

LINEE GUIDA

Linee guida ESC 2024 per la gestione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione

elaborate dalla task force per la gestione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione della Società Europea di Cardiologia (ESC) e sotto l'egida della European Society of Endocrinology (ESE) e della European Stroke Organisation (ESO)

Autori/Membri della Task Force

John William McEvoy (Chairperson) (Irlanda), Cian P. McCarthy (Coordinatore della Task Force) (USA), Rosa Maria Bruno (Coordinatore della Task Force) (Francia), Sofie Brouwers (Belgio), Michelle D. Canavan (Irlanda), Claudio Ceconi (Italia), Ruxandra Maria Christodorescu (Romania), Stella S. Daskalopoulou (Canada), Charles J. Ferro¹ (UK), Eva Gerdtz (Norvegia), Henner Hanssen (Svizzera), Julie Harris (UK), Lucas Lauder (Svizzera/Germania), Richard J. McManus (UK), Gerard J. Molloy (Irlanda), Kazem Rahimi (UK), Vera Regitz-Zagrosek (Germania), Gian Paolo Rossi² (Italia), Else Charlotte Sandset³ (Norvegia), Bart Scheenaerts (Belgio), Jan A. Staessen (Belgio), Izabella Uchmanowicz (Polonia), Maurizio Volterrani (Italia), Rhian M. Touyz (Chairperson) (Canada), ESC Scientific Document Group

Revisori del Documento

Ana Abreu (Coordinatore CPG) (Portogallo), Michael Hecht Olsen (Coordinatore CPG) (Danimarca), Marco Ambrosetti (Italia), Emmanuel Androulakis (UK), Lia Evi Bang (Danimarca), Jesper Nørgaard Bech (Danimarca), Michael A. Borger (Germania), Pierre Boutouyrie (Francia), Luís Bronze (Portogallo), Sergio Buccheri (Svezia), Regina Dalmau (Spagna), Maria Carmen De Pablo Zarzosa (Spagna), Christian Delles (UK), Maria Manuela Fiuza (Portogallo), Rahima Gabulova (Azerbaijan), Bjørn Olav Haugen (Norvegia), Christian Heiss (UK), Borja Ibanez (Spagna), Stefan James (Svezia), Vikas Kapil (UK), Meral Kayikcioglu (Turchia), Lars Køber (Danimarca), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera), Emanuela Teresa Locati (Italia), Sharon MacDonald (UK), Anastasia S. Mihailidou (Australia), Borislava Mihaylova (UK), Richard Mindham (UK), Martin Bodtker Mortensen (Danimarca), Sandor Nardai (Ungheria), Lis Neubeck (UK), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Peter M. Nilsson (Svezia), Agnes A. Pasquet (Belgio), Mónica Mendes Pedro (Portogallo), Eva Prescott (Danimarca), Amina Rakisheva (Kazakistan), Ernst Rietzschel (Belgio), Bianca Rocca (Italia), Xavier Rossello (Spagna), Jean-Paul Schmid (Svizzera), Eduard Shantsila (UK), Isabella Sudano (Svizzera), Ana Teresa Timóteo (Portogallo), Georgios Tsivgoulis³ (Grecia), Andrea Ungar⁴ (Italia), Ilonca Vaartjes (Olanda), Frank Visseren (Olanda), Heinz Voeller (Germania), Christiaan Vrints (Belgio), Adam Witkowski (Polonia), Maria-Christina Zennaro² (Francia), Katja Zeppenfeld (Olanda)

¹Rappresentante della European Renal Association (ERA)

²Rappresentante della European Society of Endocrinology (ESE)

³Rappresentante della European Stroke Organisation (ESO)

⁴Rappresentante della European Geriatric Medicine Society (EuGMS)

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension, Council on Stroke.

Gruppi di Lavoro: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Pharmacotherapy, E-Cardiology.

Forum dei Pazienti

Disclaimer: Le Linee Guida ESC esprimono l'opinione dell'ESC e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC non ha alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ESC e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ESC nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopprimono alla responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, esse non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione. In considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC declina ogni responsabilità al riguardo.

Permessi: I contenuti di queste Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sono pubblicati unicamente a scopo educativo e per utilizzo personale. Non è consentito un utilizzo commerciale. Nessuna parte delle Linee Guida ESC può essere tradotta o riprodotta in alcuna forma senza previa autorizzazione scritta dell'ESC. La richiesta di autorizzazione può essere indirizzata alla Oxford University Press, editore dello European Heart Journal incaricata della gestione di tali autorizzazioni per conto dell'ESC (journals.permissions@oup.com).

© 2024 Società Europea di Cardiologia – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

Tradotto da: 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension (*Eur Heart J* 2024;44:3720-3826 – doi: 10.1093/eurheartj/ehae178). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta.

G Ital Cardiol 2024;25(11 Suppl 1):e1-107

Parole chiave. Danno d'organo mediato dall'ipertensione; Ipertensione; Ipertensione resistente; Ipertensione secondaria; Linee guida; Misurazione della pressione arteriosa; Monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; Prevenzione delle malattie cardiovascolari; Pressione arteriosa; Screening per l'ipertensione; Stima del rischio di malattia cardiovascolare; Terapia farmacologica antipertensiva; Target pressori; Trattamento dell'ipertensione.

SOMMARIO

1. Prefazione	5
2. Introduzione	6
2.1. Le novità	7
3. Fisiopatologia della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione	17
4. Conseguenze cliniche della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione	17
5. Misurazione della pressione arteriosa	17
5.1. Introduzione e relative definizioni	17
5.2. Raccomandazioni pratiche per la misurazione della pressione arteriosa	19
5.2.1. Validazione clinica degli apparecchi per la misurazione della pressione arteriosa	19
5.2.2. Misurazione della pressione arteriosa clinica	20
5.2.3. Misurazione domiciliare della pressione arteriosa	21
5.2.4. Misurazione ambulatoria della pressione arteriosa	21
5.2.5. Confronto tra monitoraggio ambulatorio e domiciliare della pressione arteriosa	23
5.3. Qual è il metodo migliore per misurare la pressione arteriosa ai fini della diagnosi di ipertensione?	23
5.3.1. Misurazione della pressione arteriosa per lo screening dell'ipertensione	23
5.3.2. Misurazione della pressione arteriosa per la diagnosi di ipertensione	24
5.4. Qual è il metodo migliore per misurare la pressione arteriosa ai fini della gestione a lungo termine dell'ipertensione?	24
5.4.1. Monitoraggio domiciliare	24
5.4.2. Monitoraggio ambulatorio	24
5.5. Misurazione della pressione arteriosa in gruppi selezionati	25
5.5.1. Gravidanza	25
5.5.2. Fibrillazione atriale	25
5.5.3. Ipotensione ortostatica	25
5.6. Nuovi metodi di misurazione della pressione arteriosa	25
6. Definizione e classificazione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione e valutazione del rischio di malattia cardiovascolare	26
6.1. Definizione e classificazione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione	26
6.2. Principi dell'approccio basato sul rischio per la gestione della pressione arteriosa e la prevenzione delle malattie cardiovascolari	27
6.2.1. Ruolo della valutazione del rischio di malattia cardiovascolare	28
6.3. Stima del rischio di malattia cardiovascolare	28
6.3.1. Sistemi per la stima del rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni	29
6.4. Perfezionamento della stima del rischio di malattia cardiovascolare indipendentemente dai modelli di rischio	29
6.4.1. Modificatori del rischio di malattia cardiovascolare non tradizionali sesso-specifici	30
6.4.2. Modificatori del rischio di malattia cardiovascolare non tradizionali condivisi da entrambi i sessi	31
6.4.3. Ulteriori test per la definizione del rischio	31
6.5. Sintesi dell'approccio alla stratificazione del rischio di malattia cardiovascolare ai fini dell'indicazione al trattamento antipertensivo	32
7. Diagnosi di ipertensione e ricerca delle cause sottostanti	33
7.1. Screening per l'ipertensione	33
7.2. Conferma della diagnosi di ipertensione	33
7.3. Comunicazione della diagnosi	35
7.4. Valutazione al basale e approccio diagnostico	36
7.4.1. Anamnesi clinica e farmacologica ed esame obiettivo	36
7.4.2. Aderenza alla terapia farmacologica e persistenza al trattamento	36
7.4.3. Test di routine e opzionali	36
7.4.3.1. Rene	36
7.4.3.2. Cuore	38
7.4.3.3. Arterie	39
7.4.4. Test genetico	39
7.5. Ipertensione resistente: definizione e diagnosi	39
7.6. Ipertensione secondaria: quando eseguire lo screening o ulteriori indagini	41
7.6.1. Considerazioni generali	41
7.6.2. Iperaldosteronismo primario	42
7.6.3. Ipertensione nefrovascolare	42
7.6.4. Sindrome delle apnee ostruttive notturne	42
7.6.5. Feocromocitoma/paraganglioma	45
8. Prevenzione e trattamento della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione	45
8.1. Strategie di prevenzione in età pediatrica e adolescenziale	45
8.2. Interventi non farmacologici	46
8.2.1. Introito di sodio e potassio con l'alimentazione	47
8.2.1.1. Sodio	47
8.2.1.2. Potassio	47
8.2.2. Attività fisica ed esercizio	48
8.2.3. Calo ponderale e alimentazione	49
8.2.4. Alcool, caffè e bevande analcoliche	49
8.2.5. Fumo	50
8.3. Interventi farmacologici	51
8.3.1. Strategie di trattamento per ridurre il rischio di outcome cardiovascolare avverso	51
8.3.2. Classi di farmaci con evidenze sugli outcome clinici nella popolazione target	51
8.3.3. Nuove terapie dalle proprietà antipertensive in attesa di evidenze a supporto da trial di outcome cardiovascolare prima di essere raccomandate dalle linee guida per l'impiego routinario nell'ipertensione	51
8.3.4. Combinazioni di farmaci e strategie di titolazione	52
8.3.5. Algoritmo pratico per un trattamento farmacologico antipertensivo intensivo, efficace e tollerabile, con considerazioni sulle combinazioni in compressa singola	52
8.3.6. Timing del trattamento farmacologico antipertensivo	55
8.4. Selezione dei pazienti da candidare a trattamento farmacologico antipertensivo	55
8.5. Intensità della terapia antipertensiva e target di trattamento ideali	57
8.5.1. Entità attesa di riduzione dei valori pressori con i farmaci approvati	57
8.5.2. Target ideale del trattamento antipertensivo	58
8.5.3. Personalizzazione delle strategie di trattamento	60
8.5.4. Durata e monitoraggio della terapia farmacologica	60
8.6. Trattamento antipertensivo con dispositivi	60
8.6.1. Denervazione renale transcateretere	60
8.6.2. Altri dispositivi	62
8.7. Conseguenze indesiderate e potenzialmente nocive del trattamento antipertensivo e implicazioni per i target terapeutici	62
8.7.1. Effetti avversi dei farmaci antipertensivi	62
8.7.1.1. Effetti avversi sintomatici	62
8.7.1.2. Effetti renali	62
8.7.1.3. Disfunzione erettile	63
8.7.2. Numero di compresse e mancata aderenza	63
8.7.3. Conseguenze potenzialmente nocive del trattamento antipertensivo nei soggetti fragili di età avanzata	63
8.7.4. Inerzia clinica nel ridurre i valori pressori	63
9. Gestione di categorie di pazienti e circostanze particolari	63
9.1. Giovani adulti (18-40 anni)	63
9.1.1. Definizione ed epidemiologia	63
9.1.2. Ipertensione secondaria nei giovani adulti	63
9.1.3. Misurazione e gestione della pressione arteriosa nei giovani adulti	63
9.2. Gravidanza	63
9.2.1. Definizione ed epidemiologia	63
9.2.2. Classificazione dell'ipertensione in gravidanza	63
9.2.3. Misurazione della pressione arteriosa in gravidanza	65
9.2.4. Indagini per l'ipertensione in gravidanza	65

9.2.5. Prevenzione dell'ipertensione e della preeclampsia.....	65
9.2.6. Inizio del trattamento e target pressori.....	65
9.2.7. Gestione dell'ipertensione lieve in gravidanza (PA clinica 140-159/90-109 mmHg).....	65
9.2.8. Gestione dell'ipertensione severa in gravidanza (>160/110 mmHg).....	66
9.2.9. Gestione della pressione arteriosa post-partum.....	66
9.2.10. Rischio di disordini ipertensivi recidivanti nelle gravidanze successive.....	66
9.3. Età molto avanzata (≥85 anni), fragilità, multimorbilità e politerapia.....	66
9.3.1. Definizione di fragilità.....	66
9.3.2. Studi randomizzati controllati sul trattamento antipertensivo nei pazienti anziani fragili.....	68
9.3.3. Inizio del trattamento antipertensivo nei pazienti molto anziani o fragili.....	68
9.3.4. Mantenimento del trattamento antipertensivo nei pazienti molto anziani o fragili.....	68
9.4. Ipertensione sistolica e diastolica isolata.....	67
9.4.1. Definizione di ipertensione sistolica isolata.....	69
9.4.2. Ipertensione sistolica isolata, fattori di rischio e invecchiamento.....	69
9.4.3. Ipertensione sistolica isolata nei giovani adulti.....	69
9.4.4. Ipertensione diastolica isolata.....	69
9.5. Ipertensione ortostatica associata ad ipertensione supina.....	70
9.6. Diabete.....	71
9.6.1. Diabete e pressione arteriosa elevata/ipertensione.....	71
9.6.2. Relazione a curva J tra valori pressori e rischio di malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici.....	71
9.6.3. Gestione della pressione arteriosa nei pazienti diabetici.....	71
9.7. Nefropatia cronica.....	72
9.7.1. Rapporto tra ipertensione e nefropatia cronica.....	72
9.7.2. Riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con nefropatia cronica.....	72
9.7.3. Gestione della pressione arteriosa nei pazienti con nefropatia cronica.....	72
9.7.4. Target pressori nei pazienti con nefropatia cronica.....	72
9.8. Malattia cardiaca.....	73
9.8.1. Valori soglia e target pressori nei pazienti con malattia cardiaca.....	73
9.8.2. Malattia coronarica con particolare riferimento alla curva J della pressione arteriosa.....	73
9.8.3. Valvulopatia.....	73
9.8.4. Scompenso cardiaco.....	74
9.8.5. Disturbi del ritmo cardiaco (inclusa la FA).....	74
9.9. Malattia cerebrovascolare cronica e/o decadimento cognitivo.....	74
9.9.1. Ruolo dell'ipertensione nella malattia cerebrovascolare cronica.....	74
9.9.2. Trattamento nei pazienti con storia pregressa di ictus o attacco ischemico transitorio.....	75
9.9.3. Trattamento dei pazienti con malattia cerebrovascolare cronica e decadimento cognitivo.....	75
9.10. Aortopatia.....	75
9.10.1. Coartazione aortica.....	75
9.10.2. Aortopatia correlata a bicuspidia aortica.....	76
9.10.3. Prevenzione della dilatazione e dissezione aortica nei pazienti ad alto rischio.....	76
9.11. Diversi gruppi etnici.....	76
9.12. Ipertensione notturna.....	76
9.12.1. Definizione.....	76
9.12.2. Epidemiologia.....	76
9.12.3. Pressione arteriosa notturna quale fattore di rischio cardiovascolare.....	77
9.12.4. Trattamento dell'ipertensione notturna.....	77
9.13. Ipertensione resistente.....	77
9.13.1. Definizione di ipertensione resistente.....	77
9.13.2. Interventi non farmacologici.....	77
9.13.3. Interventi farmacologici.....	77
9.13.4. Dispositivi per la riduzione della pressione arteriosa.....	78
9.14. Gestione di cause specifiche di ipertensione secondaria.....	79
9.14.1. Considerazioni generali.....	79
9.14.2. Iperaldosteronismo primario.....	79
9.14.3. Ipertensione nefrovascolare.....	79
9.14.4. Feocromocitoma/paraganglioma.....	80
9.14.5. Sindrome delle apnee ostruttive notturne.....	80
9.14.6. Ipertensione indotta da farmaci.....	80
9.14.6.1. Ipertensione indotta da farmaci antitumorali.....	80
9.14.7. Altre forme di ipertensione secondaria.....	81
10. Riduzione della pressione arteriosa in fase acuta e a breve termine.....	81
10.1. Gestione in acuto della pressione arteriosa nelle emergenze ipertensive.....	81
10.1.1. Definizione e caratteristiche delle emergenze ipertensive.....	81
10.1.2. Gestione in acuto delle emergenze ipertensive.....	81

10.1.3. Prognosi e follow-up.....	81
10.2. Gestione in acuto della pressione arteriosa nei pazienti con emorragia intracerebrale acuta.....	82
10.3. Gestione in acuto della pressione arteriosa nei pazienti con ictus ischemico acuto.....	82
10.4. Gestione in acuto della pressione arteriosa nelle pazienti con preeclampsia e ipertensione severa in gravidanza.....	82
10.4.1. Preeclampsia.....	82
10.4.2. Ipertensione severa acuta in gravidanza.....	83
10.5. Gestione perioperatoria acuta della pressione arteriosa elevata.....	83
10.5.1. Terapia farmacologica antipertensiva nella fase perioperatoria.....	83
11. Assistenza incentrata sul paziente nel contesto dell'ipertensione.....	83
11.1. Definizione.....	83
11.2. Comunicazione delle conseguenze del trattamento.....	84
11.3. Automisurazione e monitoraggio.....	85
11.4. Facilitazione dell'aderenza e della persistenza al trattamento.....	86
11.5. Gestione multidisciplinare.....	86
12. Messaggi chiave.....	86
13. Le lacune nelle evidenze.....	86
14. "Cosa fare" e "cosa non fare": i messaggi delle linee guida.....	87
15. Tabelle delle evidenze.....	92
16. Bibliografia.....	92

TABELLE DELLE RACCOMANDAZIONI

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la misurazione della pressione arteriosa (Tabelle 1-8 delle evidenze).....	25
Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la classificazione della pressione arteriosa (Tabella 9 delle evidenze).....	27
Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio di malattia cardiovascolare nei soggetti con pressione arteriosa elevata (valori clinici di pressione arteriosa sistolica 120-139 mmHg o di pressione arteriosa diastolica 70-89 mmHg) (Tabelle 10 e 11 delle evidenze).....	29
Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per perfezionare la stima del rischio di malattia cardiovascolare (Tabelle 12-14 delle evidenze).....	31
Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening della pressione arteriosa (Tabella 15 delle evidenze).....	33
Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per confermare la diagnosi di ipertensione.....	34
Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazione per valutare l'aderenza e la persistenza al trattamento (Tabella 16 delle evidenze).....	36
Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione a livello renale.....	38
Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione a livello cardiaco.....	38
Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione a livello vascolare (Tabella 17 delle evidenze).....	39
Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il test genetico nella gestione dell'ipertensione.....	39
Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il work-up dell'ipertensione resistente (Tabella 18 delle evidenze).....	41
Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening dell'ipertensione secondaria (Tabelle 19 e 20 delle evidenze).....	45
Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazione per lo screening dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti (Tabella 21 delle evidenze).....	46
Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento non farmacologico della pressione arteriosa e per la riduzione del rischio cardiovascolare (Tabelle 22-26 delle evidenze).....	50
Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento farmacologico dell'ipertensione (Tabelle 27-29 delle evidenze).....	55
Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'instaurazione del trattamento antipertensivo (Tabelle 30-32 delle evidenze).....	57
Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i target pressori da conseguire con il trattamento (Tabella 34 delle evidenze).....	60

LINEE GUIDA ESC PA ELEVATA E IPERTENSIONE

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il follow-up dei pazienti in trattamento antipertensivo (Tabella 33 delle evidenze).....	60
Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dell'ipertensione con dispositivi (Tabella 35 delle evidenze).....	62
Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei giovani adulti (Tabelle 36 e 37 delle evidenze).....	64
Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione in gravidanza (Tabelle 38-40 delle evidenze).....	66
Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti molto anziani o fragili (Tabella 41 delle evidenze).....	68
Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti con ipotensione ortostatica.....	70
Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti diabetici.....	71
Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti con nefropatia cronica.....	72
Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti con malattia cardiaca.....	74
Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti con malattia cerebrovascolare cronica e decadimento cognitivo.....	75
Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la gestione dell'ipertensione nei diversi gruppi etnici.....	76
Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dell'ipertensione resistente (Tabelle 42 e 43 delle evidenze).....	78
Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti con ipertensione nefrovascolare (Tabelle 44 e 45 delle evidenze).....	80
Tabella 32 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione in acuto della pressione arteriosa nei pazienti con emorragia intracerebrale o ictus ischemico acuto.....	82
Tabella 33 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione in acuto della pressione arteriosa nelle pazienti con ipertensione gestazionale severa e preeclampsia (Tabella 46 delle evidenze).....	83
Tabella 34 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la comunicazione delle conseguenze del trattamento (Tabella 47 delle evidenze).....	84
Tabella 35 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'automisurazione e l'automonitoraggio della pressione arteriosa (Tabella 48 delle evidenze).....	85
Tabella 36 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la gestione multi/interdisciplinare della pressione arteriosa (Tabella 49 delle evidenze).....	86

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.....	5
Tabella 2. Livelli di evidenza.....	5
Tabella 3. Nuove raccomandazioni.....	7
Tabella 4. Modifiche delle raccomandazioni.....	11
Tabella 5. Confronto dei valori soglia di pressione arteriosa clinica, domiciliare e ambulatoria per pressione arteriosa elevata e ipertensione.....	23
Tabella 6. Confronto tra monitoraggio ambulatorio e domiciliare della pressione arteriosa.....	24
Tabella 7. Principali rappresentazioni della malattia e credenze terapeutiche: come si applicano nel comunicare la diagnosi di ipertensione al paziente (da sottolineare che il sesso influisce su queste rappresentazioni).....	35
Tabella 8. Test di routine raccomandati nel work-up iniziale del paziente con pressione arteriosa elevata o ipertensione.....	37
Tabella 9. Test opzionali che possono essere utilizzati se indicati nel work-up iniziale del paziente con pressione arteriosa elevata o ipertensione per valutare il danno d'organo mediato dall'ipertensione o la malattia cardiovascolare accertata.....	38
Tabella 10. Definizione attuale di ipertensione resistente.....	41
Tabella 11. Condizioni che possono causare pseudo-resistenza o resistenza al trattamento antipertensivo.....	41
Tabella 12. Farmaci e condizioni che influiscono sui livelli di aldosterone e renina e sul rapporto aldosterone/renina.....	43
Tabella 13. Test opzionali da utilizzare per lo screening dell'ipertensione secondaria in presenza di segni, sintomi o anamnesi suggestivi.....	43
Tabella 14. Instaurazione del trattamento antipertensivo sulla base della categoria di pressione arteriosa e del rischio di malattia cardiovascolare.....	56
Tabella 15. Cosa fare e cosa non fare.....	87

