, insufficienza renale, e in soggetti di età superiore a 65 anni.

Nonostante negli ultimi anni siano stati compiuti considerevoli e impor-

tanti progressi scientifici nell'identificazione dei processi fisiopatologici responsabili dell'ipertensione arteriosa, nella diagnosi e nel trattamento, l'ipertensione arteriosa rappresenta tuttora il principale e più diffuso fattore di rischio cardiovascolare modificabile, con una prevalenza stimata del 30-45% nella popolazione adulta (1.13 miliardi di soggetti in tutto il mondo, 150 milioni solo in Europa), destinata ad aumentare ulteriormente in maniera parallela all'incremento progressivo della popolazione di età superiore ai 60 anni basato sulle rilevazioni demografiche periodiche¹. L'aumento dei valori di pressione arteriosa sistolica al di sopra di 140 mmHg è responsabile di oltre 9 milioni di decessi ogni anno, di circa 5 milioni di sindromi coronariche acute e di più di 2 milioni di ictus ischemici ed emorragici. Numerosi studi hanno inoltre dimostrato una correlazione lineare costante fra valori di pressione arteriosa >115/75 mmHg ed il numero di eventi aterotrombotici sia coronarici che cerebrovascolari¹.

Nonostante un soggetto possa essere definito iperteso se i suoi livelli di pressione arteriosa superano i 140/90 mmHg e nonostante siano stati ritenuti sufficienti valori di pressione arteriosa proprio al di sotto di questa soglia, numerosi studi hanno evidenziato come la maggior parte degli eventi cardiovascolari in realtà si verifichino in pazienti finora ritenuti ben controllati dalla terapia antipertensiva o addirittura non ipertesi² e che soprattutto il range di pressione sistolica compreso fra 130 e 140 mmHg meritasse un'approfondita valutazione, ciò anche alla luce della clamorosa riclassificazione dell'ipertensione arteriosa proposta dalle Linee Guida americane solo pochi mesi fa³.

In considerazione di questi risultati, soprattutto negli ultimi anni è diventato sempre più acceso il dibattito scientifico riguardo ai valori ottimali di pressione arteriosa da raggiungere con le modifiche dello stile di vita e con la terapia farmacologica. Il fenomeno teorico della curva J ha infatti a lungo costituito, e continua tuttora a costituire, motivo di preoccupazione nella comunità medica e scientifica, in aggiunta a quello imputabile ai possibili effetti avversi dei farmaci antipertensivi, correlato all'ipotesi che valori di pressione arteriosa <115/75 mmHg non siano in grado di garantire un'adeguata perfusione tissutale, in particolar modo coronarica, cerebrale e renale, soprattutto in soggetti con una concomitante malattia aterosclerotica, diabete mellito, disfunzione del microcircolo.

Tuttavia, a partire dalla metanalisi del 2003 della Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration⁴, negli anni successivi vari studi hanno investigato i benefici del raggiungimento di target pressori più ambiziosi con strategie terapeutiche più intensive.

Nel 2014, Thomoupoulos et al. hanno evidenziato come una riduzione più intensiva della pressione arteriosa sia in grado di diminuire l'incidenza di ictus del 22%, di malattia coronarica del 14%, di ictus e coronaropatia del 16%, ma in assenza di risultati significativi per quanto riguarda lo scompenso cardiaco e la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause⁵.

Uno spartiacque nella gestione e nel trattamento dell'ipertensione arteriosa è rappresentato dall'anno 2015, che ha visto la pubblicazione dello studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), che ha arruolato più di 9.000 pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare, confrontando gli outcome cardiovascolari nel gruppo sottoposto ad un trattamento intensivo, con un target di pressione arteriosa sistolica <120 mmHg, con quelli riscontrati nei