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1. Fisiopatologia della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione.....	18
Figura 2. Una pressione arteriosa persistentemente elevata e l'ipertensione portano allo sviluppo di danno d'organo mediato dall'ipertensione e di malattie cardiovascolari.....	19
Figura 3. Schema per la misurazione della pressione arteriosa clinica.....	20
Figura 4. Schema per la misurazione domiciliare della pressione arteriosa.....	22
Figura 5. Schema per la misurazione ambulatoria della pressione arteriosa.....	23
Figura 6. Categorie di pressione arteriosa.....	27
Figura 7. Condizioni caratterizzate da un rischio cardiovascolare sufficientemente elevato da necessitare un trattamento antipertensivo nei soggetti adulti con pressione arteriosa elevata.....	28
Figura 8. Modificatori del rischio di malattia cardiovascolare da tenere in considerazione per la riclassificazione ad un livello più alto di rischio.....	30
Figura 9. Schema per l'approccio alla stratificazione del rischio di malattia cardiovascolare ai fini dell'indicazione al trattamento antipertensivo nei soggetti adulti con pressione arteriosa elevata.....	32
Figura 10. Protocollo per la conferma della diagnosi di ipertensione.....	34
Figura 11. Definizioni, valutazioni e potenziali interventi per le tre fasi dell'aderenza alla terapia antipertensiva.....	37
Figura 12. Test e criteri per la definizione di danno d'organo mediato dall'ipertensione e considerazioni sul loro utilizzo nella pratica clinica.....	40
Figura 13. Schema dell'iperaldosteronismo primario come forma comune di ipertensione secondaria.....	44
Figura 14. Schema della malattia nefrovascolare come forma comune di ipertensione secondaria.....	44
Figura 15. Schema dell'apnea ostruttiva notturna come forma comune di ipertensione secondaria.....	45
Figura 16. Attività fisica secondo diversi tipi di esercizio e riduzione della pressione arteriosa e del rischio globale di malattia cardiovascolare.....	46
Figura 17. Effetti dei principali fattori dello stile di vita sulla riduzione della pressione arteriosa e del rischio cardiovascolare.....	48
Figura 18. Algoritmo pratico per il trattamento farmacologico di riduzione della pressione arteriosa.....	53
Figura 19. Illustrazione centrale.....	54
Figura 20. Categorie di pressione arteriosa sistolica e range target di trattamento.....	59
Figura 21. Valutazione della fragilità nella gestione della pressione arteriosa.....	67
Figura 22. Gestione dell'ipertensione resistente.....	78
Figura 23. L'assistenza incentrata sul paziente.....	84
Figura 24. Le cinque dimensioni dell'aderenza (OMS, 2003) applicate al contesto dell'ipertensione.....	85

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ABI	indice caviglia-braccio
ABPM	monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	enzima di conversione dell'angiotensina
ACR	rapporto albumina/creatinina
AHI	indice di apnea-ipopnea
ALARA	valori più bassi ragionevolmente conseguibili
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack
AOBP	misurazione automatica della pressione arteriosa clinica
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina
ARNi	inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina
ARR	rapporto aldosterone/renina
BMI	indice di massa corporea
CAC	calcio coronarico
CCB	calcio-antagonista
CHAP	Chronic Hypertension and Pregnancy
CKD	nefropatia cronica
CPAP	pressione positiva continua delle vie aeree
CPG	Linee Guida di Pratica Clinica
CV	cardiovascolare
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DECIDE-Salt	Diet, Exercise and cardiovascular Health-Salt
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ECG	elettrocardiogramma
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ESC	Società Europea di Cardiologia

ESH	Società Europea dell'Iipertensione Arteriosa
ESPRIT	Effects of intensive Systolic blood Pressure lowering treatment in reducing Risk of vascular events
e.v.	per via endovenosa
FA	fibrillazione atriale
FMD-RVH	ipertensione nefrovascolare indotta da displasia fibromuscolare
GLP-1	glucagon-like peptide-1
HBPM	monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
HMOD	danno d'organo mediato dall'ipertensione
IC	intervallo di confidenza
i.m.	per via intramuscolare
IVS	ipertrofia ventricolare sinistra
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MCV	malattia cardiovascolare
MMG	medico di medicina generale
MRA	antagonista del recettore dei mineralcorticoidi
NNT	numero necessario di pazienti da trattare per prevenire un evento
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OSAS	sindrome delle apnee ostruttive notturne
PA	pressione arteriosa
PPGL	feocromocitoma/paraganglioma
PREMs	misure di esperienza riferite dal paziente
PREOP-ACEI	Prospective Randomized Evaluation of Preoperative Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition
PROMs	misure di outcome riferite dal paziente
PTRA	angioplastica renale transluminale percutanea
PWV	velocità dell'onda di polso
RADIANCE-HTN	A Study of the Recor Medical Paradise System in Clinical Hypertension
RCT	studio clinico randomizzato
RM	risonanza magnetica
RVH	ipertensione nefrovascolare
SSaSS	Salt Substitute and Stroke Study
SCORE2	Systematic COronary Risk Evaluation 2
SCORE2-OP	Systematic COronary Risk Evaluation 2-Older Persons
SGLT2	cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
SRA	sistema renina-angiotensina
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterone
STEP	Strategy of Blood Pressure Intervention in Elderly Hypertensive Patients
STEP-1	Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity
TC	tomografia computerizzata
TIA	attacco ischemico transitorio
TRIUMPH	Treating Resistant Hypertension Using Lifestyle Modification to Promote Health

Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC).

Le linee guida ESC non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, se necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, nel rispetto delle norme etiche che disciplinano la loro professione.

Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici nel caso si rendano disponibili nuove evidenze. Le politiche e le modalità adottate per la stesura e la pubblicazione delle linee guida sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Queste linee guida aggiornate sostituiscono la precedente versione pubblicata nel 2018.

I membri di questa task force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia, con la partecipazione dei rappresentanti dei pazienti e dei metodologi. La procedura di selezione è stata condotta mediante un invito aperto agli autori e con l'obiettivo di garantire il coinvolgimento dei membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche dell'ESC, secondo criteri di diversità e inclusione, in particolar modo per quanto riguarda il genere e il paese di origine. È stata eseguita una disamina critica della letteratura disponibile relativa alle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. La forza delle raccomandazioni ed i relativi livelli di evidenza sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2, tenendo conto anche delle misure di outcome riferite dai pazienti (PROMs) e delle misure di esperienza riferite dai pazienti (PREMs). La task force si è attenuta alle procedure di voto dell'ESC e tutte le raccomandazioni sottoposte a votazione hanno raggiunto il consenso di almeno il 75% dei membri votanti. Ai membri della task force con espliciti

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia diagnostico-terapeutica per ciascun paziente affetto da una determinata patologia.

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Definizione		Espressione consigliata	
Classi delle raccomandazioni	Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
	Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
	Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Dovrebbe essere preso in considerazione
	Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
	Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

conflitti di interesse su determinati argomenti è stato richiesto di astenersi dal voto sulle relative raccomandazioni.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare. La realizzazione delle linee guida ESC è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Le linee guida ESC, oltre alla revisione da parte del Comitato CPG, sono sottoposte a ripetuti cicli di revisione in doppio cieco da parte di esperti esterni, inclusi diversi membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche, nonché dalle Società Cardiologiche Nazionali. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della task force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*.

Le linee guida ESC si basano sull'analisi delle evidenze disponibili, principalmente derivate da studi clinici e metanalisi, ma a volte anche da altri tipi di studi. Le tabelle delle evidenze, nelle quali sono riassunte le informazioni più importanti degli studi presi in considerazione, vengono elaborate nel corso della prima fase del processo di stesura delle linee guida per facilitare la formulazione delle raccomandazioni e migliorarne la comprensione dopo la pubblicazione e per rafforzare la trasparenza del processo di elaborazione delle linee guida. Tali tabelle sono pubblicate in una sezione a parte delle linee guida ESC e si riferiscono a specifiche tabelle delle raccomandazioni.

In queste linee guida viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

- alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci dovrebbe limitarsi a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;

- alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

2. INTRODUZIONE

Questo documento rappresenta un aggiornamento delle linee guida ESC/Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) 2018 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa¹ e, pur riprendendo le precedenti linee guida, comprende importanti aggiornamenti e nuove raccomandazioni basati sulle evidenze attualmente disponibili. Ad esempio:

1. Il precedente titolo "Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa" è stato modificato in "Linee guida per la gestione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione", sulla base dell'evidenza che il rischio di malattie cardiovascolari (MCV) correlato ai valori di pressione arteriosa (PA) ha una relazione continua e non binaria (normotensione vs ipertensione)^{2,3}. Le ultime evidenze, inoltre, hanno dimostrato sempre più chiaramente il beneficio conferito dai farmaci antipertensivi in termini di outcome cardiovascolare (CV) nei soggetti ad alto rischio di MCV con valori pressori elevati che tuttavia non soddisfano i valori soglia tradizionali utilizzati per essere definiti ipertesi. L'aggettivo "arteriosa" è stato rimosso dal titolo, in quanto l'ipertensione arteriosa può verificarsi anche nelle arterie polmonari e questo aspetto esula dalla presente trattazione.
2. In queste linee guida è stata mantenuta la definizione di ipertensione per valori di PA sistolica clinica ≥ 140 mmHg o PA diastolica clinica ≥ 90 mmHg, ma è stata introdotta una nuova categoria di PA denominata "PA elevata", definita da una PA sistolica 120-139 mmHg o una PA diastolica 70-89 mmHg.
3. È stata introdotta un'importante raccomandazione, basata sulle evidenze, che prevede il conseguimento di valori target di PA sistolica 120-129 mmHg nei soggetti adulti in trattamento antipertensivo. Tale raccomandazione è subordinata ad alcune importanti condizioni, e cioè che: (a) il trattamento mirato a questo target pressorio sia ben tollerato dal paziente, (b) nei soggetti con ipotensione ortostatica sintomatica, di età ≥ 85 anni, o con fragilità moderata-severa o una ridotta aspettativa di vita venga preso in considerazione un target pressorio meno stringente, e (c) il conseguimento dei valori target di PA sistolica 120-129 mmHg sia confermato mediante misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico. In quei pazienti in cui non sia possibile conseguire un target di PA sistolica 120-129 mmHg perché intolleranti al trattamento o affet-

ti da condizioni che richiedono un target pressorio meno stringente si raccomanda di mirare ai valori più bassi di PA ragionevolmente conseguibili. Viene inoltre sottolineata l'importanza di un processo decisionale clinico personalizzato e condiviso con il paziente.

4. Un'altra importante modifica di queste linee guida rispetto alle versioni precedenti risiede nella maggiore enfasi data alle evidenze relative agli outcome CV fatali e non fatali piuttosto che agli outcome surrogati come la sola riduzione dei valori pressori. Ad eccezione degli interventi sullo stile di vita e di quelli non farmacologici a basso rischio finalizzati all'implementazione o all'erogazione dell'assistenza, nelle attuali linee guida l'attribuzione di una raccomandazione di Classe I ad un farmaco o intervento procedurale è stata subordinata al riscontro di evidenze che ne dimostrassero un beneficio in termini di outcome CV e non solo di riduzione della PA.
5. Nella task force è stata inclusa una rappresentanza equilibrata di uomini e donne.
6. In queste linee guida, il sesso e il genere rappresentano una componente integrale dell'intero documento anziché essere oggetto di trattazione in una sezione separata alla fine del testo. In questo documento, per sesso si intende l'appartenenza dal punto di vista biologico al sesso femminile o maschile alla nascita, basata sul patrimonio genetico, mentre per genere si intende la dimensione socioculturale dell'essere donna o uomo in una determinata società, basata sui ruoli, sulle norme, sull'identità e sulle relazioni di genere riconosciuti nelle rispettive società in un determinato momento^{4,5}.
7. Le linee guida 2024 sono state redatte nell'ottica di risultare facilmente fruibili e, a questo proposito, è stato

ottenuto il contributo dei medici di medicina generale (MMG) con la partecipazione anche di un MMG fra i membri della task force. In considerazione dell'invecchiamento della popolazione europea, in diverse sezioni di questo documento è stato posto l'accento sull'opportunità di personalizzare il trattamento in base allo stato di fragilità e all'età avanzata, tenendo conto anche degli spunti forniti dai pazienti e delle loro esperienze vissute. Ai fini di una maggiore trasparenza in merito alle raccomandazioni formulate, nel materiale supplementare sono state incluse anche le tabelle delle evidenze. Per ulteriori dettagli e informazioni, il lettore è invitato comunque a consultare il materiale supplementare online o il manuale  ESC CardioMed⁶.

8. La task force ha riconosciuto che una delle maggiori sfide nell'utilizzo delle linee guida risiede nella loro scarsa implementazione, che verosimilmente contribuisce ad un controllo subottimale dell'ipertensione⁷⁻⁹. In quest'ottica, nel materiale supplementare online è stata aggiunta una sezione appositamente dedicata. Inoltre, grazie a una nuova iniziativa, sono state incluse le informazioni fornite dalle società nazionali in occasione di una survey sull'implementazione delle linee guida condotta nel corso della revisione peer-reviewed di questo documento, con la speranza che possano essere utili per superare le potenziali difficoltà nella loro implementazione.

2.1. Le novità

Nelle Tabelle 3 e 4 sono sintetizzate le nuove raccomandazioni di queste linee guida 2024, nonché quelle modificate rispetto alla versione precedente.

Tabella 3. Nuove raccomandazioni.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
5. Misurazione della pressione arteriosa		
Per la misurazione della PA si raccomanda di utilizzare un dispositivo validato e calibrato, di applicare la corretta tecnica di misurazione e di adottare sempre il medesimo approccio in ciascun paziente.	I	B
La misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico è raccomandata a fini diagnostici, in particolare perché consente di rilevare sia l'ipertensione da camice bianco sia l'ipertensione mascherata. Qualora la misurazione al di fuori dell'ambiente medico non sia logisticamente e/o economicamente possibile, si raccomanda di confermare la diagnosi sulla base di ripetute rilevazioni della PA clinica, utilizzando la corretta tecnica di misurazione standardizzata.	I	B
La maggior parte degli apparecchi oscillometrici automatici non sono stati validati per la misurazione della PA in presenza di FA; in questi casi, se possibile, dovrebbe essere presa in considerazione la misurazione della PA utilizzando un metodo auscultatorio manuale.	Ila	C
Almeno al momento della diagnosi iniziale di PA elevata o di ipertensione e alle visite successive nel caso di sintomi suggestivi dovrebbe essere presa in considerazione la valutazione dell'ipotensione ortostatica (calo della PA sistolica ≥ 20 mmHg e/o della PA diastolica ≥ 10 mmHg entro 1 e/o 3 min dall'assunzione della posizione eretta). Tale valutazione dovrebbe essere effettuata dopo che il paziente sia stato disteso o seduto per 5 min.	Ila	C
6. Definizione e classificazione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione e valutazione del rischio di malattia cardiovascolare		
Per il trattamento della PA elevata si raccomanda di utilizzare un approccio basato sul rischio e i soggetti affetti da CKD moderata o severa, MCV accertata, HMOD, diabete mellito o ipercolesterolemia familiare devono essere considerati ad aumentato rischio di eventi CV.	I	B
Indipendentemente dall'età, si raccomanda che i soggetti con PA elevata ed un rischio di MCV $\geq 10\%$ calcolato con il sistema SCORE2 o SCORE2-OP siano considerati ad aumentato rischio di MCV ai fini della gestione della loro PA elevata basata sul rischio.	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC PA ELEVATA E IPERTENSIONE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il sistema SCORE2-Diabetes dovrebbe essere preso in considerazione per stimare il rischio di MCV nei pazienti con PA elevata affetti da diabete mellito di tipo 2, in particolare se di età <60 anni.	Ila	B
L'anamnesi delle complicanze della gravidanza (diabete gestazionale, ipertensione gestazionale, parto pre-termine, preeclampsia, uno o più nati morti e aborto spontaneo ricorrente) costituisce un modificatore del rischio sesso-specifico che dovrebbe essere preso in considerazione per perfezionare la classificazione dei soggetti con PA elevata ed un aumentato rischio di MCV a 10 anni a livelli borderline (rischio compreso tra 5% e <10%).	Ila	B
L'etnia ad alto rischio (es. Sud asiatica), l'anamnesi familiare di MCV aterosclerotica precoce, la deprivazione socioeconomica, i disturbi infiammatori autoimmuni, l'HIV e le malattie mentali gravi rappresentano modificatori del rischio in entrambi i sessi e dovrebbero essere presi in considerazione per perfezionare la classificazione dei soggetti con PA elevata ed aumentato rischio di MCV a 10 anni a valori borderline (compresi tra 5% e <10%).	Ila	B
Dopo aver stimato il rischio di MCV a 10 anni ed aver valutato i fattori di rischio per MCV non tradizionali, in caso di decisione incerta sul trattamento antipertensivo basato sul rischio nei soggetti con PA elevata possono essere presi in considerazione la determinazione del CAC score, la presenza di placche carotido-femorali all'ecografia, le concentrazioni di troponina cardiaca ad alta sensibilità o dei peptidi natriuretici di tipo B o la rigidità arteriosa misurata mediante la velocità dell'onda di polso per migliorare la stratificazione del rischio nei pazienti con aumentato rischio di MCV a 10 anni a valori borderline (compresi tra 5% e <10%) dopo decisione condivisa e tenendo conto dei costi.	Ilb	B
7. Diagnosi di ipertensione e ricerca delle cause sottostanti		
Lo screening opportunistico per la PA elevata e l'ipertensione dovrebbe essere preso in considerazione: - Almeno ogni 3 anni negli adulti di età <40 anni. - Almeno ogni anno negli adulti di età ≥40 anni.	Ila	C
Nei soggetti con PA elevata che non soddisfano le soglie di rischio per il trattamento antipertensivo dovrebbe essere preso in considerazione di ripetere la misurazione della PA e la valutazione del rischio entro 1 anno.	Ila	C
A seconda della fattibilità nei diversi paesi e sistemi sanitari possono essere prese in considerazione altre forme di screening per l'ipertensione (screening sistematico, auto-screening e screening non medico).	Ilb	B
Nei soggetti ad aumentato rischio di MCV con valori di PA clinica allo screening di 120-139/70-89 mmHg si raccomanda di misurare la PA al di fuori dall'ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM o, se non logisticamente possibile, effettuando misurazioni ripetute della PA clinica in occasione di più visite.	I	B
La valutazione oggettiva dell'aderenza (mediante osservazione diretta dell'assunzione dei farmaci o rilevando la concentrazione dei farmaci prescritti nel sangue o nelle urine), in caso di risorse disponibili, dovrebbe essere presa in considerazione nel work-up clinico dei pazienti con ipertensione apparentemente resistente.	Ila	B
Nei pazienti con diagnosi di CKD moderato-severa si raccomanda di ripetere la determinazione di creatinina sierica, eGFR e ACR nelle urine almeno una volta l'anno.	I	C
Lo score per la quantificazione del calcio coronarico può essere preso in considerazione nei pazienti con PA elevata o ipertensione quando possa verosimilmente portare ad una modifica del trattamento.	Ilb	B
I pazienti con ipertensione resistente dovrebbero essere indirizzati ad un centro clinico esperto nella gestione dell'ipertensione per eseguire ulteriori test.	Ila	B
Si raccomanda che i pazienti ipertesi che presentano segni, sintomi o anamnesi suggestivi di ipertensione secondaria siano sottoposti ad appropriato screening per ipertensione secondaria.	I	B
Lo screening per iperaldosteronismo primario mediante determinazione delle concentrazioni plasmatiche di renina e aldosterone dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i soggetti con ipertensione accertata (PA ≥140/90 mmHg).	Ila	B
8. Prevenzione e trattamento della pressione arteriosa elevata		
Lo screening opportunistico con misurazione della PA clinica volto a monitorare l'andamento dei valori pressori nella tarda infanzia e nell'adolescenza, specie quando uno o entrambi i genitori siano ipertesi, dovrebbe essere preso in considerazione per predire meglio lo sviluppo di ipertensione in età adulta e il relativo rischio di MCV.	Ila	B
Si raccomanda di limitare il consumo di zuccheri liberi, in particolare di bevande zuccherate, a un massimo del 10% dell'apporto energetico. Si raccomanda inoltre di scoraggiare il consumo di bevande zuccherate, come bibite analcoliche e succhi di frutta, a partire dalla giovane età.	I	B
Nei pazienti ipertesi senza CKD moderata o di stadio avanzato che assumono elevate quantità di sodio al giorno dovrebbe essere preso in considerazione di aumentare l'introito di potassio di 0.5-1.0 g/die – ad esempio mediante la sostituzione del sodio con sale arricchito di potassio (composto per il 75% da cloruro di sodio e per il 25% da cloruro di potassio) o mediante diete ricche di frutta e verdura.	Ila	A
Nei pazienti con CKD o che assumono farmaci risparmiatori di potassio, come alcuni diuretici, ACE-inibitori, ARB o spironolattone, dovrebbe essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di potassio nel caso di un aumento della quantità di potassio assunta con la dieta.	Ila	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di assumere i farmaci nel momento della giornata più comodo per il paziente, in maniera da stabilire uno schema abituale di assunzione dei farmaci per migliorare l'aderenza.	I	B
Nei soggetti adulti con PA elevata e rischio di MCV medio-basso (<10% a 10 anni), si raccomanda una riduzione dei valori pressori implementando le modifiche dello stile di vita che possono anche ridurre il rischio di MCV.	I	B
Nei soggetti adulti con PA elevata e un rischio di MCV ritenuto sufficientemente elevato, dopo 3 mesi di interventi sullo stile di vita si raccomanda di conseguire una riduzione dei valori pressori mediante trattamento farmacologico per ridurre il rischio di MCV in coloro nei quali sia stata documentata una PA $\geq 130/80$ mmHg.	I	A
Nei pazienti ipertesi nei quali sia stata documentata una PA $\geq 140/90$ mmHg, indipendentemente dal rischio di MCV, si raccomanda di implementare tempestivamente le modifiche dello stile di vita e il trattamento farmacologico antipertensivo per ridurre il rischio di MCV.	I	A
Si raccomanda di proseguire il trattamento farmacologico antipertensivo a tempo indefinito, anche nei soggetti di età >85 anni, se ben tollerato.	I	A
Tenuto conto che in questi contesti il beneficio in termini di miglioramento dell'outcome CV è incerto e che è consigliabile uno stretto monitoraggio della tolleranza al trattamento, la terapia antipertensiva dovrebbe essere presa in considerazione unicamente a partire da valori di PA $\geq 140/90$ mmHg nei soggetti che soddisfano i seguenti criteri: • ipotensione ortostatica sintomatica pre-trattamento; • età ≥ 85 anni; • fragilità moderata-severa clinicamente significativa; • e/o ridotta aspettativa di vita (<3 anni).	IIa	B
In caso di scarsa tolleranza al trattamento antipertensivo e quando non sia possibile raggiungere il target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg, si raccomanda di mirare ai valori più bassi di PA ragionevolmente conseguibili (principio ALARA).	I	A
Una volta che con il trattamento antipertensivo sono stati conseguiti valori pressori ben controllati e stabili dovrebbe essere preso in considerazione il follow-up della PA e di altri fattori di rischio MCV almeno una volta l'anno.	IIa	C
9. Gestione di categorie di pazienti e circostanze particolari		
Giovani adulti		
Negli adulti con diagnosi di ipertensione prima dei 40 anni è raccomandato uno screening completo per le principali cause di ipertensione secondaria, ad esclusione dei giovani adulti obesi nei quali si raccomanda di valutare inizialmente l'eventuale presenza di apnea ostruttiva notturna.	I	B
Poiché il sistema SCORE2 non è stato validato nei soggetti di età <40 anni, lo screening per la ricerca di HMOD può essere preso in considerazione nei soggetti giovani con PA elevata che non presentano altre condizioni ad alto rischio di MCV per identificare coloro che potrebbero essere trattati con terapia farmacologica.	IIb	B
Iipertensione in gravidanza		
Previa consultazione con un medico ostetrico ed in assenza di controindicazioni, l'esercizio fisico di moderata-bassa intensità è raccomandato in tutte le donne in gravidanza per ridurre il rischio di ipertensione gestazionale e di preeclampsia.	I	B
L'HBPM e l'ABPM dovrebbero essere presi in considerazione per escludere la presenza di ipertensione da camice bianco e di ipertensione mascherata, che sono più comuni in gravidanza.	IIa	C
Pazienti anziani e fragili		
Nei pazienti anziani di età <85 anni che non presentano uno stato di fragilità moderata-severa, per il trattamento della PA elevata e dell'ipertensione si raccomanda di attenersi alle stesse linee guida previste per i pazienti più giovani, a condizione che il trattamento antipertensivo sia ben tollerato.	I	A
Nell'instaurare il trattamento antipertensivo nei pazienti di età ≥ 85 anni e/o con fragilità moderata-severa (a qualsiasi età) dovrebbero essere presi in considerazione i CCB diidropiridinici a lunga durata d'azione o gli inibitori del SRA, seguiti se necessario da un diuretico a basse dosi se tollerato, ma preferibilmente non da un beta-bloccante (in assenza di specifiche indicazioni) o un alfa-bloccante.	IIa	B
Tenuto conto che nei soggetti con fragilità moderata-severa la sicurezza e l'efficacia del trattamento della PA sono meno certi, nei soggetti anziani dovrebbe essere preso in considerazione lo screening per fragilità utilizzando test clinici validati; le priorità di salute dei pazienti fragili e un approccio decisionale condiviso dovrebbero essere presi in considerazione nel definire il trattamento della PA e i target pressori.	IIa	C
Qualora con il progredire della fragilità si riscontri un calo dei valori pressori, può essere presa in considerazione la deprescrizione dei farmaci antipertensivi (e di altri farmaci che possono ridurre la PA, come sedativi e alfa-bloccanti specifici per l'ipertrofia prostatica).	IIb	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Ipertensione e ipotensione ortostatica		
Prima di instaurare o intensificare la terapia antipertensiva si raccomanda di verificare la presenza di ipotensione ortostatica, dopo che il paziente sia stato seduto o sdraiato per 5 min e misurando la pressione 1 e/o 3 min dopo l'assunzione della posizione eretta.	I	B
Nei soggetti che presentano ipertensione supina, come trattamento di prima scelta dell'ipotensione ortostatica si raccomanda di adottare un approccio non farmacologico. In questi pazienti si raccomanda anche di passare dall'impiego di farmaci che inducono un aggravamento dell'ipotensione ortostatica ad una terapia antipertensiva alternativa, evitando di limitarsi semplicemente a ridurre l'intensità del trattamento.	I	A
Nefropatia cronica		
Nei pazienti ipertesi con CKD e valori di eGFR >20 ml/min/1.73 m ² si raccomanda la somministrazione di inibitori di SGLT2 per migliorare l'outcome e in considerazione delle loro, seppur limitate, proprietà antipertensive.	I	A
Altre condizioni		
Il trattamento farmacologico antipertensivo è raccomandato nei soggetti con pre-diabete od obesità nei quali si riscontrino valori di PA clinica ≥140/90 mmHg o quando i valori di PA clinica siano 130-139/80-89 mmHg e il paziente presenta un rischio di MCV a 10 anni ≥10% o condizioni di alto rischio nonostante 3 mesi di interventi sullo stile di vita.	I	A
Nei pazienti con storia di stenosi e/o insufficienza aortica che necessitano di trattamento antipertensivo dovrebbero essere presi in considerazione i bloccanti del SRA come parte integrante del trattamento.	IIa	C
Nei pazienti con storia di insufficienza mitralica moderato-severa che necessitano di trattamento antipertensivo dovrebbero essere presi in considerazione i bloccanti del SRA come parte integrante del trattamento.	IIa	C
Ipertensione nefrovascolare		
L'angioplastica renale senza impianto di stent dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con stenosi dell'arteria renale emodinamicamente significativa dovuta a displasia fibromuscolare e ipertensione.	IIa	C
L'angioplastica renale con impianto di stent può essere presa in considerazione nei pazienti con stenosi dell'arteria renale aterosclerotica ed emodinamicamente significativa (stenosi del 70-99% o del 50-69% con dilatazione post-stenotica e/o gradiente pressorio trans-stenotico significativo) che presentano: - scompenso cardiaco ricorrente, angina instabile o insorgenza improvvisa di edema polmonare nonostante terapia medica alle dosi massime tollerate; - ipertensione resistente; - ipertensione con rene unilaterale di dimensioni insolitamente piccole o CKD; - stenosi bilaterale o unilaterale dell'arteria renale nel rene solitario funzionante.	IIb	C
L'angioplastica renale non è raccomandata nei pazienti senza evidenza di stenosi emodinamicamente significativa dell'arteria renale.	III	A
10. Riduzione della pressione arteriosa in fase acuta e a breve termine		
Nei pazienti con emorragia intracerebrale con valori di PA sistolica ≥220 mmHg non è raccomandato conseguire una riduzione in acuto della PA sistolica di oltre 70 mmHg rispetto ai valori iniziali nella prima ora dall'inizio del trattamento.	III	B
11. Assistenza incentrata sul paziente nel contesto dell'ipertensione		
Quale parte integrante della gestione dell'ipertensione si raccomanda una discussione informata sul rischio di MCV e sui benefici del trattamento in funzione delle esigenze del paziente.	I	C
Nei pazienti ipertesi dovrebbe essere preso in considerazione il colloquio motivazionale in sede ospedaliera e nelle strutture sanitarie di comunità per aiutare i pazienti a tenere sotto controllo la PA e migliorare l'aderenza al trattamento.	IIa	B
Le comunicazioni via web tra medico e paziente rappresentano uno strumento efficace che dovrebbe essere preso in considerazione nelle cure primarie, compresa la trasmissione dei valori pressori rilevati a domicilio.	IIa	C
Per un migliore controllo pressorio nella gestione dell'ipertensione si raccomanda l'automisurazione della PA a domicilio.	I	B
L'automisurazione, se effettuata in modo corretto, è raccomandata per i suoi effetti positivi sull'accettazione della diagnosi di ipertensione, sull'empowerment del paziente e sull'aderenza al trattamento.	I	C
Può essere preso in considerazione l'automonitoraggio della PA mediante dispositivo connesso ad un'applicazione dello smartphone, anche se le evidenze disponibili sembrano indicare che non sia più efficace dell'automonitoraggio standard.	IIb	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per migliorare il controllo pressorio si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nella gestione dei pazienti con PA elevata e ipertensione, compreso un appropriato e sicuro trasferimento dei compiti tra i diversi operatori sanitari.	I	A

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ACR, rapporto albumina/creatinina (nelle urine); ALARA, livello più basso ragionevolmente conseguibile; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; CAC, calcio coronarico; CCB, calcio-antagonista; CKD, nefropatia cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FA, fibrillazione atriale; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; PA, pressione arteriosa; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic COronary Risk Evaluation 2-Older Persons; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 4. Modifiche delle raccomandazioni.

Raccomandazioni 2018	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
6. Definizione e classificazione della pressione arteriosa elevata e dell’ipertensione					
Si raccomanda di classificare la PA come ottimale, normale, normale-alta, o come ipertensione di grado 1-3 sulla base della PA clinica.	I	C	Ai fini delle decisioni terapeutiche si raccomanda di classificare la PA in non elevata, elevata e indicativa di ipertensione.	I	B
Nei pazienti ipertesi che non presentano di per sé un rischio alto o molto alto a causa di MCV accertata, malattia renale o diabete, livelli marcatamente elevati di singoli fattori di rischio (es. colesterolemia) o IVS indotta dall’ipertensione, si raccomanda di eseguire la valutazione del rischio CV utilizzando il sistema SCORE.	I	B	Il sistema SCORE2 è raccomandato per valutare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni nei soggetti di età 40-69 anni con PA elevata non ancora considerati ad aumentato rischio data l’assenza di CKD moderata o severa, MCV accertata, HMOD, diabete mellito o ipercolesterolemia familiare.	I	B
			Il sistema SCORE2-OP è raccomandato per valutare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni nei soggetti di età ≥70 anni con PA elevata non ancora considerati ad aumentato rischio data l’assenza di CKD moderata o severa, MCV accertata, HMOD, diabete mellito o ipercolesterolemia familiare.	I	B
7. Diagnosi di ipertensione e ricerca delle cause sottostanti					
Si raccomanda di basare la diagnosi di ipertensione su: - Ripetute misurazioni della PA clinica in occasione di più visite, fatta eccezione per i casi di ipertensione severa (di grado 3 e specie nei pazienti ad alto rischio). Ad ogni visita devono essere effettuate tre rilevazioni a distanza di 1-2 min, seguite da ulteriori misurazioni se le prime due differiscono di oltre 10 mmHg, registrando la PA media delle ultime due rilevazioni. Oppure - Misurazione della PA al di fuori dell’ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM quando logisticamente ed economicamente possibile.	I	C	In caso di valori di PA clinica allo screening 140-159/90-99 mmHg, si raccomanda di basare la diagnosi di ipertensione sulla misurazione della PA al di fuori dell’ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM e, se non logisticamente ed economicamente possibile, la diagnosi può essere posta sulla base di misurazioni ripetute della PA clinica in occasione di più visite.	I	B
			In presenza di valori di PA clinica allo screening ≥160/100 mmHg: - Si raccomanda che i valori di PA 160-179/100-109 mmHg siano confermati quanto prima possibile (es. entro 1 mese) preferibilmente mediante HBPM o ABPM. - Si raccomanda di escludere un’emergenza ipertensiva in caso di valori di PA ≥180/110 mmHg.	I	C
L’ecocardiografia è raccomandata nei pazienti ipertesi con alterazioni ECG o segni o sintomi di disfunzione VS.	I	B	Nei pazienti ipertesi che presentano alterazioni ECG o segni e sintomi di malattia cardiaca si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico.	I	B

(continua)

Tabella 4. (segue)

Raccomandazioni 2018	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
L'ecocardiografia può essere presa in considerazione quando l'identificazione di IVS può influenzare la scelta del trattamento.	IIb	B	L'ecocardiografia può essere presa in considerazione nei pazienti con PA elevata, specie quando possa verosimilmente portare ad una modifica del trattamento.	IIb	B
L'ecografia delle arterie carotidi può essere presa in considerazione per l'identificazione di aterosclerosi asintomatica o di stenosi carotidea nei pazienti con documentata malattia vascolare in altri distretti.	IIb	B	L'ecografia delle arterie carotidi o femorali può essere presa in considerazione nei pazienti con PA elevata o ipertensione per identificare la presenza di placche quando possa verosimilmente portare ad una modifica del trattamento.	IIb	B
La misurazione della PWV può essere presa in considerazione per determinare la rigidità arteriosa.	IIb	B	La misurazione della PWV può essere presa in considerazione nei pazienti con PA elevata o ipertensione quando possa verosimilmente portare ad una modifica del trattamento.	IIb	B
8. Prevenzione e trattamento della pressione arteriosa elevata					
Si raccomanda di praticare regolarmente attività fisica aerobica (es. almeno 30 min di esercizio dinamico di intensità moderata per 5-7 giorni alla settimana).	I	A	Per ridurre la PA e il rischio di MCV si raccomanda di praticare almeno 150 min/settimana (≥ 30 min, 5-7 giorni/settimana) di esercizio fisico aerobico di moderata intensità o, in alternativa, 75 min per 3 giorni/settimana di esercizio fisico aerobico di intensità vigorosa, da integrare con un allenamento di resistenza dinamico o isometrico di moderata o bassa intensità (2-3 volte/settimana).	I	A
È indicato il controllo del peso corporeo per prevenire l'obesità (BMI >30 kg/m ² o circonferenza vita >102 cm negli uomini e >88 nelle donne), mirando a valori ideali di BMI (~ 20 -25 kg/m ²) e circonferenza vita (<94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne) al fine di ridurre la PA e il rischio CV.	I	A	Per ridurre la PA e il rischio di MCV si raccomanda di mirare a valori ideali e stabili di BMI (20-25 kg/m ²) e di circonferenza vita (<94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne).	I	A
Si raccomanda di aumentare il consumo di verdura, frutta fresca, pesce, noci e acidi grassi insaturi (olio d'oliva) e di ridurre il consumo di carne rossa. Si raccomanda anche il consumo di latticini magri.	I	A	Per favorire una riduzione della PA e del rischio di MCV si raccomanda di seguire un'alimentazione sana ed equilibrata, come la dieta mediterranea o la dieta DASH.	I	A
Si raccomanda di limitare il consumo di alcool a: <14 unità alla settimana negli uomini. <8 unità alla settimana nelle donne.	I	A	A tutti i soggetti di entrambi i sessi si raccomanda di mantenere il consumo di bevande alcoliche al di sotto del limite massimo di circa 100 g di alcool puro alla settimana. Come ciò si traduca in numero di bevande consentite dipende dalla quantità di alcool contenuta in ciascuna di esse (i cui standard variano da paese a paese), ma la maggior parte delle bevande contiene 8-14 g di alcool. Si raccomanda di astenersi dal consumo di alcool per conseguire il miglior outcome in termini di salute.	I	B
Fra tutti i farmaci antipertensivi, gli ACE-inibitori, gli ARB, i betabloccanti, i calcioantagonisti ed i diuretici (tiazidici e simil-tiazidici come il clortalidone e l'indapamide) si sono dimostrati efficaci nel ridurre i valori pressori e l'incidenza di eventi CV nei RCT e, pertanto, sono indicati quale strategia primaria di trattamento antipertensivo.	I	A	Fra tutti i farmaci antipertensivi, gli ACE-inibitori, gli ARB, i CCB diidropiridinici ed i diuretici (tiazidici e simil-tiazidici come il clortalidone e l'indapamide) si sono dimostrati efficaci nel ridurre i valori pressori e l'incidenza di eventi CV e, pertanto, sono raccomandati quale strategia primaria di trattamento antipertensivo.	I	A

(continua)

Tabella 4. (segue)

Raccomandazioni 2018	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
Qualora la triplice combinazione sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio, si raccomanda di intensificare il trattamento aggiungendo lo spironolattone o, in caso di intolleranza, un altro diuretico come l'amiloride o un altro diuretico ad alte dosi, un beta-bloccante o un alfa-bloccante.	I	B	Qualora la triplice combinazione sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio e nei pazienti in cui lo spironolattone non è efficace o non è tollerato, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con eplerenone in sostituzione dello spironolattone o l'aggiunta di un beta-bloccante se non già indicato e, successivamente, di un farmaco antipertensivo ad azione centrale, un alfa-bloccante, l'idralazina o un diuretico risparmiatore di potassio.	Ila	B
8. Prevenzione e trattamento della pressione arteriosa elevata (target pressori)					
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda inizialmente di conseguire un target pressorio <140/90 mmHg e, se il trattamento è ben tollerato, nella maggior parte dei casi si deve mirare ad un target pressorio ≤130/80 mmHg.	I	A	Per ridurre il rischio di MCV, nella maggior parte dei soggetti adulti in trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg, a condizione che il trattamento sia ben tollerato.	I	A
In tutti i pazienti ipertesi deve essere preso in considerazione un target di PAD <80 mmHg, indipendentemente dal livello di rischio e dalla presenza di comorbidità.	Ila	B	Qualora la PA sistolica in corso di trattamento sia pari o inferiore al target raccomandato (120-129 mmHg) ma la PA diastolica non sia a target (≥80 mmHg), per ridurre il rischio di MCV può essere preso in considerazione di intensificare il trattamento antipertensivo per conseguire valori di PA diastolica nel range di 70-79 mmHg.	Ilb	C
Nei pazienti anziani (età ≥65 anni) in trattamento farmacologico antipertensivo: • Si raccomanda di conseguire un target di PA sistolica nel range di 130-139 mmHg.	I	A	Tenuto conto che il beneficio in termini di riduzione del rischio di MCV di un target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg in corso di trattamento potrebbe non essere sempre generalizzabile, nei pazienti che soddisfano i seguenti criteri dovrebbero essere presi in considerazione target pressori personalizzati e meno stringenti (es. <140 mmHg): • ipotensione ortostatica sintomatica pre-trattamento; • e/o età ≥85 anni.	Ila	C
			Tenuto conto che il beneficio in termini di riduzione del rischio di MCV di un target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg in corso di trattamento potrebbe non essere sempre generalizzabile, nei pazienti che soddisfano i seguenti criteri possono essere presi in considerazione target pressori personalizzati e meno stringenti (es. <140/90 mmHg): • fragilità moderata-severa clinicamente significativa a qualsiasi età; • e/o ridotta aspettativa di vita (<3 anni).	Ilb	C

(continua)

Tabella 4. (segue)

Raccomandazioni 2018	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
8. Prevenzione e trattamento della pressione arteriosa elevata (denervazione renale)					
Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze sulla loro sicurezza ed efficacia, la terapia con dispositivi non è raccomandata per il trattamento routinario dell'ipertensione arteriosa, se non nel contesto di studi clinici e RCT.	III	B	Quando eseguita presso centri a volume medio-alto, la denervazione renale con catetere può essere presa in considerazione per ridurre la PA nei pazienti con ipertensione resistente che presentano valori di PA non controllati nonostante terapia di combinazione con tre farmaci (compreso un diuretico tiazidico o simil-tiazidico) e che scelgono di sottoporsi all'intervento, previa discussione condivisa sui rischi e benefici e una valutazione multidisciplinare.	IIb	B
			Quando eseguita presso centri a volume medio-alto, la denervazione renale con catetere può essere presa in considerazione per ridurre la PA nei pazienti ad elevato rischio di MCV con ipertensione non controllata con meno di tre farmaci antipertensivi che scelgono di sottoporsi all'intervento, previa discussione condivisa sui rischi e benefici e una valutazione multidisciplinare.	IIb	A
			In ragione della mancanza di studi di outcome dotati di adeguata potenza statistica che ne abbiano documentato la sicurezza e i benefici CV, la denervazione renale non è raccomandata quale intervento di prima scelta per ridurre i valori pressori nei pazienti ipertesi.	III	C
			Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze, la denervazione renale non è raccomandata per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con compromissione moderato-severa della funzione renale (eGFR <40 ml/min/1.73 m²) o con cause secondarie di ipertensione.	III	C
9. Gestione di categorie di pazienti e circostanze particolari					
Ipertensione in gravidanza					
Nelle donne con ipertensione gestazionale, ipertensione preesistente associata ad ipertensione gestazionale o con ipertensione e danno d'organo subclinico o sintomatico, si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico in presenza di valori di PA sistolica ≥140 mmHg o di PA diastolica ≥90 mmHg.	I	C	Nelle donne con ipertensione gestazionale si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico in presenza di valori di PA sistolica clinica ≥140 mmHg o di PA diastolica clinica ≥90 mmHg.	I	B
Nei restanti casi, si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico in presenza di valori di PA sistolica ≥150 mmHg o di PA diastolica ≥95 mmHg.	I	C	Nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico in presenza di valori di PA sistolica clinica ≥140 mmHg o di PA diastolica clinica ≥90 mmHg.	I	B
			Nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica si raccomanda di ridurre la PA al di sotto di 140/90 mmHg ma non al di sotto di 80 mmHg per la PA diastolica.	I	C
Nelle donne gravide, valori di PA sistolica ≥170 mmHg o di PA diastolica ≥110 mmHg devono essere considerati un'emergenza e si raccomanda l'ospedalizzazione.	I	C	Valori di PA sistolica ≥160 mmHg o di PA diastolica ≥110 mmHg in gravidanza possono essere indicativi di un'emergenza e dovrebbe essere presa in considerazione l'ospedalizzazione immediata.	IIa	C

(continua)

Tabella 4. (segue)