soggetti che ricevevano una terapia standard con l'obiettivo di raggiungere valori <140 mmHg ⁶. L'endpoint primario composito era costituito da infarto miocardico, altre sindromi coronariche acute, ictus, scompenso cardiaco, morte per cause cardiovascolari. Dopo un anno di trattamento, sono stati osservati valori di pressione arteriosa sistolica media di 121.4 e 136.2 mmHg nei gruppi sottoposti rispettivamente a trattamento intensivo e standard. Dopo un follow-up di 3.26 anni, l'incidenza registrata nell'endpoint primario era decisamente inferiore nei pazienti trattati più aggressivamente (1.65% vs. 2.19% per anno, hazard ratio 0.75), con una riduzione del 27% nel numero di morti per cause cardiovascolari ⁵. Sebbene lo studio SPRINT abbia ricevuto alcune critiche metodologiche (fra cui quella di aver escluso pazienti diabetici o con storia di ictus e di aver impiegato una nuova tecnica di misurazione della pressione arteriosa clinica, con uno strumento oscillometrico automatico ed il paziente a riposo e da solo nello studio del medico), è stato il primo trial randomizzato a dimostrare in maniera convincente i benefici di una riduzione intensiva della pressione arteriosa sistolica al di sotto dei livelli precedentemente stabiliti e a rivoluzionare le indicazioni terapeutiche delle principali Linee Guida internazionali ^{7,8}.

Questi risultati sono stati ulteriormente confermati da alcune metanalisi che si sono susseguite negli ultimi anni e che hanno incluso proprio lo studio SPRINT.

Ettehad et al. hanno analizzato i risultati di 123 studi che includevano più di 600.000 pazienti, dimostrando che ad un decremento di 10 mmHg nei valori di pressione arteriosa sistolica corrispondeva una riduzione del 20% nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, del 17% nel rischio di malattia coronarica, del 27% di ictus, del 28% di scompenso cardiaco, del 13% di morte per tutte le cause, indipendentemente dai valori iniziali di pressione arteriosa sistolica (anche <130 mmHg) e di rischio cardiovascolare stimato ⁹. Se è infatti intuitivo come la riduzione assoluta degli outcome cardiovascolari sia proporzionale al rischio cardiovascolare di base, va altresì sottolineato come il rischio residuo sia superiore nei pazienti a rischio elevato o molto elevato e come, quindi, i benefici di un trattamento intensivo della pressione arteriosa siano ottenuti anche nei soggetti a rischio basso o moderato, in modo da evitare il successivo sviluppo del danno d'organo ipertensione-mediato.

Un'ulteriore metanalisi, che ha incluso 44.989 pazienti, ha confermato come il raggiungimento di valori di pressione arteriosa al di sotto di 135/80 mmHg sia correlato ad una riduzione nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (14%), infarto miocardico (13%), ictus (22%), albuminuria (10%), senza tuttavia risultati statisticamente significativi nel rischio di insufficienza renale cronica, mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. La riduzione del rischio relativo è proporzionale al decremento ottenuto nei valori di pressione arteriosa. Per quanto riguarda i possibili eventi avversi, conseguenti ad un trattamento farmacologico più intensivo, se è vero che i casi di ipotensione, anche severa, cadute, squilibri elettrolitici e insufficienza renale acuta sono stati superiori nei pazienti con valori pressori inferiori, è vero anche che la differenza fra i vari gruppi non ha raggiunto la significatività statistica ¹⁰.

In virtù di queste numerose e sempre più convincenti osservazioni, sia le nuove Linee Guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), pubblicate nel 2017 ², sia quelle dell'European Society

of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) ¹, appena pubblicate, hanno revisionato l'obiettivo terapeutico di pressione arteriosa 140/90 mmHg, individuando in maniera concorde il nuovo goal di 130/80 mmHg per tutti gli ipertesi di età compresa fra 18 e 65 anni (raccomandazione in classe IA), o inferiore se ben tollerato. In questo contesto, va rimarcato come in entrambi i casi ci si riferisca a valori di pressione arteriosa clinica, in quanto l'impiego del monitoraggio ambulatoriale e domiciliare della pressione arteriosa, pur essendo strumenti a disposizione del medico utili per ottenere un migliore inquadramento diagnostico, hanno per il momento delle indicazioni ben precise e limitate, fra le quali soprattutto l'ipertensione mascherata e da camicia bianco.