Raccomandazioni 2018	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
Diabete					
La terapia farmacologica antipertensiva è raccomandata nei pazienti diabetici con PA clinica $\geq 140/90$ mmHg.	I	A	Nella maggior parte dei soggetti adulti diabetici con PA elevata nonostante 3 mesi di interventi sullo stile di vita, per ridurre il rischio di MCV si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico antipertensivo in quelli in cui si riscontrino valori di PA clinica $\geq 130/80$ mmHg.	I	A
Nei pazienti diabetici in trattamento antipertensivo si raccomanda di: • Conseguire valori di PA sistolica di 130 mmHg o <130 mmHg se la terapia è ben tollerata, ma mai <120 mmHg. • Se anziani (≥ 65 anni), conseguire valori di PA sistolica nel range di 130-139 mmHg.	I	A	Nei soggetti diabetici in trattamento farmacologico antipertensivo si raccomanda di conseguire valori target di PA sistolica 120-129 mmHg, se tollerati.	I	A
Nefropatia cronica					
Nei pazienti con nefropatia diabetica e non diabetica che presentano una PA clinica $\geq 140/90$ mmHg si raccomanda di instaurare il trattamento antipertensivo e di implementare le modifiche dello stile di vita.	I	A	Nei pazienti con CKD diabetica o non diabetica di grado moderato-severo che presentano valori di PA $\geq 130/80$ mmHg si raccomanda di ottimizzare lo stile di vita e di instaurare il trattamento antipertensivo per ridurre il rischio di MCV, a condizione che il trattamento sia ben tollerato.	I	A
Nei pazienti con nefropatia diabetica e non diabetica:			Nei soggetti adulti con CKD moderato-severa in trattamento con farmaci antipertensivi che presentano valori di eGFR >30 ml/min/1.73 m ²		
• Si raccomanda di ridurre la PA sistolica a valori compresi nel range di 130-139 mmHg.	I	A	si raccomanda di conseguire valori target di PA sistolica 120-129 mmHg, se tollerati. Nei pazienti con valori di eGFR più bassi o sottoposti a trapianto renale si raccomandano target di PA personalizzati.	I	A
• Deve essere presa in considerazione la possibilità di personalizzare il trattamento in base alla tollerabilità e all'impatto sulla funzione renale e sugli elettroliti.	Ila	C			
I bloccanti del SRA sono più efficaci di altri agenti antipertensivi nel ridurre l'albuminuria e sono raccomandati quale parte integrante della strategia terapeutica nei pazienti ipertesi con microalbuminuria o proteinuria.	I	A	Gli ACE-inibitori e gli ARB sono più efficaci di altri agenti antipertensivi nel ridurre l'albuminuria e dovrebbero essere presi in considerazione quale parte integrante della strategia terapeutica nei pazienti ipertesi con microalbuminuria o proteinuria.	Ila	B
Scompenso cardiaco					
Nei pazienti con HFrEF si raccomanda che il trattamento antipertensivo preveda un ACE-inibitore o ARB e un beta-bloccante e un diuretico e/o un MRA se necessario.	I	A	Nei pazienti con HFrEF/HFmrEF sintomatico si raccomandano i seguenti trattamenti con effetti antipertensivi per migliorare l'outcome: ACE-inibitori (o ARB in caso di intolleranza agli ACE-inibitori) o ARNi, beta-bloccanti, MRA e inibitori di SGLT2.	I	A
Nei pazienti con HFpEF possono essere utilizzati tutti gli agenti principali, non essendo stata documentata la superiorità di uno di essi.	I	C	Nei pazienti ipertesi con HFpEF sintomatico si raccomanda la somministrazione di inibitori di SGLT2 per migliorare l'outcome in considerazione anche delle loro, seppur limitate, proprietà antipertensive.	I	A
			Nei pazienti con HFpEF sintomatico con PA superiore ai valori target può essere preso in considerazione il trattamento con ARB e/o MRA per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ed i valori pressori.	Ilb	B

(continua)

Tabella 4. (segue)

Raccomandazioni 2018	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
Ictus					
In tutti i pazienti ipertesi con ictus ischemico o TIA deve essere preso in considerazione un target di PA sistolica nel range di 120-130 mmHg.	Ila	B	Nei pazienti con valori documentati di PA ≥130/80 mmHg e storia di TIA o ictus si raccomanda di conseguire valori target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg per migliorare l’outcome CV, a condizione che il trattamento sia tollerato.	I	A
Diversi gruppi etnici					
Nei pazienti neri, il trattamento antipertensivo iniziale deve comprendere un diuretico o un calcio-antagonista in associazione tra di loro o in combinazione con un bloccante del SRA.	I	B	Nei pazienti neri dell’Africa sub-sahariana che necessitano di trattamento antipertensivo dovrebbe essere presa in considerazione la terapia di combinazione con un CCB e un diuretico tiazidico o un bloccante del SRA.	Ila	B
Ipertensione resistente					
Il trattamento raccomandato per l’ipertensione resistente deve prevedere: • L’intensificazione delle modiche dello stile di vita, con particolare riferimento alla restrizione sodica. • L’aggiunta di spironolattone a basse dosi al trattamento già in atto. • L’intensificazione della terapia diuretica in caso di intolleranza allo spironolattone, somministrando eplerenone, amiloride, un diuretico tiazidico o simil-tiazidico a dosi più elevate o un diuretico dell’ansa. • O l’aggiunta di bisoprololo o doxazosina.	I	B	Nei pazienti con ipertensione resistente e PA non controllata nonostante terapia antipertensiva di prima linea dovrebbe essere presa in considerazione l’aggiunta dello spironolattone al trattamento in atto.	Ila	B
			Nei pazienti con ipertensione resistente nei quali lo spironolattone non sia efficace o tollerato dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con eplerenone in sostituzione dello spironolattone o l’aggiunta di un beta-bloccante se non già indicato e, successivamente, un farmaco antipertensivo ad azione centrale, un alfa-bloccante, l’idralazina o un diuretico risparmiatore di potassio.	Ila	B
			Allo scopo di ridurre la PA, nei pazienti con ipertensione resistente che presentano PA non controllata nonostante terapia di combinazione con tre farmaci antipertensivi può essere presa in considerazione la denervazione renale con catetere, se eseguita presso centri a medio-alto volume e quando il paziente scelga di sottoporsi all’intervento, previa discussione condivisa sui rischi e benefici dell’intervento e una valutazione multidisciplinare.	IIb	B
10. Gestione della pressione arteriosa in fase acuta e a breve termine					
In caso di emorragia intracerebrale acuta:			Nei pazienti con emorragia intracerebrale dovrebbe essere preso in considerazione di ridurre immediatamente i valori pressori (entro 6 h dall’insorgenza dei sintomi) a un target di PA sistolica nel range di 140-160 mmHg per prevenire l’espansione dell’ematoma e migliorare l’outcome funzionale.	Ila	A
• Non è raccomandato conseguire un’immediata riduzione dei valori pressori nei pazienti con PA sistolica <220 mmHg.	III	A			
• Nei pazienti con PA sistolica ≥220 mmHg, deve essere preso in considerazione di ridurre con cautela la PA a valori <180 mmHg in infusione e.v.	Ila	B			
Nei pazienti ipertesi con evento cerebrovascolare acuto, si raccomanda il trattamento antipertensivo			Nei pazienti con ictus ischemico o TIA e un’indicazione al trattamento antipertensivo si raccomanda che la terapia venga iniziata prima della dimissione ospedaliera.	I	B
• Nell’immediato in caso di TIA.	I	A			
• Dopo alcuni giorni in caso di ictus ischemico.	I	A			

(continua)

Tabella 4. (segue)

Raccomandazioni 2018	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
In caso di ipertensione severa si raccomanda il trattamento farmacologico con labetalolo e.v., la metildopa per os o la nifedipina.	I	C	In caso di ipertensione gestazionale severa si raccomanda il trattamento farmacologico con labetalolo e.v., metildopa o nifedipina per via orale, oppure con idralazina e.v. come opzione di seconda scelta.	I	C

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ACR, rapporto albumina/creatinina (nelle urine); ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNi, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilina; BMI, indice di massa corporea; CCB, calcio-antagonista; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; e.v., per via endovenosa; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; PA, pressione arteriosa; RCT, trial randomizzato controllato; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic COronary Risk Evaluation 2-Older Persons; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SRA, sistema renina-angiotensina; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

3. FISIOPATOLOGIA DELLA PRESSIONE ARTERIOSA ELEVATA E DELL'IPERTENSIONE

L'ipertensione è caratterizzata da una PA persistentemente elevata nelle arterie della circolazione sistemica e rappresenta il più importante fattore di rischio modificabile per morbilità e mortalità per tutte le cause e per MCV a livello globale². La maggior parte dei pazienti ipertesi presenta ipertensione essenziale o primaria, la cui causa rimane sconosciuta, mentre il 10% è affetto da ipertensione secondaria, con una causa identificabile (alcuni studi indicano che la prevalenza di ipertensione secondaria possa essere sostanzialmente più elevata se si utilizzano i moderni metodi di screening sistematico)¹⁰.

La fisiopatologia dell'ipertensione implica interazioni complesse tra fattori ambientali e comportamentali, geni, network ormonali e numerosi organi (rene, apparato CV e sistema nervoso centrale¹¹) (Figura 1), oltre ad una serie di meccanismi vascolari e immunitari¹². Un'alterazione di tali processi porta allo sviluppo di ipertensione che, se non controllata, può comportare la comparsa di danno d'organo mediato dall'ipertensione (HMOD) ed outcome CV sfavorevoli.

Informazioni dettagliate sui processi fisiopatologici, sui meccanismi molecolari e sui fattori ambientali e psicosociali che sottendono l'ipertensione sono riportati nel materiale supplementare online.

4. CONSEGUENZE CLINICHE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA ELEVATA E DELL'IPERTENSIONE

L'ipertensione di lunga durata porta allo sviluppo di danno d'organo e, in ultimo, di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e cliniche renali, che contribuiscono in maniera determinante al carico globale di malattie croniche (Figura 2)^{2,13-22}. Un'elevazione della PA e l'ipertensione determinano alterazioni strutturali e funzionali degli organi bersaglio (cuore, cervello, rene, occhi) e a livello vascolare (vasi del macro- e microcircolo a bassa resistenza, come cervello e rene²³). Sebbene anche altri fattori oltre alla PA possono contribuire a queste alterazioni (es. dislipidemie, iperglicemia), l'espressione "danno d'organo mediato dall'ipertensione" (HMOD) viene utilizzata per indicare la presenza di complicanze subcliniche indotte dall'ipertensione che comportano un elevato

rischio di eventi clinici. L'HMOD può avere un profilo diverso negli uomini e nelle donne; ad esempio, nelle donne si osserva più frequentemente ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e dilatazione atriale sinistra²⁴⁻²⁸.

L'HMOD si riscontra generalmente nei pazienti con PA elevata e/o ipertensione di lunga durata e conferisce informazioni prognostiche incrementali riguardo al rischio di MCV per qualsiasi categoria di PA²⁹⁻³¹ e, se non trattato, può progredire fino a diventare sintomatico, portando in ultimo all'insorgenza di MCV manifesta³¹.

Per una descrizione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti l'HMOD a livello di cuore, cervello, rene, apparato vascolare e occhi si rimanda al materiale supplementare online. Le conseguenze cliniche dell'HMOD, in particolare malattie cerebrovascolari (ictus e decadimento cognitivo), malattie renali (acute e croniche) e malattie cardiache [insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale (FA), cardiopatia ischemica e valvulopatia] sono anch'esse discusse nel materiale supplementare online, dove viene anche evidenziato l'impatto delle diverse misure di PA sul rischio di MCV, come la PA sistolica, la PA diastolica, la pressione differenziale e la variabilità pressoria^{22,32-36}.

5. MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

5.1. Introduzione e relative definizioni

In questa sezione vengono discussi gli aspetti pratici della misurazione della PA, come la tecnica e la validazione clinica dei dispositivi, e vengono esaminate le evidenze relative ai metodi di misurazione della PA più appropriati per lo screening per l'ipertensione rivolto alla popolazione generale, per la diagnosi di ipertensione e per la gestione dei pazienti in trattamento antipertensivo. Per la diagnosi e la gestione dell'ipertensione in queste linee guida viene incoraggiato l'uso di misurazioni della PA effettuate al di fuori dall'ambiente medico, in ragione delle evidenze sempre più numerose di una forte correlazione tra il monitoraggio domiciliare e ambulatorio e l'outcome, della capacità di rilevare l'ipertensione da camice bianco e mascherata e dei nuovi target più bassi di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg (Tabella 5), nonché delle evidenze a supporto del coinvolgimento del paziente e di un processo decisionale condiviso.

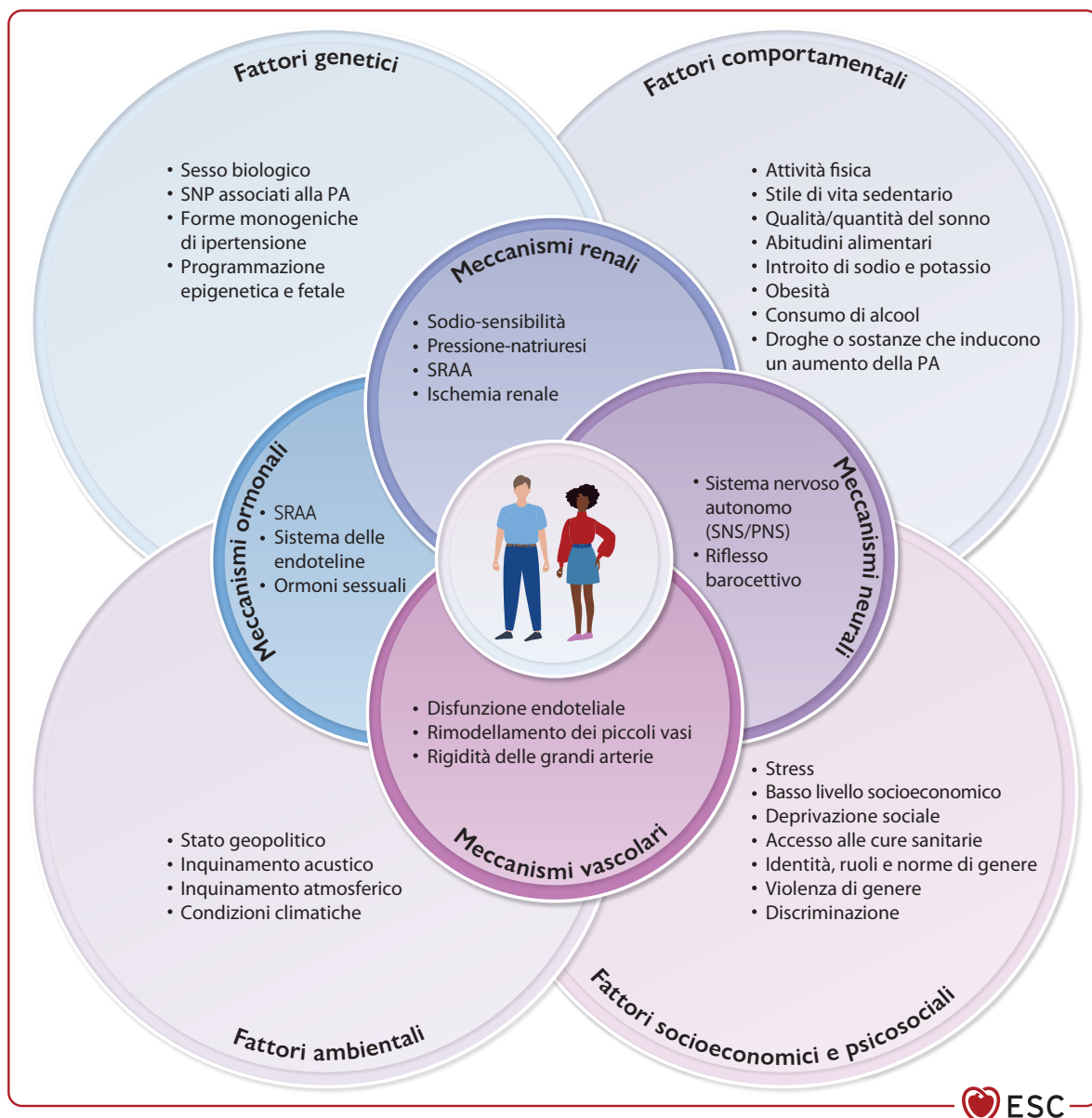


Figura 1. Fisiopatologia della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione.

PA, pressione arteriosa; PNS, sistema nervoso parasimpatico; SNP, polimorfismo a singolo nucleotide; SNS, sistema nervoso simpatico; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterone. La complessa interazione tra geni, fattori ambientali e comportamentali, organi, sistemi fisiologici e processi neuroumorali contribuisce alla regolazione della PA. La disfunzione di tali processi porta allo sviluppo di ipertensione. Il contributo di questi fattori nell'indurre un'elevazione della PA o ipertensione può essere diverso tra uomini e donne.

Definizioni:

PA sistolica: PA durante la sistole (pressione pulsatoria massima) misurata con apparecchio auscultatorio alla comparsa del primo tono di Korotkoff. Con il metodo oscillometrico la PA sistolica viene calcolata sulla base di un algoritmo a partire dalla pressione media³⁷.

PA diastolica: PA durante la diastole (pressione pulsatoria minima) misurata con un apparecchio auscultatorio alla completa scomparsa dei toni di Korotkoff (quinto tono). Qualora non si verifichi la scomparsa dei toni (quinta fase), la PA diastolica può essere stimata utilizzando il quarto tono di Korotkoff (fase di attenuazione dei suoni). Con il metodo

oscillometrico la PA diastolica viene calcolata sulla base di un algoritmo a partire dalla pressione media³⁷.

Differenza di PA tra le due braccia: differenza di PA sistolica >10 mmHg alla misurazione effettuata in sequenza sulle due braccia.

Ipotensione ortostatica/posturale: calo della PA sistolica ≥ 20 mmHg e/o della PA diastolica ≥ 10 mmHg alla misurazione effettuata entro 1 e/o 3 min dall'assunzione della postura eretta dopo 5 min di riposo in posizione seduta o distesa.

Ipertensione da camice bianco: PA clinica oltre i valori soglia per ipertensione ma PA al di sotto dei valori soglia alla

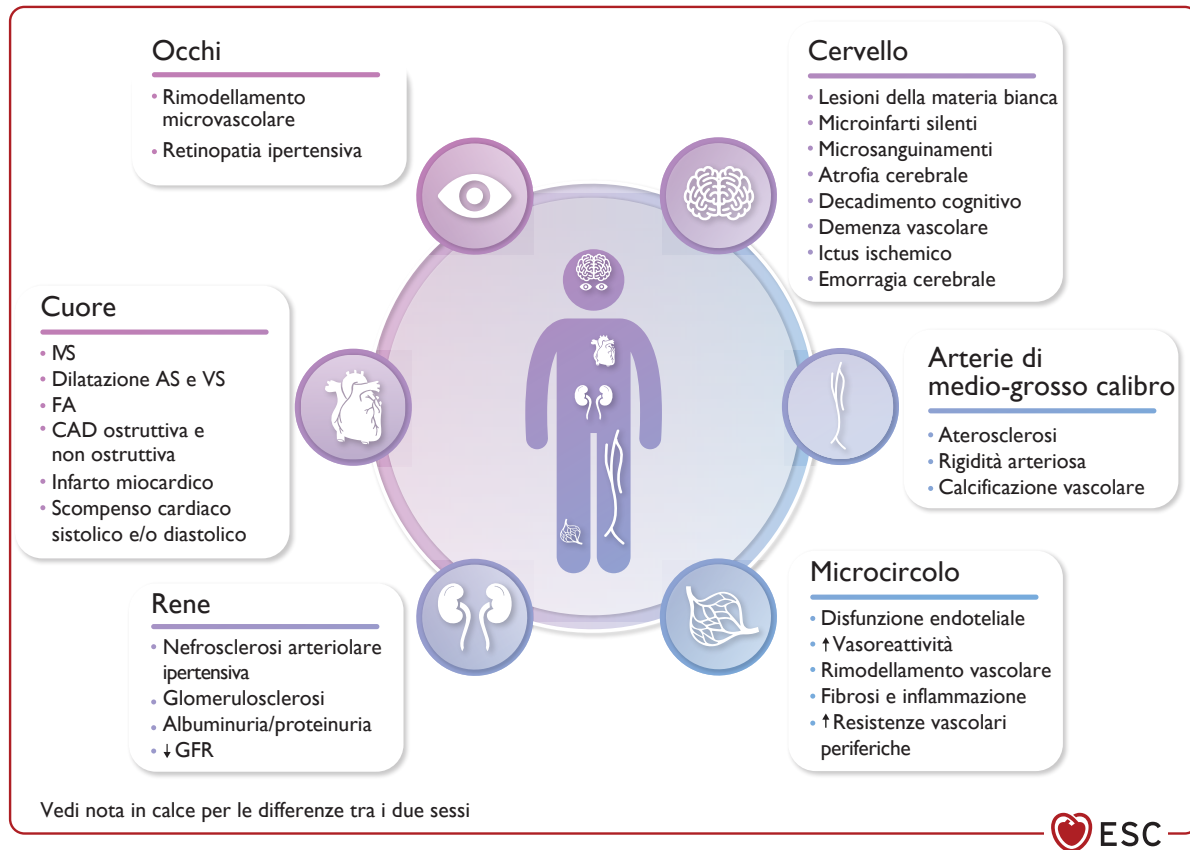


Figura 2. Una pressione arteriosa persistentemente elevata e l'ipertensione portano allo sviluppo di danno d'organo mediato dall'ipertensione e di malattie cardiovascolari.

AS, atriale sinistra; CAD, malattia coronarica; FA, fibrillazione atriale; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; PA, pressione arteriosa; VS, ventricolare sinistra. Per informazioni dettagliate sulle differenze tra i due sessi si rimanda al materiale supplementare online.

misurazione al di fuori dell'ambiente medico, ad esempio PA clinica $\geq 140/90$ mmHg ma PA diurna ambulatoria/domiciliare $< 135/85$ mmHg (o PA delle 24 h $< 130/80$ mmHg).

Ipertensione mascherata: PA clinica al di sotto dei valori soglia per ipertensione ma PA al di sopra dei valori soglia alla misurazione al di fuori dell'ambiente medico, ad esempio PA clinica $< 140/90$ mmHg ma PA diurna ambulatoria/domiciliare $\geq 135/85$ mmHg (o PA delle 24 h $\geq 130/80$ mmHg).

PA clinica: in queste linee guida viene privilegiata l'espressione "PA clinica" anziché "PA rilevata nello studio medico", anche se di fatto le due diciture sono da intendersi intercambiabili. Da sottolineare che la misurazione della PA clinica può essere effettuata manualmente o utilizzando un apparecchio automatico. Inoltre, la misurazione automatica della PA clinica (AOBP) può essere effettuata in presenza o in assenza di personale sanitario. Infine, non tutte le misurazioni della PA clinica sono uguali, infatti alcune strutture utilizzano metodi standardizzati (che sono quelli raccomandati e descritti qui di seguito) mentre altre, purtroppo, utilizzano approcci non ottimali alla misurazione della PA clinica.

Misurazione domiciliare della PA (HBPM): approccio per la rilevazione della PA al di fuori dell'ambiente medico che consiste nella misurazione dei valori pressori da parte del paziente a domicilio utilizzando un apparecchio validato (ge-

neralmente uno sfigmomanometro oscillometrico da posizionare intorno al braccio).

Misurazione ambulatoria della PA (ABPM): misurazione della PA clinica mediante un apparecchio oscillometrico completamente automatico, ad intervalli prestabili, generalmente per una durata di 24 h.

5.2. Raccomandazioni pratiche per la misurazione della pressione arteriosa

5.2.1. Validazione clinica degli apparecchi per la misurazione della pressione arteriosa

La misurazione della PA deve essere effettuata utilizzando un dispositivo che sia stato validato clinicamente e di cui ne sia stata confermata l'accuratezza. Tra gli apparecchi per la misurazione della PA disponibili in commercio, solo il 6% è stato adeguatamente testato³⁹⁻⁴¹. Un elenco degli apparecchi validati è fornito da diverse organizzazioni nazionali e internazionali (es. www.stridebp.org, www.validatebp.org).

Dopo la pubblicazione delle linee guida ESC/ESH 2018, tre associazioni dedite all'elaborazione di protocolli per l'accuratezza dei metodi di misurazione (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, ESH e International Organization for Standardization) hanno redatto uno standard universale per la validazione dei dispositivi di misura-

zione della PA⁴², che si prevede verrà ampiamente adottato. Gli standard e la metodologia di validazione dovranno essere sviluppati e implementati nei nuovi dispositivi di misurazione della PA non occlusivi e "privi di bracciale"^{43,44}.

5.2.2. Misurazione della pressione arteriosa clinica

La misurazione della PA è influenzata dalle circostanze in cui viene effettuata, come la posizione, la temperatura ambiente, la tecnica di misurazione, l'accuratezza dell'apparecchio e le condizioni fisiche del paziente⁴⁵; pertanto, per la misurazione

della PA clinica si raccomanda di utilizzare un metodo standardizzato (Figura 3).

Preparazione del paziente: la PA deve essere misurata dopo che il paziente è stato seduto comodamente in una stanza tranquilla per 5 min. Il paziente deve astenersi dal praticare esercizio fisico e dall'assumere sostanze stimolanti (caffè, tabacco) per almeno 30 min prima della misurazione, e se necessario, dovrà svuotare la vescica⁴⁶. Al momento della misurazione, il paziente deve essere seduto con le gambe non incrociate e la schiena supportata. Il braccio deve essere



Figura 3. Schema per la misurazione della pressione arteriosa clinica. PA, pressione arteriosa.

supportato (per evitare le contrazioni isometriche che indurrebbero un aumento della PA). Devono essere rimossi gli indumenti nel punto in cui viene posizionato il bracciale, senza arrotolare la manica della camicia per evitare costrizioni.

Tecnica di misurazione della PA: per misurare la PA in modo non invasivo si possono utilizzare tecniche auscultatorie od oscillometriche. L'approccio auscultatorio manuale è il metodo tradizionale di misurazione della PA sistolica e diastolica, con posizionamento dello stetoscopio in corrispondenza dell'arteria brachiale. I dispositivi oscillometrici, invece, stimano la PA sistolica e diastolica dalla PA media calcolata in base all'ampiezza delle oscillazioni della pressione dell'aria all'interno del manicotto durante la deflazione (o il gonfiaggio). I dispositivi oscillometrici possono essere semi-automatici (effettuano una rilevazione ad ogni attivazione) o completamente automatici (ottengono rilevazioni multiple prima di calcolarne la media), ma non sono specificamente validati per essere utilizzati nel contesto della FA e, in queste circostanze, dovrebbe essere adottato preferibilmente il metodo auscultatorio manuale⁴⁷⁻⁴⁹.

Selezione e posizionamento del bracciale: deve essere utilizzato un bracciale adeguato alla circonferenza dell'arto, in quanto se sotto- o sovradimensionato determinerà un aumento o una riduzione artificiale dei valori pressori⁵⁰. La lunghezza della camera d'aria dovrebbe essere pari al 75-100% e la larghezza al 35-50% della circonferenza del braccio. La circonferenza del braccio può essere misurata nel punto medio tra l'acromion e l'olecrano, anche se molti bracciali sono dotati di indicatori di misura. Il bracciale deve essere posizionato sulla parte superiore del braccio all'altezza del cuore, con il bordo inferiore a pochi centimetri dalla fossa antecubitale. Lo stetoscopio non deve essere posizionato sotto il bracciale. In caso di obesità significativa, qualora non sia disponibile un bracciale di dimensioni adeguate, in alternativa si può prendere in considerazione la misurazione nella parte inferiore del braccio o al polso⁵¹.

Misurazione della PA con metodo auscultatorio manuale: eseguire tre rilevazioni della PA a distanza di 1-2 min ciascuna ed effettuare ulteriori misurazioni unicamente se le prime due differiscono di oltre 10 mmHg (es. in presenza di aritmia o per l'effetto camice bianco), registrando la PA media delle ultime due rilevazioni.

Misurazione della PA mediante AOBP: come riportato sopra, l'AOBP con apparecchi oscillometrici può essere effettuata sotto osservazione o meno di personale sanitario. Non esistono evidenze a favore della superiorità dell'AOBP effettuata in presenza o in assenza di personale sanitario nella gestione della PA per ridurre l'incidenza di MCV, ma in considerazione del fatto che le rilevazioni pressorie in presenza o in assenza di un operatore possono risultare diverse⁵², si suggerisce di adottare il medesimo approccio in base alle risorse e alle preferenze locali. Gli apparecchi per l'AOBP forniscono la media pressoria sulla base solitamente di tre o sei rilevazioni della PA a distanza di 1 min l'una dall'altra. L'AOBP correla più strettamente con l'ABPM media rispetto alla tecnica auscultatoria manuale e può contribuire a ridurre errori di misurazione e l'effetto camice bianco⁵³.

Differenza di PA tra le due braccia: alla prima visita, la PA deve essere misurata su entrambe le braccia per rilevare eventuali differenze pressorie. Sebbene esistano dispositivi che consentono la misurazione simultanea su entrambe le braccia, la misurazione sequenziale è considerata sufficiente-

mente affidabile^{54,55}. La rilevazione della PA al braccio controlaterale deve essere effettuata dopo aver eseguito le tre misurazioni nel braccio indice e, in caso si riscontrino una differenza, è indicata un'ulteriore misurazione nel braccio indice per assicurarsi che la differenza sia coerente. Nel caso di una differenza di oltre 10 mmHg nei valori di PA sistolica rilevati alle due braccia, le successive misurazioni dovranno essere effettuate sul braccio con la pressione più elevata. Il riscontro di una differenza pressoria significativa fra le due braccia può essere indicativo di stenosi arteriosa o coartazione aortica e richiedere quindi ulteriori indagini. Inoltre, è da sottolineare che in alcuni pazienti può essere preferibile utilizzare un determinato braccio per la misurazione di routine della PA (es. per evitare la misurazione della PA in un braccio con fistola arterovenosa o in cui è stata eseguita una dissezione dei linfonodi ascellari).

Ipotensione ortostatica/posturale: alla prima visita, per la valutazione dell'ipotensione ortostatica o nel caso di sintomi preoccupanti, dopo 5 min di riposo in posizione seduta o distesa, la PA deve essere misurata dopo 1 e/o 3 min dall'assunzione della postura eretta, definendo la presenza di ipotensione ortostatica a fronte di un calo di PA sistolica/diastolica $\geq 20/10$ mmHg. La misurazione effettuata dopo essere stati distesi può avere una maggiore sensibilità nel rilevare l'ipotensione ortostatica e nel predire il rischio di cadute, ma nella pratica clinica può essere meno fattibile rispetto alla misurazione effettuata dopo essere stati seduti⁵⁶.

Rilevazione del polso: alla prima visita deve essere rilevata la frequenza cardiaca al polso con metodo palpatorio per escludere la presenza di aritmie.

5.2.3. Misurazione domiciliare della pressione arteriosa

L'HBPM consiste nella rilevazione della PA al di fuori dell'ambiente medico, vale a dire quando il paziente effettua la misurazione dei propri valori pressori a domicilio mediante un apparecchio validato (generalmente un bracciale da posizionare attorno al braccio)^{57,58}. Si dovrebbe adottare sempre il medesimo approccio (Figura 4). Il paziente deve essere istruito a seguire gli stessi step di preparazione utilizzati in ambulatorio, descritti nella Sezione 5.2.2. Le misurazioni devono essere effettuate alla stessa ora sia al mattino che alla sera per almeno 3 giorni fino a 7 giorni consecutivi⁵⁹, registrando la media di due misurazioni intervallate da 1-2 min. Se dopo 3 giorni i valori pressori medi risultano vicini alla soglia di trattamento, occorre effettuare la misurazione per 7 giorni. Il paziente deve essere istruito a tenere un diario dei valori pressori registrati a domicilio e a chiedere al suo operatore sanitario di controllare di tanto in tanto l'accuratezza del dispositivo, in quanto i dispositivi in uso da oltre 4 anni possono essere imprecisi e, nel caso, andrebbero sostituiti⁶⁰.

Un'HBPM media $\geq 135/85$ mmHg (equivalente a una PA clinica $\geq 140/90$ mmHg) dovrebbe essere utilizzata per la diagnosi di ipertensione e una PA sistolica 120-134 mmHg o diastolica 70-84 mmHg dovrebbe essere utilizzata per la diagnosi di PA elevata. Da sottolineare che per la definizione di PA elevata vengono utilizzati i valori soglia più bassi di PA (120/70 mmHg) sia per la PA clinica che per l'HBPM⁶¹.

5.2.4. Misurazione ambulatoria della pressione arteriosa

L'ABPM (Figura 5) consiste nella rilevazione della PA al di fuori dell'ambiente medico mediante un dispositivo completamente



Figura 4. Schema per la misurazione domiciliare della pressione arteriosa.

HBPM, misurazione domiciliare della pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa.

^aAl mattino le misurazioni andrebbero effettuate prima di colazione e prima dell'assunzione della terapia e non appena alzati.

automatico, generalmente nel corso di 24 h. Questi dispositivi rilevano la PA con metodo oscillometrico e sono programmati per registrare i valori pressori a intervalli prestabiliti, solitamente ogni 15-30 min durante il giorno (in genere dalle ore 7.00 alle ore 23.00) e ogni 30-60 min durante la notte (in genere dalle ore 23.00 alle ore 7.00), fornendo la media diurna, notturna e delle 24 h delle rilevazioni pressorie. Per essere considerato valido, devono essere utilizzabili almeno il 70% delle misurazioni, il che corrisponde in genere ad almeno 27 rilevazioni nell'arco delle 24 h. Preferibilmente dovrebbero essere ottenute anche 7 rilevazioni notturne⁶². Tuttavia, stanno

emergendo dati in base ai quali anche $\geq 8/\geq 4$ rilevazioni durante la veglia/il sonno possono essere sufficienti quando non sia possibile ottenerne un numero più elevato⁶³. Prima di utilizzare i valori medi dell'ABPM (delle 24 h, diurni o notturni) dovrebbero essere esaminati i valori grezzi di ogni misurazione pressoria per individuare eventuali valori errati o outlier. Il paziente dovrebbe annotare in un diario le attività quotidiane (es. pasti ed esercizio fisico) e gli orari di addormentamento e risveglio per facilitare l'interpretazione dei dati. I valori soglia all'ABPM per porre diagnosi di PA elevata e ipertensione rispetto alla PA clinica e all'HBPM sono riportati nella Tabella 5^{61,64}.

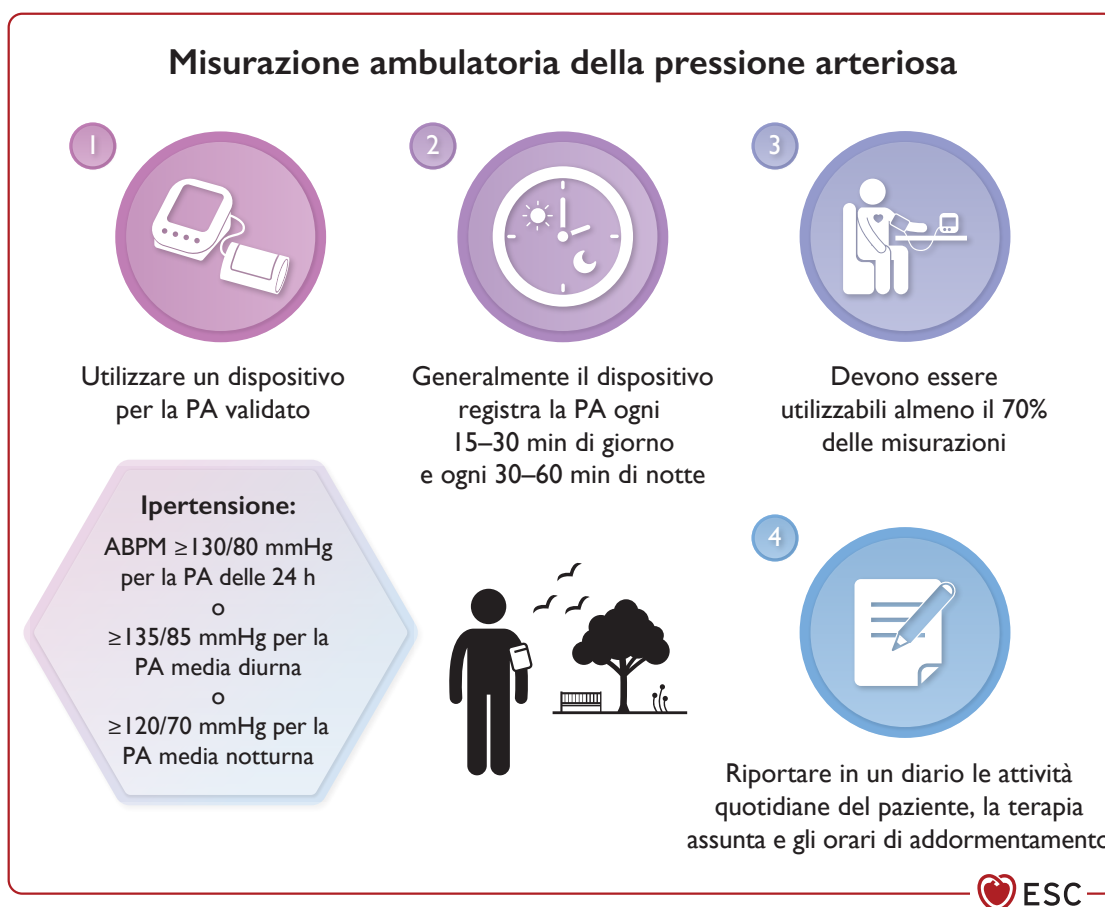


Figura 5. Schema per la misurazione ambulatoria della pressione arteriosa. ABPM, misurazione ambulatoria della pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa.

5.2.5. Confronto tra monitoraggio ambulatorio e domiciliare della pressione arteriosa

Sia il monitoraggio domiciliare che quello ambulatorio consentono di differenziare i fenotipi ipertensivi, tuttavia in circa il 15% dei pazienti si registra una discordanza diagnostica, con una differenza clinicamente significativa di oltre 5 mmHg nel 50% dei casi⁶⁷. I vantaggi e gli svantaggi del monitoraggio domiciliare e ambulatorio sono descritti nella Tabella 6.

5.3. Qual è il metodo migliore per misurare la pressione arteriosa ai fini della diagnosi di ipertensione?

5.3.1. Misurazione della pressione arteriosa per lo screening dell'ipertensione

Solitamente lo screening opportunistico viene eseguito mediante misurazione della PA clinica ed è fondamentale per individuare l'eventuale presenza di ipertensione. Tuttavia, ai fini diagnostici non è generalmente sufficiente una singola

Tabella 5. Confronto dei valori soglia di pressione arteriosa clinica, domiciliare e ambulatoria per pressione arteriosa elevata e ipertensione.

	PA clinica (mmHg) ^a	PA domiciliare (mmHg)	ABPM della PA diurna (mmHg)	ABPM delle 24 h (mmHg)	ABPM della PA notturna (mmHg)
Riferimento					
PA non elevata	<120/70	<120/70	<120/70	<115/65	<110/60
PA elevata	120/70–<140/90	120/70–<135/85	120/70–<135/85	115/65–<130/80	110/60–<120/70
Ipertensione	$\geq 140/90$	$\geq 135/85$	$\geq 135/85$	$\geq 130/80$	$\geq 120/70$

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa.

^aI valori soglia di PA indicati presuppongono un approccio standardizzato alla misurazione della PA clinica (Figura 3). Tuttavia, le evidenze indicano che in contesti clinici di routine la misurazione della PA clinica non viene sempre effettuata con un approccio standardizzato e, in questi casi, i valori di PA clinica di routine possono risultare 5–10 mmHg più elevati rispetto a quelli che sarebbero stati rilevati mediante l'approccio standardizzato raccomandato^{65,66}.

Tabella 6. Confronto tra monitoraggio ambulatorio e domiciliare della pressione arteriosa.**Monitoraggio ambulatorio***Vantaggi*

- Consente di identificare l'ipertensione da camice bianco e l'ipertensione mascherata
- Rileva misurazioni in contesti di vita reale e durante lo svolgimento delle attività quotidiane
- Ha un valore prognostico supportato da forti evidenze
- Consente la rilevazione della PA notturna
- Fornisce numerose informazioni con una singola sessione di monitoraggio, compresa la variabilità pressoria diurna a breve termine
- Permette la caratterizzazione di fenotipi pressori aggiuntivi (es. stato di "dipping" notturno)

Svantaggi

- Relativamente costoso e non sempre disponibile
- Può essere fastidioso e condizionare il sonno

Monitoraggio domiciliare*Vantaggi*

- Consente di identificare l'ipertensione da camice bianco e l'ipertensione mascherata
- Poco costoso e ampiamente disponibile
- Rileva le misurazioni a domicilio, in un contesto più rilassante rispetto allo studio medico
- Comporta il coinvolgimento del paziente nella misurazione della PA e potenzialmente utilizzabile in telemedicina

È facilmente ripetibile ed utilizzabile per lunghi periodi per valutare la variabilità pressoria giorno per giorno*Svantaggi*

- Misura solamente la PA statica a riposo
- Può comportare misurazioni inattendibili se vengono utilizzate modalità inappropriate o dispositivi non validati o con calibrazione inadeguata
- Non consente generalmente la rilevazione della PA notturna

PA, pressione arteriosa.

misurazione della PA clinica, specie nel caso di valori pressori ai limiti della soglia diagnostica ma, per confermare la diagnosi, devono essere effettuate misurazioni ripetute della PA (preferibilmente al di fuori dell'ambiente medico o, se non fattibile, in occasione di più visite mediche). Inoltre, i valori soglia di PA in base ai quali prevedere ripetute misurazioni dovrebbero essere più bassi dei valori soglia di PA clinica utilizzati per porre diagnosi di ipertensione. Questo aspetto è particolarmente importante in presenza di un aumentato rischio di MCV o di marker di HMOD. Inoltre è da sottolineare che alcune categorie di pazienti mostrano una maggiore prevalenza di ipertensione mascherata, come gli uomini, i fumatori, coloro che fanno un uso eccessivo di alcool, i soggetti diabetici od obesi^{68,69}. Allo screening mediante PA clinica, il riscontro di valori >160/100 mmHg depone quasi sempre per la diagnosi di ipertensione, ma in alcuni pazienti si verifica un estremo effetto camice bianco che rende necessario ripetere la valutazione della PA⁶⁸. Per ulteriori informazioni sulle modalità di screening dell'ipertensione si rimanda alla Sezione 7.1.

5.3.2. Misurazione della pressione arteriosa per la diagnosi di ipertensione

In seguito al riscontro di un'elevata PA clinica, le successive misurazioni pressorie ai fini della diagnosi di ipertensione dipendono dalle circostanze cliniche. La PA clinica ha una minore specificità rispetto all'ABPM nell'identificare la presenza di ipertensione, pertanto non è consigliabile stabilire la diagnosi sulla base della sola PA clinica quando sia possibile effettuare le misurazioni al di fuori dell'ambiente medico⁷⁰. In caso di valori di PA sistolica 160-179 mmHg o di PA diastolica 100-109 mmHg allo screening, si raccomanda che questi vengano rapidamente confermati (entro 1 mese) mediante misurazione della PA clinica o al di fuori dell'ambiente medico, in quanto un ritardo nell'instaurare il trattamento si associa ad un'aumentata incidenza di MCV⁷¹. In presenza di valori di PA $\geq 180/110$ mmHg, si raccomanda di valutare l'evenienza di emergenza ipertensiva, nel qual caso deve essere iniziato immediatamente il trattamento antipertensivo o al limite può essere preso in considerazione di confermare rapidamente la diagnosi (possibilmente entro 1 settimana) prima di iniziare il trattamento (Sezioni 7 e 10).

In caso di valori di PA 140-159/90-99 mmHg allo screening, per confermare la diagnosi deve essere effettuata la rilevazione dei valori pressori al di fuori dell'ambiente medico. Nel prendere in considerazione il trattamento della PA elevata (es. 120-139/70-89 mmHg) in soggetti con condizioni di alto rischio per MCV o con un rischio stimato di MCV a 10 anni sostanzialmente elevato, si raccomanda la misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico, sia per confermare i valori di PA sia per valutare l'eventuale presenza di ipertensione mascherata. La misurazione dei valori pressori al di fuori dell'ambiente medico può essere utile anche nei soggetti con PA clinica 130-139/85-89 mmHg per porre diagnosi di ipertensione mascherata. Ulteriori dettagli sulla valutazione diagnostica dell'ipertensione sono riportati nella Sezione 7.2.

5.4. Qual è il metodo migliore per misurare la pressione arteriosa ai fini della gestione a lungo termine dell'ipertensione?

L'esecuzione di ripetute misurazioni della PA clinica in occasione di più visite è tuttora l'approccio più comunemente adottato per la gestione a lungo termine dell'ipertensione, ma diverse linee di ricerca depongono a favore di una concomitante valutazione della PA al di fuori dell'ambiente medico.

5.4.1. Monitoraggio domiciliare

Esistono oltre 50 studi sulle diverse modalità di automonitoraggio⁷³. L'automonitoraggio si associa ad una riduzione della PA sistolica media a 12 mesi [-3.2 mmHg; intervallo di confidenza (IC) 95% -4.9, -1.6 mmHg]⁷⁴. Inoltre, sono noti i benefici del telemonitoraggio, delle applicazioni digitali e della "mobile health" nella gestione della PA⁷⁵⁻⁷⁸. L'automonitoraggio sembrerebbe conveniente anche dal punto di vista economico⁷⁹. Purtroppo, nella pratica clinica, alcuni pazienti potrebbero non fornire informazioni affidabili sulla propria PA registrata a domicilio ed occorre quindi controllare sia il dispositivo che la tecnica di misurazione.