Nelle Linee Guida viene inoltre sottolineato come il target di 130/80 mmHg vada applicato anche a categorie definite di pazienti a rischio cardiovascolare elevato, come quelli affetti da cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare, diabete, scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta o preservata. Particolare attenzione viene inoltre riservata ai pazienti anziani, ovvero di età superiore a 65 anni, evidenziando come, soprattutto se in buone condizioni cliniche e in assenza di deficit motori e cognitivi, debbano ottenere dei valori di pressione sistolica compresi fra 140 e 130 mmHg, non potendosi più accontentare del precedente, e troppo blando obiettivo, compreso fra 150 e 140 mmHg; la raccomandazione si estende anche ai pazienti di età superiore a 80 anni, purché non fragili ed in assenza di effetti avversi correlati alla terapia (tab. I).

Tabella I - Target terapeutici di pressione arteriosa clinica sistolica e diastolica secondo le Linee Guida ESC/ESH 2018 (Modificata da Ref. 1).

Gruppi di età (anni)	Range terapeutici di PAS clinica (mmHg)					Range terapeutici di PAD clinica (mmHg)
	Iperensione arteriosa	+ Malattia coronarica	+ ictus/TIA	+ Diabete	+ IRC	
18-65	≤130, se tollerata no <120	≤130, se tollerata no <120	≤130, se tollerata no <120	≤130, se tollerata no <120	≤140, se tollerata no <130	70-79 Indipendentemente da età, comorbidità e pregressi eventi cardiovascolari
65-79	130-139 se tollerata	130-139 se tollerata	130-139 se tollerata	130-139 se tollerata	130-139 se tollerata	
≥80	130-139 se tollerata	130-139 se tollerata	130-139 se tollerata	130-139 se tollerata	130-139 se tollerata	

Legenda: PAS: Pressione Arteriosa Sistolica; PAD: Pressione Arteriosa Diastolica; TIA: Attacco Ischemico Transitorio; IRC: Insufficienza Renale Cronica.

Per quanto riguarda la coesistenza di diabete mellito, è noto come i pazienti che ne sono affetti siano da collocare nella categoria a rischio di eventi cardiovascolari fatali elevato o molto elevato in caso di danno d'organo, superiore nella maggior parte dei casi al 10%, percentuale che va moltiplicata per un fattore di 3 se si includono anche gli eventi non fatali. Per tale motivo, le

Linee Guida dell'ACC/AHA² raccomandano di iniziare una terapia antipertensiva già per valori di pressione $\geq 130/80$ mm Hg in questi soggetti²; le Linee Guida Europee¹, invece, al momento non esprimono raccomandazioni stringenti sulla necessità di iniziare un trattamento in soggetti con valori di pressione arteriosa nel range normale-alto (sistolica 130-139 mmHg, diastolica 80-89 mmHg), pur definendo appropriata la terapia antipertensiva con un singolo farmaco in pazienti a rischio molto elevato.

Sebbene lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹¹, che ha confrontato gli eventi cardiovascolari (infarto miocardico ed ictus non fatali e mortalità per cause cardiovascolari) in 4.733 pazienti diabetici trattati in maniera intensiva (pressione sistolica <120 mmHg) o standard (<140 mmHg), non abbia raggiunto una significatività statistica, numerosi altri trial e metanalisi hanno ribadito i benefici della riduzione degli obiettivi terapeutici.

Una metanalisi di 73.913 soggetti ha riportato una riduzione del 39% nel numero di ictus ischemici ed emorragici in coloro che raggiungevano valori di pressione arteriosa sistolica <130 mmHg. Altre due metanalisi hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di infarto miocardico, ictus, albuminuria, progressione della retinopatia ed eventi cardiovascolari maggiori in pazienti diabetici con pressione arteriosa media di 133/76 mmHg rispetto al gruppo con valori medi di 140/81 mmHg¹². Sebbene lo studio SPRINT abbia escluso pazienti diabetici, un sottostudio ha mostrato benefici comparabili del trattamento intensivo nei soggetti con intolleranza glucidica e normoglicemici⁶.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa diastolica, lo studio ADVANCE ha evidenziato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari per valori <75 mmHg¹³.

Particolare attenzione va riservata ai pazienti con storia di eventi coronarici, in quanto questi ultimi rappresentano il 40% di tutti gli eventi cardiovascolari negli ipertesi a partire dall'età di 30 anni e, viceversa, l'ipertensione arteriosa è responsabile di oltre il 25% delle sindromi coronariche acute.