5.4.2. Monitoraggio ambulatorio

L'ABPM fornisce una misurazione di riferimento della PA, ma ripetere il test a volte non è pratico a causa delle limitate risorse disponibili e, in alcuni casi, della scarsa accettazione da par-

te del paziente⁸⁰. Esistono solamente pochi dati sul trattamento guidato dall'ABPM rispetto a quello guidato dalla PA clinica o dall'HBPM. In uno studio di confronto tra il trattamento guidato dall'HBPM vs il monitoraggio clinico e ambulatorio, non sono state documentate differenze nel controllo della PA e nell'HMOD⁸¹. In altri studi è stato riportato un trend non significativo verso un peggior controllo della PA con il monitoraggio ambulatorio rispetto a quello clinico, anche se i soggetti sottoposti a monitoraggio ambulatorio avevano ricevuto un trattamento antipertensivo meno intensivo⁸². L'ABPM ha il potenziale vantaggio rispetto all'HBPM di poter diagnosticare l'ipertensione notturna, l'ipotensione transitoria sintomatica o da sforzo e, per tale motivo, l'ABPM e l'HBPM dovrebbero essere considerati approcci complementari e additivi, piuttosto che alternativi, per la gestione della PA a lungo termine⁸³.

5.5. Misurazione della pressione arteriosa in gruppi selezionati

5.5.1. Gravidanza

In genere il monitoraggio della PA in gravidanza viene effettuato durante le visite prenatali, che variano a seconda del trimestre di gestazione (con una frequenza crescente nella fase finale). La PA tende a raggiungere un nadir a 20-30 settimane di gravidanza prima di aumentare verso il termine a 40 settimane⁸⁴. La misurazione auscultatoria manuale con sfigmomanometro rappresenta lo standard clinico per la misurazione della PA in gravidanza⁸⁵, in quanto solamente un numero limitato di apparecchi oscillometrici automatici è stato adeguatamente validato in gravidanza, molti dei quali si sono rivelati inaffidabili tendendo a fornire valori pressori erroneamente elevati⁸⁵. L'automonitoraggio domiciliare non si è ancora dimostrato efficace nell'ipertensione gestazionale^{86,87}. Le norme per la PA in gravidanza sono ancora poco chiare, ma nello studio CHAP (Chronic Hypertension and Pregnancy) del 2022 è stato evidenziato un beneficio nel conseguire valori di PA <140/90 mmHg⁸⁸. Nelle giovani donne con ipertensione gestazionale è importante tenere in considerazione le cause secondarie di ipertensione. Per ulteriori dettagli si rimanda alla sezione 9.2 e alle linee guida ESC 2018 per la gestione delle MCV in gravidanza⁸⁹.

5.5.2. Fibrillazione atriale

L'ipertensione è un fattore di rischio per FA^{90,91}. Gli apparecchi oscillometrici non sono sempre accurati in presenza di FA a causa della maggiore variabilità della PA da battito a battito, per cui si raccomanda di effettuare ripetute misurazioni con metodo auscultatorio^{48,92,93}. Alcuni apparecchi oscillometrici sono dotati di un algoritmo per la rilevazione della FA ma è comunque necessario un elettrocardiogramma (ECG) per confermare la diagnosi^{49,94}.

5.5.3. Ipotensione ortostatica

L'ipotensione ortostatica o posturale è comune^{95,96} e si riscontra in circa il 10% di tutti gli adulti ipertesi e nel 50% degli adulti anziani istituzionalizzati^{97,98}. Per ipotensione ortostatica si intende un calo della PA $\geq 20/10$ mmHg entro 1 e/o 3 min dall'assunzione dell'ortostatismo dopo un periodo di 5 min in posizione seduta o distesa⁹⁹⁻¹⁰¹. La diagnosi viene posta sulla base della PA clinica. L'ABPM di routine non è attualmente adatto per valutare formalmente l'ipotensione ortostatica¹⁰², anche se in alcuni casi può essere utile, soprattutto se accompagnato da un diario dei sintomi del paziente¹⁰³.

5.6. Nuovi metodi di misurazione della pressione arteriosa

Sono in fase di sviluppo nuovi metodi di misurazione della PA. Sono stati sviluppati sistemi di rilevazione continua della PA clinica e al di fuori dell'ambiente medico e di ABPM e HBPM che permettono di ottenere la variabilità pressoria da battito a battito, tra una rilevazione e l'altra e giorno per giorno. Tuttavia, non esiste un consenso sull'approccio ottimale per misurare la variabilità pressoria e non esistono evidenze derivate da trial che abbiano documentato una correlazione tra una riduzione della variabilità pressoria e una riduzione nello specifico di eventi CV¹⁰⁴. Altre tecnologie emergenti includono dispositivi indossabili per la rilevazione della PA a livello del polso, dispositivi che rilevano la PA centrale e dispositivi senza bracciale muniti di un sensore pletismografico o di altre tecnologie^{105,106}. Tuttavia, al momento non c'è un consenso sufficiente della comunità scientifica sugli standard di accuratezza e sulle procedure di validazione a cui dovrebbero attenersi questi dispositivi senza bracciale prima di essere messi in commercio^{43,44,107-109}.

Alla luce di tali aspetti, nessuna di queste modalità di misurazione prive di bracciale è attualmente raccomandata per l'uso clinico di routine.

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la misurazione della pressione arteriosa (Tabelle 1-8 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per la misurazione della PA si raccomanda di utilizzare un dispositivo validato e calibrato, di applicare la corretta tecnica di misurazione e di adottare sempre il medesimo approccio in ciascun paziente ^{41,42} .	I	B
Si raccomanda che in tutti i pazienti adulti (età ≥ 18 anni) la misurazione della PA clinica e/o al di fuori dell'ambiente medico venga effettuata su base opportunistica e registrata nella cartella clinica e che il paziente sia consapevole dei propri valori pressori.	I	C
La misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico è raccomandata a fini diagnostici, in particolare perché consente di rilevare sia l'ipertensione da camice bianco sia l'ipertensione mascherata. Qualora la misurazione al di fuori dell'ambiente medico non sia logisticamente e/o economicamente possibile, si raccomanda di confermare la diagnosi sulla base di ripetute rilevazioni della PA clinica, utilizzando la corretta tecnica di misurazione standardizzata ⁷⁰ .	I	B
Si raccomanda di misurare la PA clinica su entrambe le braccia almeno in occasione della prima visita, in quanto una differenza >10 mmHg nei valori pressori fra le due braccia è associata ad un aumentato rischio di MCV e può essere indicativa di stenosi arteriosa ^{55,110} .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nel caso di una differenza di PA sistolica >10 mmHg tra le due braccia, si raccomanda di effettuare le successive misurazioni sul braccio con la PA più elevata ¹¹⁰ .	I	B
La misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico è raccomandata nella gestione routinaria per quantificare gli effetti del trattamento e orientare la titolazione della terapia antipertensiva e/o individuare le possibili cause di effetti collaterali (es. ipotensione sintomatica). Qualora la misurazione al di fuori dell'ambiente medico non sia logisticamente e/o economicamente possibile, si raccomanda di basare la gestione routinaria su ripetute rilevazioni della PA clinica, utilizzando la corretta tecnica di misurazione standardizzata ^{74,111,112} .	I	B
In tutti i pazienti sottoposti a misurazione della PA si raccomanda di rilevare anche la frequenza cardiaca a riposo mediante palpazione del polso e ricercare l'eventuale presenza di aritmie come la FA ¹¹³ .	I	C
La maggior parte degli apparecchi oscillometrici automatici non sono stati validati per la misurazione della PA in presenza di FA; in questi casi, se possibile, dovrebbe essere presa in considerazione la misurazione della PA utilizzando un metodo auscultatorio manuale ⁴⁷⁻⁴⁹ .	IIa	C
Almeno al momento della diagnosi iniziale di PA elevata o di ipertensione e alle visite successive nel caso di sintomi suggestivi dovrebbe essere presa in considerazione la valutazione dell'ipotensione ortostatica (calo della PA sistolica ≥ 20 mmHg e/o della PA diastolica ≥ 10 mmHg entro 1 e/o 3 min dall'assunzione della posizione eretta). Tale valutazione dovrebbe essere effettuata dopo che il paziente sia stato disteso o seduto per 5 min.	IIa	C
In alcuni casi, per ottenere informazioni cliniche aggiuntive sul rischio di MCV, possono essere presi in considerazione altri parametri e indici pressori (pressione differenziale, variabilità della PA, PA durante esercizio fisico).	IIb	C

FA, fibrillazione atriale; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA ELEVATA E DELL'IPERTENSIONE E VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE

6.1. Definizione e classificazione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione

Gli studi epidemiologici dimostrano che esiste un'associazione continua e lineare tra PA ed outcome CV sfavorevole^{22,32,33,114,115}. A partire da valori di PA sistolica 90 mmHg, più alta è la PA e più elevato è il rischio relativo di MCV, nonché di

aterosclerosi^{32,114}. Questi dati osservazionali sono confermati da studi clinici randomizzati (RCT)¹¹⁶, che hanno fornito evidenze sperimentali sul range pressorio entro il quale è stato documentato un beneficio del trattamento antipertensivo in termini di riduzione del rischio di MCV. Da sottolineare che alcuni studi indicano un rischio relativo di MCV più elevato nelle donne rispetto agli uomini a parità di valori pressori^{117,118}.

In tutti i soggetti adulti deve essere incoraggiato uno stile di vita sano nell'ottica di prevenire un innalzamento dei valori pressori e lo sviluppo di ipertensione^{119,120}. Per facilitare le decisioni sul trattamento farmacologico, le linee guida ESC 2024 raccomandano una categorizzazione semplificata degli adulti in base ai loro valori pressori (Figura 6), elaborata privilegiando le evidenze derivate dai trial randomizzati piuttosto che dagli studi osservazionali. Tuttavia, è importante ribadire che il rischio di MCV correlato alla PA ha una relazione continua e che l'interpretazione dei dati degli studi randomizzati è un processo iterativo che comporta elementi di soggettività. Pertanto, nessuna categorizzazione della PA può essere considerata immutabile o perfetta.

In queste linee guida, l'ipertensione è definita da valori clinici di PA sistolica e diastolica $\geq 140/90$ mmHg che, ai fini della diagnosi, devono essere confermati mediante misurazioni al di fuori dell'ambiente medico (HBPM o ABPM) o almeno ad una seconda misurazione in occasione di una visita successiva, come descritto nelle Sezioni 5 e 7.2. Questa definizione si basa su diversi fattori. In primo luogo, sui risultati di metanalisi di studi randomizzati che hanno dimostrato in tutti i soggetti adulti e in diversi contesti il beneficio della terapia antipertensiva nei pazienti che presentavano una PA al di sopra di tali valori soglia^{116,121,122}. In secondo luogo, la maggior parte degli adulti con PA al di sopra di questi valori soglia sono ad aumentato rischio di MCV, con un rischio stimato di eventi CV fatali e non fatali a 10 anni $\geq 10\%$ ¹²³⁻¹²⁵. Quanto più alto è il rischio assoluto di MCV al basale, tanto più elevato è il beneficio conferito dal trattamento antipertensivo e, a livello di popolazione, tanto più basso è il numero necessario di pazienti da trattare per prevenire un evento (NNT)¹²⁶⁻¹²⁸. In terzo luogo, questi valori soglia più tradizionali per porre diagnosi di ipertensione sono già ampiamente utilizzati dai decisori pubblici per definire uno stato di malattia, e mantenerli invariati (piuttosto che abbassarli) fa sì che la maggior parte degli adulti non venga etichettata come affetta da ciò che si ritiene essere una malattia¹²⁹.

In queste linee guida è stata poi introdotta una nuova categoria di PA denominata "PA elevata", definita da valori clinici di PA sistolica nel range di 120-139 mmHg o di PA diastolica nel range di 70-89 mmHg. All'interno di questo range pressorio, l'efficacia della terapia antipertensiva è stata documentata in metanalisi di RCT¹¹⁶, ma il rischio medio di MCV in questa categoria di pazienti non sempre è così elevato da necessitare un trattamento farmacologico^{123,124,130}. Tuttavia, la terapia antipertensiva è indicata in quei pazienti con valori pressori entro questi range che presentano un aumentato rischio globale di MCV, determinato in base ad una stratificazione del rischio secondo quanto descritto nelle Sezioni 6.3, 6.4 e 8.

Per PA non elevata si intendono valori di PA sistolica/diastolica <120/70 mmHg. Solamente una minoranza di pazienti con valori pressori entro questi limiti è ad aumentato rischio di MCV²⁴ e non esistono dati derivati da trial sul possibile beneficio CV del trattamento farmacologico antipertensivo in questo contesto. Per definire questa categoria di PA viene utilizzata l'espressione "PA non elevata",

riconoscendo che si tratta di una categoria di trattamento e non una categoria prognostica. Tenuto conto che il rischio relativo di MCV tende ad aumentare a fronte di valori pressori al di sotto di tale soglia (anche a valori di PA sistolica 90 mmHg), soprattutto nelle donne^{117,118}, nel definire questa categoria si è evitato di utilizzare espressioni come "PA normale", "PA ottimale" o "normotensione".

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la classificazione della pressione arteriosa (Tabella 9 delle evidenze)

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Ai fini delle decisioni terapeutiche si raccomanda di classificare la PA in non elevata, elevata e ipertensione ^{116,121,122,131-138} .	I	B

PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2. Principi dell'approccio basato sul rischio per la gestione della pressione arteriosa e la prevenzione delle malattie cardiovascolari

Nel contesto degli interventi mirati a conseguire una riduzione dei valori pressori, gli studi randomizzati dimostrano una coerente riduzione del rischio relativo di outcome CV avversi per ogni unità di riduzione della PA^{131,139}. Tuttavia, molti interventi medici comportano costi ed effetti collaterali e sono quindi necessarie delle indicazioni allo scopo di selezionare quei pazienti che verosimilmente hanno maggiori probabilità di trarre beneficio da un trattamento antipertensivo, in particolar modo nel caso di soggetti adulti con PA elevata (con valori clinici di PA sistolica 120-139 mmHg e/o PA diastolica 70-89 mmHg). Gli aspetti pratici per l'implementazione di un approccio basato sul rischio sono discussi ulteriormente nella Sezione 8.

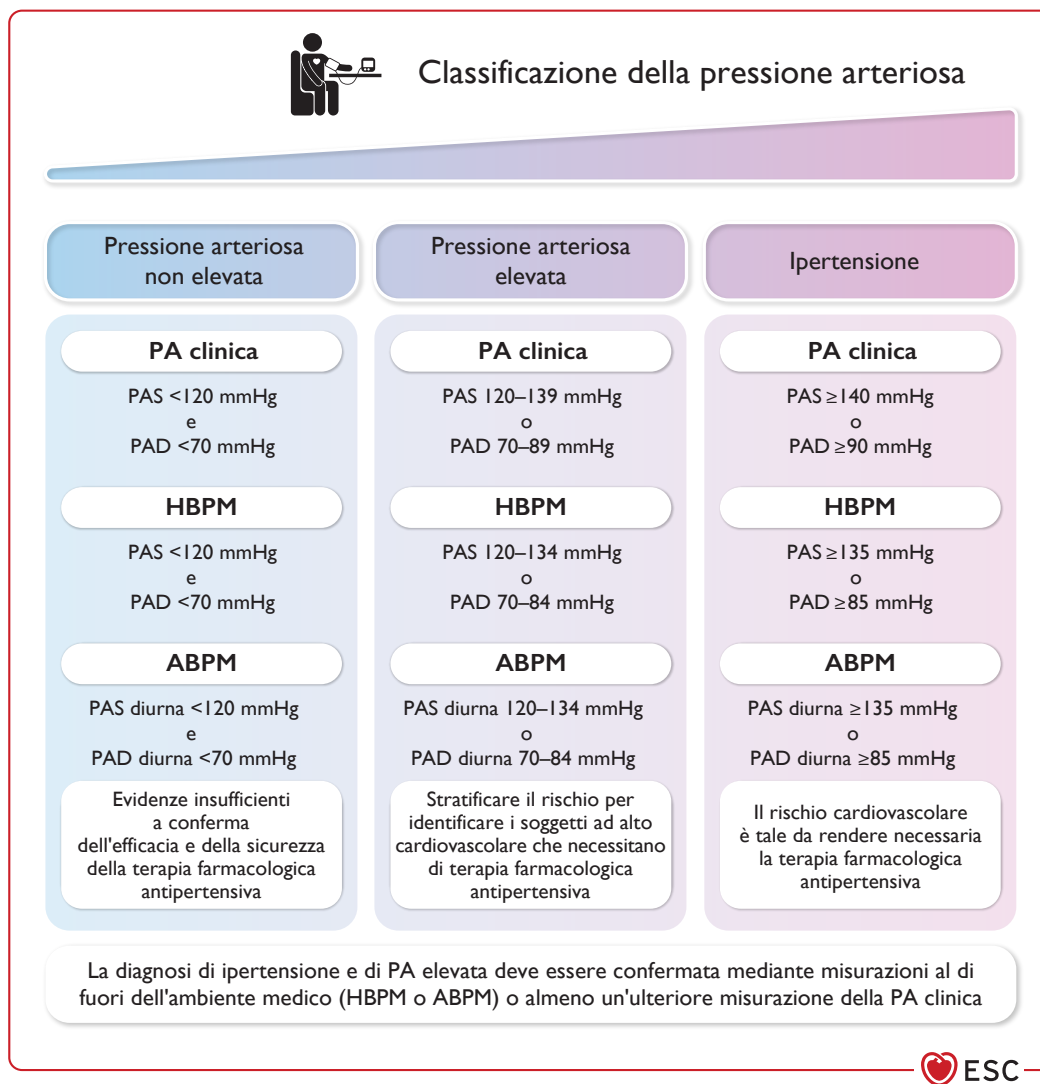


Figura 6. Categorie di pressione arteriosa.

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

I corrispondenti valori soglia di ABPM non diurni per la diagnosi di PA elevata e ipertensione sono elencati nella Sezione 5 (Tabella 5).

6.2.1. Ruolo della valutazione del rischio di malattia cardiovascolare

Il rischio di outcome CV avversi aumenta in maniera lineare ad ogni innalzamento dei valori di PA sistolica e diastolica^{22,32,33,114,140}. Inoltre, in presenza di elevati valori pressori si verifica contestualmente un raggruppamento di ulteriori fattori di rischio CV^{141,142} e, di conseguenza, molti pazienti con ipertensione presenteranno un rischio stimato di MCV a 10 anni $\geq 10\%$ ^{116,121,122}, che in queste linee guida viene considerato un rischio sufficientemente elevato e potenzialmente meritevole di trattamento antipertensivo nel contesto della PA elevata¹⁴³.

L'utilizzo dei soli valori soglia di PA per l'ipertensione al fine di instaurare il trattamento porterebbe a sottotrattare numerosi pazienti ad alto rischio^{144,145,115}. Una percentuale sostanziale di eventi CV in eccesso correlati alla PA si verifica in pazienti con valori pressori al di sotto della soglia tradizionale per la diagnosi di ipertensione. Poiché l'efficacia di una riduzione della PA per la prevenzione di eventi CV si estende fino a valori di PA sistolica 120 mmHg e di PA diastolica 70 mmHg^{116,135,136,146}, anche i pazienti con PA elevata ad aumentato rischio di MCV possono trarre beneficio dal trattamento antipertensivo^{124,145}.

I soggetti adulti con PA elevata presentano un rischio di MCV molto più eterogeneo rispetto ai soggetti con ipertensione, in quanto tendono ad essere più giovani e il loro rischio

assoluto di MCV dipende maggiormente dalla prevalenza di concomitanti fattori di rischio CV^{123,147}. Di conseguenza, in questa categoria di pazienti si raccomanda di effettuare una stima formale del rischio di MCV, tenendo conto dei dati demografici e degli altri fattori di rischio CV, allo scopo di orientare le decisioni sul trattamento antipertensivo¹⁴⁸⁻¹⁵¹.

6.3. Stima del rischio di malattia cardiovascolare

Alcune condizioni, come nefropatia cronica (CKD) moderata o severa¹⁵², MCV clinica accertata (coronaropatia, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica o scompenso cardiaco)¹⁵³⁻¹⁵⁸, concomitante HMOD (Figura 7, Sezione 7, Tabella S1 del materiale supplementare online)^{31,159}, diabete mellito e ipercolesterolemia familiare (probabile o certa)¹⁶⁰⁻¹⁶³, sono associate di per sé al rischio di MCV, il che implica che nei pazienti con PA elevata affetti da tali condizioni debba essere presa in considerazione la terapia antipertensiva (Figura 7). Relativamente al diabete, alcuni soggetti adulti di età <60 anni con diabete di tipo 2 e PA elevata hanno un rischio MCV a 10 anni <10%; pertanto, allo scopo di verificare se il rischio di MCV a 10 anni sia sufficientemente elevato ($\geq 10\%$) dovrebbe essere preso in considerazione il modello per la stima del rischio specifico per i pazienti diabetici – il sistema Systematic COronary Risk Evaluation 2 (SCORE2)-Diabetes¹⁶⁴.

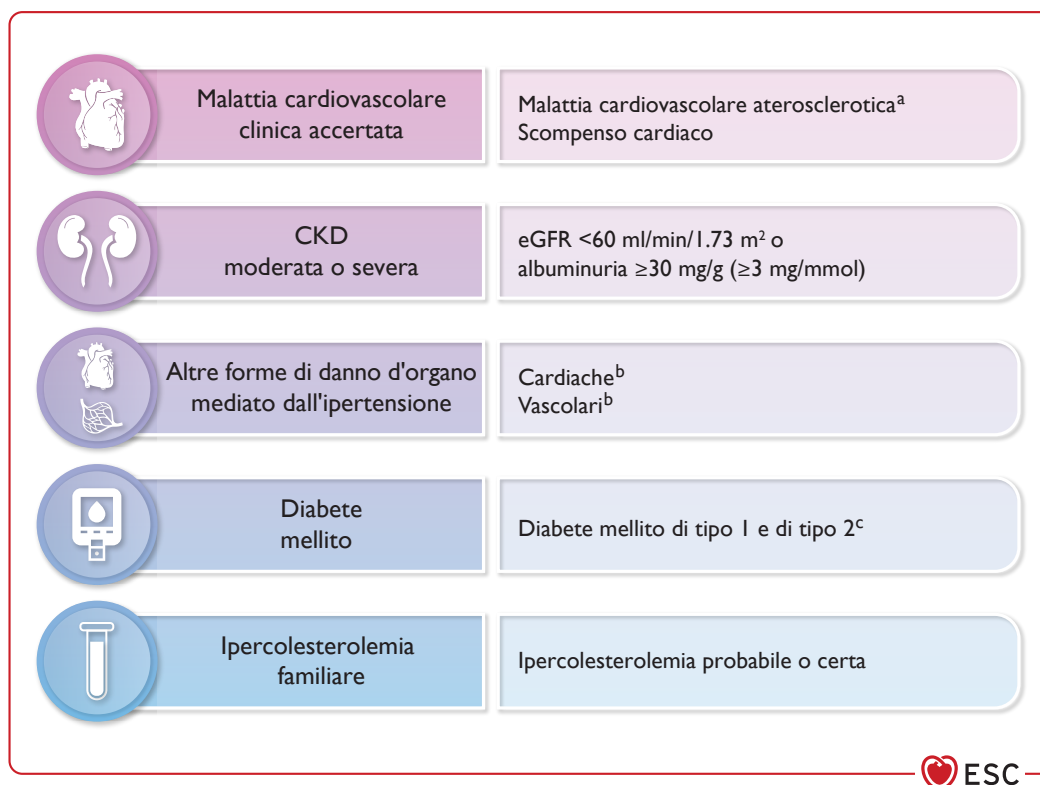


Figura 7. Condizioni caratterizzate da un rischio cardiovascolare sufficientemente elevato da necessitare un trattamento antipertensivo nei soggetti adulti con pressione arteriosa elevata.

CKD, nefropatia cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare; MCV, malattia cardiovascolare; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2.

^aCoronaropatia, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica.

^bVedi Sezione 7.

^cPer identificare i soggetti a basso rischio (rischio di MCV a 10 anni <10%) nei quali potrebbe non essere necessaria la terapia antipertensiva dovrebbe essere preso in considerazione lo SCORE2-Diabetes, in particolar modo se di età <60 anni.

In assenza di queste condizioni caratterizzate da un rischio ritenuto sostanzialmente elevato, sono stati sviluppati alcuni modelli predittivi per stimare il rischio di MCV a 10 anni nella popolazione generale [SCORE2 e SCORE2-Older Persons (SCORE2-OP)]^{165,166}. Negli adulti con PA elevata che non presentano le condizioni soprariportate, per orientare le decisioni sul trattamento antipertensivo si raccomanda di utilizzare tali sistemi per la stima del rischio, in quanto più accurati rispetto al giudizio clinico o al computo dei singoli fattori di rischio¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

6.3.1. Sistemi per la stima del rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni

I modelli predittivi si differenziano per le variabili incluse, gli endpoint stimati (output) e le popolazioni in cui sono stati derivati e validati. Per la stima del rischio globale di eventi MCV fatali e non fatali a 10 anni (ictus o infarto miocardico), nei soggetti di età compresa tra 40 e 69 anni o di età ≥ 70 anni si suggerisce di utilizzare, rispettivamente, i sistemi SCORE2 e SCORE2-OP^{165,166}. Per la gestione dei soggetti adulti di età < 40 anni si rimanda alla Sezione 9.1. I sistemi SCORE2 e SCORE2-OP sono da preferire ad altri modelli in quanto consentono di stimare il rischio di eventi CV sia fatali che non fatali, sono stati validati e ricalibrati per le popolazioni europee e il sistema SCORE2-OP in particolare è aggiustato per il rischio concomitante di mortalità non CV. Il calcolo dello SCORE2 o SCORE2-OP è raccomandato nei soggetti con PA che non presentano un rischio ancora sufficientemente elevato anche se affetti da MCV accertata, CKD moderata o severa, ipercolesterolemia familiare probabile o certa, diabete mellito o HMOD^{165,166,170}.

Ai fini delle decisioni relative al trattamento antipertensivo, i soggetti con PA elevata e un rischio stimato di MCV a 10 anni $\geq 10\%$ in base allo SCORE2 o SCORE2-OP sono ritenuti in queste linee guida a rischio sufficientemente elevato; le indicazioni agli interventi di modifica dello stile di vita o di trattamento farmacologico per facilitare una riduzione dei valori pressori in questo contesto sono riportate nella Sezione 8^{171,172}. Una serie di considerazioni ha portato a raccomandare in queste linee guida un'unica soglia di rischio $\geq 10\%$, piuttosto che soglie di rischio specifiche per l'età, come quelle fornite nelle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV nella pratica clinica¹⁷⁰. Ad esempio, dati contemporanei sottolineano l'importanza del controllo pressorio nei soggetti adulti di età avanzata in ragione del loro rischio assoluto di MCV più elevato (che si traduce in un NNT più basso) e dell'opportunità allo stesso tempo di ridurre il rischio di outcome avversi correlati all'età imputabili ad un innalzamento dei valori pressori, come la demenza. Recenti trial che hanno valutato una strategia "treat-to-target" (con un target di PA sistolica di circa 120 mmHg) hanno utilizzato per l'arruolamento un'unica soglia di rischio CV e hanno incluso anche soggetti anziani^{135,136,146}. Inoltre, in una storica metanalisi che ha documentato il beneficio di un trattamento antipertensivo più intensivo, l'incidenza media di eventi CV nel gruppo di controllo è risultata grosso modo pari ad un rischio del 10% a 10 anni¹¹⁶. Infine, questa task force, i cui membri erano anche pazienti, ha ritenuto che le soglie di rischio età-specifiche avrebbero portato a decidere sull'opportunità del trattamento della PA esclusivamente in base all'età e questa scelta sarebbe risultata poco sostenibile dal punto di vista scientifico. Per evitare ogni sorta di confusione con le linee guida ESC 2021 per

la prevenzione delle MCV nella pratica clinica, per descrivere un soggetto con un rischio di MCV a 10 anni $\geq 10\%$ è stata utilizzata l'espressione "rischio sufficientemente elevato" o "rischio aumentato" (piuttosto che "rischio elevato" o "rischio molto elevato").

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio di malattia cardiovascolare nei soggetti con pressione arteriosa elevata (valori clinici di pressione arteriosa sistolica 120-139 mmHg o di pressione arteriosa diastolica 70-89 mmHg) (Tabelle 10 e 11 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per il trattamento della PA elevata si raccomanda di utilizzare un approccio basato sul rischio e i soggetti affetti da CKD moderata o severa, MCV accertata, HMOD, diabete mellito o ipercolesterolemia familiare devono essere considerati ad aumentato rischio di eventi CV ^{31,153-159,161-163,172} .	I	B
Il sistema SCORE2 è raccomandato per valutare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni nei soggetti di età 40-69 anni con PA elevata non ancora considerati ad aumentato rischio data l'assenza di CKD moderata o severa, MCV accertata, HMOD, diabete mellito o ipercolesterolemia familiare ^{143,165,172} .	I	B
Il sistema SCORE2-OP è raccomandato per valutare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni nei soggetti di età ≥ 70 anni con PA elevata non ancora considerati ad aumentato rischio data l'assenza di CKD moderata o severa, MCV accertata, HMOD, diabete mellito o ipercolesterolemia familiare ^{143,166,172} .	I	B
Indipendentemente dall'età, si raccomanda che i soggetti con PA elevata ed un rischio di MCV $\geq 10\%$ calcolato con il sistema SCORE2 o SCORE2-OP siano considerati ad aumentato rischio di MCV ai fini della gestione della loro PA elevata basata sul rischio ^{143,165,166,172} .	I	B
Il sistema SCORE2-Diabetes dovrebbe essere preso in considerazione per stimare il rischio di MCV nei pazienti con PA elevata affetti da diabete mellito di tipo 2, in particolare se di età < 60 anni ¹⁶⁴ .	Ila	B

CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic COronary Risk Evaluation 2-Older Persons. MCV accertata: coronaropatia, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica o scompenso cardiaco. Per i dettagli sull'HMOD si rimanda alla Sezione 7.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.4. Perfezionamento della stima del rischio di malattia cardiovascolare indipendentemente dai modelli di rischio

I modelli SCORE2 e SCORE2-OP per la stima del rischio di MCV a 10 anni comprendono i fattori di rischio tradizionali quali età, sesso, PA sistolica, valori di colesterolo e fumo, mentre non comprendono i fattori di rischio per MCV "non

tradizionali" (descritti in dettaglio qui di seguito e denominati "modificatori del rischio"). I modificatori del rischio di MCV non tradizionali possono migliorare la performance predittiva (cioè la discriminazione) di altri sistemi per la stima del rischio di MCV e possono essere applicati anche ai modelli SCORE2 o SCORE2-OP¹⁷³. A titolo esemplificativo, nei soggetti con PA elevata che presentano un aumento borderline del rischio di MCV a 10 anni calcolato con i sistemi SCORE2 o SCORE2-OP (stime comprese tra 5% e <10%), questi modificatori del rischio di MCV non tradizionali possono contribuire a riclassificare il paziente ad un livello di rischio più alto portando così ad avviare il trattamento anti-ipertensivo (Figura 8).

6.4.1. Modificatori del rischio di malattia cardiovascolare non tradizionali sesso-specifici

Nei pazienti ipertesi sono state documentate differenze tra i due sessi nella distribuzione dei fattori di rischio CV tradizionali e non tradizionali¹⁷⁴. Anche se fra le variabili dei sistemi SCORE2 e SCORE2-OP è incluso il sesso e i due modelli sono stati derivati separatamente negli uomini e nelle donne, questi modelli non comprendono alcuni modificatori del rischio non tradizionali sesso-specifici il cui impatto sul rischio

di MCV potrebbe non essere pienamente rilevato dai sistemi SCORE2, SCORE2-OP o SCORE2-Diabetes.

La relazione tra PA e rischio complessivo di MCV è simile in entrambi i sessi, anche se alcuni studi indicano un rischio relativo di MCV più elevato nelle donne rispetto agli uomini per determinati livelli di PA¹⁷. I modificatori del rischio di MCV non tradizionali, specifici per le donne, si manifestano spesso in particolari fasi della vita, soprattutto in gravidanza e nel periodo peripartum. Le donne con storia di disturbi ipertensivi in gravidanza, come ipertensione gestazionale e preeclampsia, presentano un rischio di MCV a lungo termine 2 volte più elevato rispetto alle donne senza tali condizioni in gravidanza¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Il rischio relativo di MCV a lungo termine associato ai disturbi ipertensivi in gravidanza può anche essere più elevato nelle donne gravide più giovani rispetto a quelle di età più avanzata^{178,179}. La maggior parte dell'eccesso di rischio di MCV associato ai disturbi ipertensivi in gravidanza è recepito dai fattori di rischio per MCV convenzionali^{176,178}. Il diabete gestazionale si associa in maniera indipendente ad un aumento di circa 2 volte del rischio relativo di eventi CV a lungo termine¹⁸⁰. Altre complicanze come il parto prematuro, l'aborto spontaneo ricorrente e uno o più nati morti si associano ad un aumento del rischio relativo di MCV del 40% a

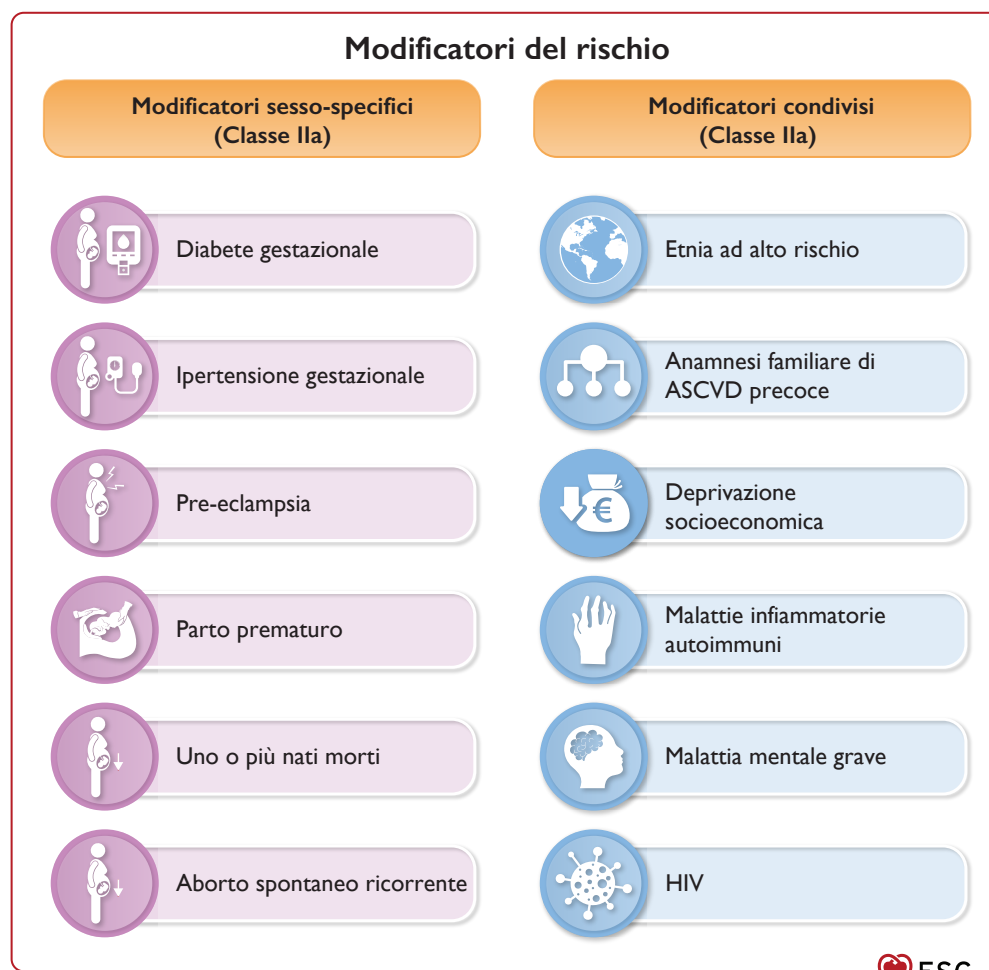


Figura 8. Modificatori del rischio di malattia cardiovascolare da tenere in considerazione per la riclassificazione ad un livello di rischio più alto. ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; HIV, virus dell'immunodeficienza umana.

lungo termine¹⁸¹⁻¹⁸⁵. Ne deriva che una storia di complicanze specifiche della gravidanza, come l'ipertensione gestazionale, la preeclampsia, il diabete gestazionale, il parto prematuro, uno o più aborti spontanei e aborti spontanei ricorrenti, può essere considerata un modificatore del rischio di MCV non tradizionale per riclassificare le donne con PA elevata e un aumento borderline del rischio di MCV a 10 anni (da 5% a <10%) ad un livello di rischio sufficientemente elevato, influenzando così la gestione della PA elevata basata sul rischio.

Non esistono invece evidenze ancora conclusive riguardo al fatto se altre condizioni specifiche della donna (infertilità, sindrome dell'ovaio policistico e menopausa precoce) e dell'uomo (alopecia androgenetica e disfunzione erettile) possano migliorare sensibilmente la stima del rischio di MCV per orientare le decisioni sul trattamento antipertensivo basate sul livello di rischio.

6.4.2. Modificatori del rischio di malattia cardiovascolare non tradizionali condivisi da entrambi i sessi

Oltre ai modificatori del rischio sesso-specifici esistono altri fattori di rischio non tradizionali che comportano un aumentato rischio di MCV, ma solamente alcuni si sono dimostrati in grado di migliorare la stima o la discriminazione del rischio rispetto ai fattori di rischio CV tradizionali.

Ai fini della riclassificazione ad un rischio di MCV sufficientemente elevato nei soggetti con un aumento borderline del rischio a 10 anni stimato con i sistemi SCORE2/SCORE2-OP (da 5% a <10%) si suggerisce di tenere in considerazione come modificatori del rischio condivisi e non tradizionali la razza/etnia ad alto rischio di MCV (es. Sud-Asiatica)¹⁸⁶⁻¹⁸⁸, una storia familiare di insorgenza precoce di MCV aterosclerotica (evento CV negli uomini di età <55 anni e/o nelle donne di età <65 anni)^{189,190}, la deprivazione socioeconomica¹⁹¹, le malattie infiammatorie (es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide e psoriasi con interessamento di almeno il 10% della superficie corporea o con necessità di terapia sistemica)¹⁹²⁻²⁰², il virus dell'immunodeficienza umana (HIV)²⁰³⁻²⁰⁵ e le malattie mentali gravi (disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare e schizofrenia)²⁰⁶⁻²⁰⁸.

6.4.3. Ulteriori test per la definizione del rischio

Lo score del calcio coronarico (CAC) migliora la stima del rischio di MCV e, quando utilizzato congiuntamente ai modelli convenzionali basati sui fattori di rischio CV, contribuisce alla riclassificazione del rischio^{209,210}. Un CAC score >100 unità Agatston o ≥75° percentile in base ad età, sesso ed etnia depone per una riclassificazione del rischio di MCV ad un livello superiore¹²⁷. Anche il riscontro di placche nell'arteria carotide interna o esterna²¹¹ o nell'arteria femorale²¹²⁻²¹⁴ può influire sulla stima del rischio di MCV. La rigidità arteriosa, valutata mediante la velocità dell'onda di polso (PWV), si associa ad un aumentato rischio di eventi CV e comporta un affinamento della stratificazione del rischio di MCV²¹⁵⁻²¹⁸. I valori soglia di rigidità arteriosa comunemente riconosciuti che caratterizzano un aumentato rischio sono rappresentati da una PWV carotido-femorale >10 m/s e una PWV caviglia-brachiale >14 m/s. Dopo aver valutato il rischio di MCV a 10 anni e i fattori di rischio non tradizionali, qualora nei pazienti con PA elevata sussistano incertezze circa il trattamento, è ragionevole procedere alla determinazione del CAC score o, in alternativa, alla valutazione delle placche carotido-femorali o della rigidità arteriosa, ma sulla base di un processo decisionale condiviso con

il paziente e dopo aver preso in considerazione i relativi costi (vedi Sezione 7 per maggiori dettagli su questi test). È stato anche dimostrato che livelli elevati dei biomarker cardiaci (nello specifico troponina cardiaca ad alta sensibilità e peptide natriuretico di tipo B/frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B) rappresentano dei modificatori del rischio significativi ed efficaci^{219,220}, e ciò è stato confermato anche nel contesto dell'ipertensione^{159,221,222}. Da sottolineare che, anche se questi biomarker cardiaci possono essere considerati marcatori di HMOD (Sezione 7), se ne sottolinea l'importanza in questa sezione dedicata ai modificatori del rischio in quanto, oltre agli elevati valori pressori, anche altre condizioni possono determinare un innalzamento dei livelli di questi biomarker (come l'aterosclerosi o i disturbi del ritmo cardiaco).

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per perfezionare la stima del rischio di malattia cardiovascolare (Tabelle 12-14 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'anamnesi delle complicanze della gravidanza (diabete gestazionale, ipertensione gestazionale, parto pre-termine, preeclampsia, uno o più nati morti e aborto spontaneo ricorrente) costituisce un modificatore del rischio sesso-specifico che dovrebbe essere preso in considerazione per perfezionare la classificazione dei soggetti con PA elevata ed un aumentato rischio di MCV a 10 anni a livelli borderline (rischio compreso tra 5% e <10%) ^{183,184,223,224} .	Ila	B
L'etnia ad alto rischio (es. Sud asiatica), l'anamnesi familiare di MCV aterosclerotica precoce, la deprivazione socioeconomica, i disturbi infiammatori autoimmuni, l'HIV e le malattie mentali gravi rappresentano modificatori del rischio in entrambi i sessi e dovrebbero essere presi in considerazione per perfezionare la classificazione dei soggetti con PA elevata ed aumentato rischio di MCV a 10 anni a valori borderline (compresi tra 5% e <10%) ^{186-191,193,198,202,204,208} .	Ila	B
Dopo aver stimato il rischio di MCV a 10 anni ed aver valutato i fattori di rischio per MCV non tradizionali, in caso di decisione incerta sul trattamento antipertensivo basato sul rischio nei soggetti con PA elevata possono essere presi in considerazione la determinazione del CAC score, la presenza di placche carotido-femorali all'ecografia, le concentrazioni di troponina cardiaca ad alta sensibilità o dei peptidi natriuretici di tipo B o la rigidità arteriosa misurata mediante la velocità dell'onda di polso per migliorare la stratificazione del rischio nei pazienti con aumentato rischio di MCV a 10 anni a valori borderline (compresi tra 5% e <10%) dopo decisione condivisa e tenendo conto dei costi ^{209-211,215,218,225,226} .	Ilb	B

CAC, calcio coronarico; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.5. Sintesi dell'approccio alla stratificazione del rischio di malattia cardiovascolare ai fini dell'indicazione al trattamento antipertensivo

Per la stratificazione del rischio ai fini dell'indicazione al trattamento antipertensivo, nei soggetti con PA elevata andrebbero

tenuti in considerazione i modelli per la stima del rischio di MCV a 10 anni e i modificatori del rischio (Figura 9). Da sottolineare che in tutti i pazienti nei quali venga confermata la diagnosi di ipertensione si raccomanda di instaurare il trattamento antipertensivo senza procedere ad un'ulteriore stratificazione del rischio.