Una recente analisi di 22.672 pazienti ipertesi con coronaropatia stabile, all'interno del registro CLARIFY, ha mostrato un rischio cardiovascolare notevolmente aumentato in coloro che continuavano ad avere valori di pressione arteriosa $>140/80$ mmHg nonostante la terapia¹⁴.

In questa categoria di pazienti, un discorso analogo al diabete può essere effettuato per quanto riguarda la necessità di iniziare una terapia antipertensiva già per valori pressori nel range normale-alto e di raggiungere un target $<130/80$ mmHg.

Un'analisi di 274 pazienti con cardiopatia ischemica, sottoposti ad ultrasonografia intravascolare nell'ambito di un sottostudio del trial CAMELOT (Comparison of Amlodipine Versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) ha dimostrato una riduzione media di 4.6 mm³ del volume di placca coronarica in soggetti che raggiungevano valori di pressione arteriosa $<120/80$ mmHg, in assenza invece di cambiamenti significativi per valori $<140/90$ mmHg, supportando la necessità di ridurre gli obiettivi terapeutici almeno al di sotto di 130/80 mmHg, come precedentemente sottolineato¹⁵.

Rimane tuttavia acceso il dibattito su un possibile effetto dannoso di valori pressori $<120/70$ mmHg in questi pazienti, in considerazione degli alterati limiti di autoregolazione del flusso coronarico nell'ambito di un circolo già

danneggiato e del tanto temuto effetto J. Per tale motivo, le Linee Guida ESC/ESH 2018 raccomandano target compresi fra 130 e 120 mmHg per la pressione arteriosa sistolica e fra 80 e 70 mmHg per la pressione diastolica ¹. La figura 1 riassume l'algoritmo terapeutico proposto dalle Linee Guida Europee per il trattamento di pazienti ipertesi con malattia coronarica nota.

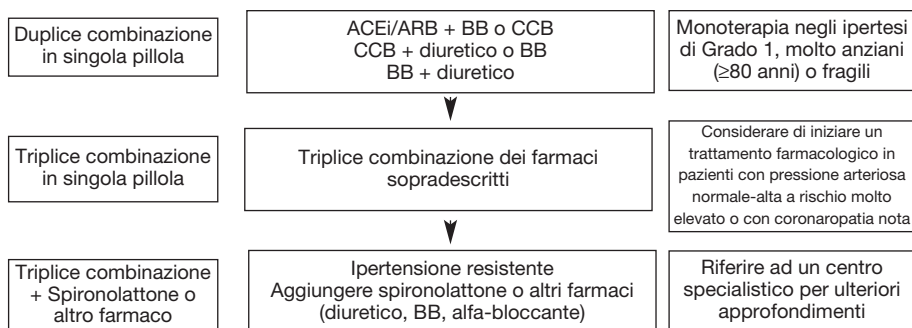


Fig. 1. Algoritmo terapeutico per il trattamento di pazienti ipertesi con malattia coronarica. *Legenda:* ACE I: ACE Inibitori; ARB: Bloccanti del Recettore per l'Angiotensina (sartani); BB: Beta-Bloccanti; CCB: Calcio Antagonisti.

Per quanto riguarda i pazienti con pregresso ictus o eventi ischemici transitori, numerosi studi, tra cui il più recente Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS) ¹⁶, hanno dimostrato la riduzione degli eventi cardiovascolari, in particolar modo della recidiva di eventi cerebrovascolari, correlata ad un decremento dei valori di pressione arteriosa sistolica <130 mmHg.

In considerazione dell'elevato rischio cardiovascolare determinato dalla presenza di danno d'organo conclamato, quale quello rappresentato anche dalla vasculopatia periferica, dalla disfunzione ventricolare sinistra sistolica o diastolica, dall'aneurisma dell'aorta toracica o addominale, le Linee Guida Europee ed Americane sono concordi nel raccomandare target <130/80 mmHg anche nei pazienti affetti da queste patologie.

Diverse, invece, sono le raccomandazioni riguardanti i pazienti affetti da insufficienza renale cronica. In quanto categoria a rischio cardiovascolare elevato, le Linee Guida ACC/AHA raccomandano un trattamento farmacologico già per valori di pressione arteriosa sistolica >130 mmHg ². Le Linee Guida ESC/ESH 2018, al contrario, suggeriscono una strategia meno aggressiva, in considerazione della fragilità e delle comorbilità spesso associate ed al rischio maggiore di squilibri idroelettrolitici e di progressione dell'insufficienza renale, raccomandando il raggiungimento di valori pressori sistolici compresi fra 140 e 130 mmHg ¹. La figura 2 riassume l'algoritmo terapeutico proposto dalle Linee Guida Europee per il trattamento di pazienti ipertesi con insufficienza renale cronica.

Un capitolo a sé stante è rappresentato dal trattamento della pressione arteriosa nei pazienti anziani, in considerazione dei risultati dei trial pubblicati negli ultimi cinque anni ed in particolar modo dello SPRINT, che ha arruolato pazienti anche di età superiore a 75 anni, di cui è stata recentemente pubblicata un'analisi per sottogruppo (SPRINT SENIOR).

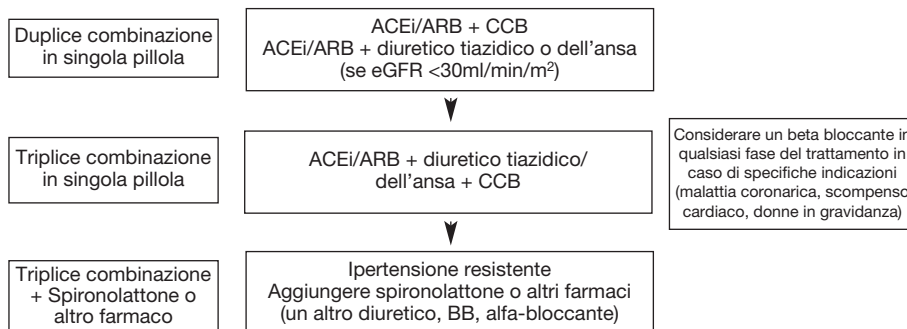


Fig. 2. Algoritmo terapeutico per il trattamento di pazienti ipertesi con insufficienza renale cronica.

Legenda: ACE I: ACE Inibitori; ARB: Bloccanti del Recettore per l'Angiotensina (sartani); eGFR: Filtrato Glomerulare Stimato; BB: Beta-Bloccanti; CCB: Calcio Antagonisti.

Quest'ultima ha dimostrato una significativa riduzione di eventi cardiovascolari fatali e non e della mortalità per tutte le cause in pazienti anziani, non necessariamente in ottimali condizioni generali, trattati in maniera intensiva, in assenza di un aumento significativo di eventi avversi¹⁷.

I dati dello SPRINT SENIOR¹⁷ sono stati inseriti in una metanalisi di 10.857 pazienti¹⁸, che ha investigato anche i risultati del trial JATOS (Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients)¹⁹ in pazienti di età superiore a 65 anni, del trial VALISH (Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension)²⁰ e di uno studio condotto da Wei et al.²¹ in pazienti sopra i 70 anni. Una terapia antipertensiva più forte ha dimostrato una riduzione del 29% degli eventi cardiovascolari maggiori, del 33% della mortalità cardiovascolare e del 37% di scompenso cardiaco, statisticamente significativa, ed una riduzione rispettivamente del 21 e del 20% nell'incidenza di infarto miocardico ed ictus, seppur al di sotto della significatività statistica. Per ogni differenza di 1 mmHg fra i gruppi in terapia standard e intensiva nei valori medi di pressione sistolica raggiunti, è stata evidenziata una riduzione del 3% nell'incidenza di eventi cardiovascolari¹⁸.

Il trial HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) ha confermato la riduzione del rischio di morte, ictus fatale e scompenso cardiaco in pazienti di età superiore a 80 anni che non interrompevano la terapia antipertensiva per ragioni strettamente correlate all'età avanzata²².

In considerazione di queste numerose evidenze, mentre le Linee Guida ESC del 2013²³ raccomandavano di iniziare un trattamento antipertensivo solo per valori di pressione sistolica al di sopra di 160 mmHg, con un target compreso fra 140 e 150 mmHg, le Linee Guida recentemente pubblicate raccomandano una strategia farmacologica anche per valori >140 mmHg, con un obiettivo fra 130 e 140 mmHg per tutti i pazienti di età superiore a 65 anni, purché ben tollerato ed in assenza di eventi avversi, giudicando troppo conservative le precedenti raccomandazioni¹.

In considerazione delle crescenti raccomandazioni inerenti alla riduzione dei target pressori e delle sempre più numerose evidenze che un trattamento precoce della pressione arteriosa riduca lo sviluppo e la progressione del dan-

no d'organo ipertensione-mediato, le attuali Linee Guida Internazionali indicano di iniziare un trattamento farmacologico anche nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa di grado 1 con un rischio cardiovascolare a partire dal lieve-moderato. Numerosi studi e metanalisi hanno infatti dimostrato come la riduzione del rischio relativo di eventi coronarici e cerebrovascolari, della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause sia indipendente dai valori basali di pressione arteriosa e dal rischio individuale stimato²⁴. È stato inoltre dimostrato come l'inizio precoce di un trattamento antipertensivo sia associato ad un raggiungimento più rapido dei target raccomandati, con significativi benefici in termini di riduzione di infarto miocardico, scompenso cardiaco ed eventi cardiovascolari maggiori, soprattutto se un adeguato controllo pressorio viene raggiunto entro 6 mesi e ancor più entro 3 mesi²⁴.

È stato dimostrato da numerosi studi che le terapie di combinazione con due o più farmaci, soprattutto in singola pillola, sono superiori nel raggiungimento dei target terapeutici consigliati. Per tale motivo, questa strategia viene fortemente raccomandata dalle Linee Guide ESC/ESH 2018, ed in particolar modo l'impiego di inibitori del sistema renina-angiotensiva-aldosterone (ACE inibitori e sartani) in associazione a calcio-antagonisti e/o diuretici tiazidici, con la possibilità di aggiungere antagonisti del recettore per i mineralcorticoidi, in caso di mancato raggiungimento di un adeguato controllo pressorio, o altre classi di farmaci, quali i beta-bloccanti, nel caso di precise indicazioni cliniche, prime fra tutte la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco¹.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Williams B, Mancia G, Agabiti Rosei E et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021-3104
- 2) Tajeu GS, Booth JN, Colantonio LD et al. Incident Cardiovascular Disease Among Adults With Blood Pressure <140/90 mmHg. *Circulation* 2017; 136:798-812
- 3) Whelton PH, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *JACC* 2018; 71:127-248
- 4) 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; 362:1527-35
- 5) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analysis and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2285-95
- 6) Jackson T, Wright JR, Jeff T et al. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *NEJM* 2015; 373:22-35
- 7) Ruiz-Hurtado G, Banegas JR, Sarafidis PA, Volpe M, Williams B, Ruilope LM. Has the SPRINT trial introduced a new blood-pressure goal in hypertension? *Nat Rev Cardiol* 2017; 14:560-566
- 8) Volpe M, Citoni B, Coluccia R, Battistoni A, Tocci G. Hypertension Across the Atlantic: A Sprint or a Marathon? *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2017; 24:99-102
- 9) Ettehad D, Emdin CA, Anderson GS et al. Blood pressure lowering for prevention

- of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957-67
- 10) Xie X, Atkins E, Lv J *et al.* Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:435-43
 - 11) Cushman WC, Grimm RH Jr, Cutler JA, *et al.* Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99:44i-55i
 - 12) 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 73,913 patients. *J Hypertens* 2011 Jul; 29(7):1253-69
 - 13) Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.* 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; 8(370):829-40
 - 14) Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N *et al.* CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388(10056):2142-52
 - 15) Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P *et al.* Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:833-8
 - 16) Odden MC, McClure LA, Sawaya BP *et al.* Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension* 2016; 67(1):63-9
 - 17) Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB *et al.* SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(24):2673-82
 - 18) Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of Intensive Blood Pressure Lowering in Older Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:486-93
 - 19) JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115-27
 - 20) 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
 - 21) Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, *et al.* Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens* 2013; 15:420-427
 - 22) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE *et al.* HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18):1887-98
 - 23) Mancia G *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34:2159-2219
 - 24) Volpe M, Gallo G, Tocci G. Is early and fast blood pressure control important in hypertension management? *Int J Cardiol* 2018; 254:328-332