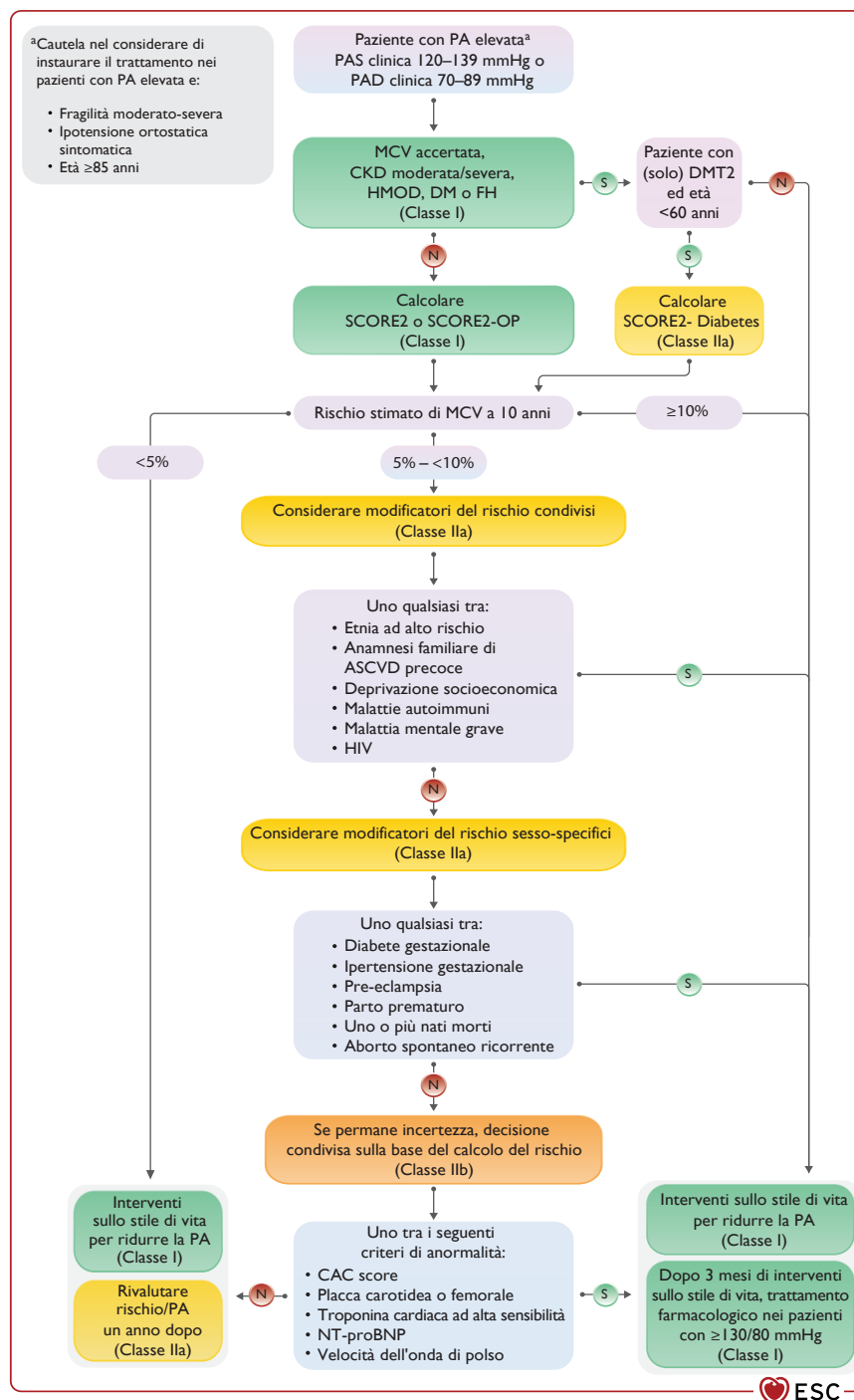


Figura 9. Schema per l'approccio alla stratificazione del rischio di malattia cardiovascolare ai fini dell'indicazione al trattamento antipertensivo nei soggetti adulti con pressione arteriosa elevata.

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CAC, calcio coronarico; CKD, nefropatia cronica; DM, diabete mellito; DMT2, diabete mellito di tipo 2; FH, ipercolesterolemia familiare; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic COronary Risk Evaluation 2-Older Persons.

Nei pazienti con PA elevata, la presenza di diabete, ipercolesterolemia familiare, MCV accertata (cioè pregressa sindrome coronarica acuta o cronica, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica sintomatica o scompenso cardiaco), CKD moderata o severa o HMOD, si associa ad un aumentato rischio CV. Inoltre, nella specifica categoria di soggetti con PA elevata affetti da diabete mellito di tipo 2 di età <60 anni dovrebbe essere preso in considerazione il sistema SCORE2-Diabetes per identificare i soggetti che presentano livelli di rischio per MCV più bassi (<10% a 10 anni).

In tutti gli altri pazienti senza tali condizioni di alto rischio, il rischio di MCV a 10 anni deve essere stimato utilizzando il sistema SCORE2 (se di età 40-69 anni) o SCORE2-OP (se di età ≥70 anni). I pazienti con PA elevata e un rischio stimato di eventi CV a 10 anni ≥10% sono da ritenersi a rischio sufficientemente elevato da giustificare il trattamento antipertensivo (mediante interventi sullo stile di vita o terapia farmacologica, vedi Sezione 8). Nei pazienti con PA elevata e un rischio di MCV borderline calcolato sulla base dei sistemi SCORE2/SCORE2-OP (compreso tra 5% e <10% a 10 anni), può essere presa in considerazione la riclassificazione del rischio in presenza di modificatori del rischio non tradizionali sesso-specifici o condivisi e, qualora persista un'incertezza sulla decisione relativa al trattamento antipertensivo basato sul rischio, può essere ragionevole procedere alla valutazione del CAC score, delle placche carotidee o femorali, dei livelli di troponina cardiaca ad alta sensibilità o di peptide natriuretico di tipo B o della rigidità arteriosa.

Nei pazienti che non presentano una PA elevata (PA sistolica <120 mmHg e PA diastolica <70 mmHg) non è necessario eseguire la stratificazione del rischio ai fini del trattamento antipertensivo, in quanto la sicurezza e l'efficacia del trattamento antipertensivo al di sotto di queste soglie pressorie sono tuttora incerte. In questo contesto può comunque essere utile una valutazione del rischio qualora si stia vagliando l'opportunità di altre terapie preventive (es. terapia ipolipemizzante).

7. DIAGNOSI DI IPERTENSIONE E RICERCA DELLE CAUSE SOTTOSTANTI

7.1. Screening per l'ipertensione

L'ipertensione è prevalentemente una condizione asintomatica che viene tipicamente rilevata mediante uno screening sistematico od opportunistico nel contesto sanitario. Per screening sistematico si intende qualsiasi procedimento in base al quale determinati soggetti vengono indirizzati ad una struttura sanitaria unicamente per la misurazione dei valori pressori e per determinare il loro profilo di rischio CV. Per screening opportunistico si intende invece la misurazione dei valori pressori nel momento in cui un paziente si presenta presso una struttura sanitaria per un qualsiasi motivo, ad esempio per un controllo di routine o per il trattamento di una condizione acuta o cronica. Anche l'auto-screening e lo screening non medico sono sempre più utilizzati²²⁷⁻²³⁰.

Sono disponibili solamente pochi dati sull'efficacia delle diverse strategie di screening dell'ipertensione per ridurre la morbilità e la mortalità associate all'ipertensione²³¹⁻²³³ e sono necessarie ulteriori evidenze prima di poter raccomandare programmi di screening sistematici con misurazione della PA in tutti gli adulti per ridurre gli eventi CV²³¹.

Lo screening opportunistico della PA nel contesto delle cure primarie sembra essere efficace. Nel Regno Unito si stima che il 90% di tutti gli adulti di età >40 anni hanno effettuato un controllo della PA nell'arco di 5 anni²³⁴, ma tali risultati potrebbero non essere estrapolabili ad altri paesi. Quando i pazienti comunicano le proprie rilevazioni pressorie ottenute tramite HBPM, queste possono essere utilizzate anche come parte di un programma di screening opportunistico (vedi Sezione 5.2)²³⁵.

Nonostante la persistente incertezza sull'effetto dei programmi di screening dell'ipertensione sull'outcome CV, numerosi studi hanno dimostrato che lo screening (soprattutto quello opportunistico) aumenta l'identificazione dei pazienti ipertesi e che i benefici dello screening sembrerebbero superiori ai possibili effetti negativi⁷⁰. Le iniziative globali di sensibilizzazione per la lotta all'ipertensione, come la campagna "May Measurement Month"²²⁸ o altre iniziative mirate, come i programmi di sensibilizzazione alla salute estesi ai barbieri²²⁹, sono esempi di successo di campagne di screening della PA.

Lo screening per l'ipertensione, come per la valutazione globale del rischio di MCV, dovrebbe essere ripetuto periodicamente, ad esempio ogni 3 anni. Tenuto conto del tasso di progressione verso l'ipertensione registrato in alcune casistiche europee²³⁶, è ragionevole misurare la PA almeno ogni 3 anni in caso di PA non elevata e di rischio di MCV basso-moderato (soggetti di età <40 anni), mentre controlli più frequenti (es. una volta l'anno) dovrebbero essere presi in considerazione nei soggetti di età ≥40 anni o con PA elevata che non rientrano ancora nelle soglie di rischio per l'indicazione al trattamento¹⁷⁰ (Figura 10).

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening della pressione arteriosa (Tabella 15 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Lo screening opportunistico per la PA elevata e l'ipertensione dovrebbe essere preso in considerazione almeno ogni 3 anni negli adulti di età <40 anni ^{236,237} .	Ila	C
Lo screening opportunistico per la PA elevata e l'ipertensione dovrebbe essere preso in considerazione almeno ogni anno negli adulti di età ≥40 anni ^{231,237} .	Ila	C
Nei soggetti con PA elevata che non soddisfano le soglie di rischio per il trattamento antipertensivo dovrebbe essere preso in considerazione di ripetere la misurazione della PA e la valutazione del rischio entro 1 anno.	Ila	C
A seconda della fattibilità nei diversi paesi e sistemi sanitari possono essere prese in considerazione altre forme di screening per l'ipertensione (screening sistematico, auto-screening e screening non medico) ²³¹⁻²³³ .	Ilb	B

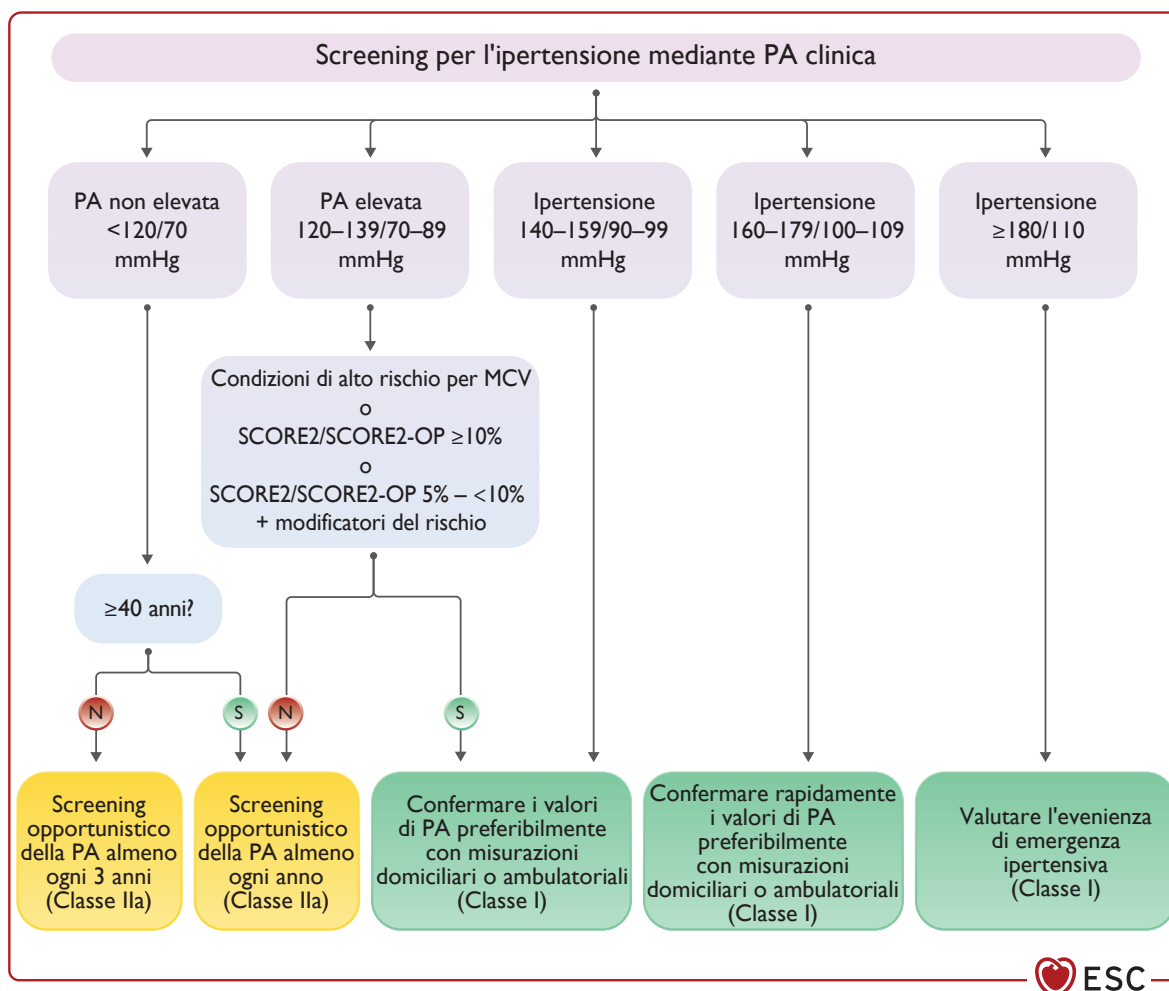
PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.2. Conferma della diagnosi di ipertensione

Come riportato nella Sezione 5, la misurazione della PA clinica in occasione di una singola visita ha una minore speci-

**Figura 10.** Protocollo per la conferma della diagnosi di ipertensione.

MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic COronary Risk Evaluation 2-Older Persons.

ficità per la diagnosi di ipertensione rispetto alla PA rilevata tramite ABPM^{70,238-241}. Pertanto, per confermare la diagnosi di ipertensione viene proposto un protocollo (Figura 10) che prevede la misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico quale modalità preferenziale per confermare la presenza di PA elevata o ipertensione. Se allo screening iniziale vengono riscontrati valori di PA sistolica >160 mmHg e/o di PA diastolica >100 mmHg, è consigliabile effettuare tempestivamente un nuovo controllo (entro giorni o settimane, ma comunque non oltre 1 mese), preferibilmente con ABPM o HBPM⁷¹. A fronte invece di valori di PA >180/110 mmHg deve necessariamente essere esclusa la condizione di emergenza ipertensiva, che nel caso dovrebbe essere gestita in modo appropriato instaurando rapidamente il trattamento (vedere²⁴² e Sezione 10). Nei soggetti con valori di PA >180/110 mmHg allo screening che non presentano un'emergenza ipertensiva, si può prendere in considerazione un ulteriore controllo dei valori pressori nel breve termine (preferibilmente entro 1 settimana) prima di iniziare il trattamento.

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per confermare la diagnosi di ipertensione

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei soggetti ad aumentato rischio di MCV con valori di PA clinica allo screening di 120-139/70-89 mmHg si raccomanda di misurare la PA al di fuori dall'ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM o, se non logisticamente possibile, effettuando misurazioni ripetute della PA clinica in occasione di più visite ^{70,238-241} .	I	B
In caso di valori di PA clinica allo screening 140-159/90-99 mmHg, si raccomanda di basare la diagnosi di ipertensione sulla misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM e, se non logisticamente ed economicamente possibile, la diagnosi può essere posta sulla base di misurazioni ripetute della PA clinica in occasione di più visite ^{70,238-241} .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In presenza di valori di PA clinica allo screening $\geq 160/100$ mmHg: - Si raccomanda che i valori di PA 160-179/100-109 mmHg siano confermati quanto prima possibile (es. entro 1 mese) preferibilmente mediante HBPM o ABPM. - Si raccomanda di escludere un'emergenza ipertensiva in caso di valori di PA $\geq 180/110$ mmHg.	I	C

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.3. Comunicazione della diagnosi

Le risposte comportamentali ai pericoli correlati alla salute sono fortemente influenzate da cinque componenti fondamentali (cosiddette "rappresentazioni della malattia") che sono: l'identità, il decorso temporale, la causa, le conseguen-

ze e la capacità di controllare/curare la malattia^{243,244}. Queste rappresentazioni della malattia costituiscono la base su cui si fonda la percezione della diagnosi da parte del paziente e possono influire sulla sua risposta dopo che sia stata posta la diagnosi di ipertensione²⁴³. Questo framework concettuale può contribuire ad orientare la comunicazione clinica della diagnosi di ipertensione. Ad esempio, la comprensione da parte del paziente della natura cronica dell'ipertensione (vale a dire il suo decorso temporale) è fondamentale per garantire un suo impegno a lungo termine nel trattamento medico²⁴⁵. Prima di iniziare il trattamento, è utile capire fino a che punto il paziente sia convinto che i farmaci sono necessari e verificare se abbia dei dubbi²⁴⁶. Le principali rappresentazioni della malattia e le convinzioni sul trattamento di cui deve tenere conto il medico sono riportate nella Tabella 7.

Nelle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV nella pratica clinica veniva raccomandata "una discussione informata sul rischio di MCV e sui benefici del trattamento – adattata alle esigenze del paziente" come parte integrante della comunicazione della diagnosi di ipertensione¹⁷⁰, che può essere agevolata adottando un approccio interdisciplinare nell'ambito dall'assistenza sanitaria (vedi Sezione 11)

Tabella 7. Principali rappresentazioni della malattia e convinzioni sul trattamento: come si applicano nel comunicare la diagnosi di ipertensione al paziente (da sottolineare che il sesso influisce su queste rappresentazioni).

Rappresentazione della malattia	Esempio di domanda del paziente	Applicazione alla conversazione sulla diagnosi di ipertensione
Identità	Come si chiama la malattia e quali sono i relativi sintomi?	La condizione caratterizzata da una PA sistolica ≥ 140 mmHg e/o una PA diastolica ≥ 90 mmHg si chiama ipertensione. Una PA sistolica di 120-139 mmHg o una PA diastolica di 70-89 mmHg sono considerati valori di PA elevati. Nella maggior parte delle persone questa condizione non si associa a segni o sintomi evidenti, pertanto è necessario monitorare la PA per valutare l'effetto dei farmaci e delle modifiche comportamentali.
Controllo	La malattia può essere controllata con la terapia o le modifiche comportamentali?	Generalmente l'ipertensione può essere controllata con la terapia farmacologica e le modifiche comportamentali, adottando per esempio un'alimentazione sana e praticando regolarmente attività fisica. In alcune persone occorre provare diverse opzioni prima di conseguire il controllo della PA.
Tempistica	Si tratta di un problema acuto o cronico?	Si tratta di una condizione cronica grave che deve essere gestita a lungo termine, il che potrebbe comportare un trattamento a tempo indefinito.
Conseguenze	Quali sono le conseguenze fisiche e psicosociali?	Se l'ipertensione non è controllata, c'è il rischio di gravi eventi cardiovascolari acuti, come un ictus o un infarto, ma con una terapia medica appropriata e l'attuazione delle modifiche comportamentali, questo rischio può essere ridotto e tale condizione avrà meno ripercussioni sulla vita.
Cause	Qual è stata la causa di questa condizione?	Molteplici fattori contribuiscono allo sviluppo dell'ipertensione, fra cui fattori non modificabili (es. genetica ed età) e fattori modificabili (es. alimentazione, peso corporeo e attività fisica). La cosa migliore è concentrarsi sugli aspetti che possono essere controllati per ridurre la PA.
Credenze terapeutiche	Esempio di domanda del paziente	Applicazione alla comunicazione della diagnosi di ipertensione
Necessità	Fino a che punto è necessario il trattamento?	L'assunzione quotidiana della terapia antipertensiva è necessaria per tenere sotto controllo la PA e per evitare l'insorgenza di problemi di salute più gravi. Pensa che questi farmaci la aiuteranno?
Preoccupazioni	Fino a che punto il trattamento è fonte di preoccupazione?	Alcuni pazienti sono preoccupati di dover assumere quotidianamente i farmaci a tempo indefinito, ad es. relativamente agli effetti collaterali. Ha qualche preoccupazione nel dover assumere tutti i giorni la terapia antipertensiva?

PA, pressione arteriosa.

e utilizzando informazioni visive o altro materiale facilmente accessibile che possa comunicare in modo ottimale il rischio correlato all'ipertensione¹²⁸. Per motivare il paziente a modificare il suo comportamento per conseguire una riduzione del rischio può essere utile la rappresentazione del rischio tramite la visualizzazione di immagini mediche²⁴⁷.

7.4. Valutazione al basale e approccio diagnostico

7.4.1. Anamnesi clinica e farmacologica ed esame obiettivo

La valutazione clinica ha lo scopo di confermare la diagnosi di ipertensione, delineare i potenziali fattori che contribuiscono all'ipertensione, identificare altri fattori di rischio per MCV, determinare le comorbidità rilevanti, effettuare uno screening delle possibili cause secondarie di ipertensione (se indicato) e stabilire se vi sia evidenza di HMOD o di malattie cardiache, cerebrovascolari o renali.

I dettagli sui vari step dell'anamnesi clinica e dell'esame obiettivo, nonché l'elenco dei farmaci o delle sostanze che possono indurre un aumento dei valori pressori sono riportati nel materiale supplementare online (Tabelle S2-S4).

7.4.2. Aderenza alla terapia farmacologica e persistenza al trattamento

Per aderenza si intende la misura in cui i comportamenti del paziente, ad esempio per quanto riguarda l'assunzione dei farmaci, coincidono con le raccomandazioni concordate con l'operatore sanitario, mentre la persistenza rappresenta il tempo intercorso fra l'inizio e l'interruzione della terapia prescritta²⁴⁸. L'aderenza alla terapia medica è particolarmente subottimale in condizioni asintomatiche come l'ipertensione²⁴⁹⁻²⁵⁴ e la mancata aderenza alla terapia antipertensiva è correlata a un aumentato rischio di eventi CV^{255,256}. Alcuni metodi oggettivi per valutare l'aderenza alla terapia, come la rilevazione delle concentrazioni dei farmaci prescritti in campioni di sangue o nelle urine o l'osservazione diretta dell'assunzione dei farmaci (durante ABPM), si sono dimostrati potenzialmente utili, in particolare nel contesto dell'ipertensione apparentemente resistente²⁵⁷, anche se ciascuno di questi metodi ha comunque dei limiti.

La mancata aderenza alla terapia antipertensiva dipende da numerosi fattori (Figura 11)²⁵³ e, al fine di migliorare l'aderenza al trattamento, è fondamentale una comunicazione efficace tra medico e paziente^{258,259}. Le combinazioni in compressa singola si associano ad una persistenza al trattamento antipertensivo più duratura e ad una minore mortalità per tutte le cause²⁶⁰.

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazione per valutare l'aderenza e la persistenza al trattamento (Tabella 16 delle evidenze)

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
La valutazione oggettiva dell'aderenza (mediante osservazione diretta dell'assunzione dei farmaci o rilevando la concentrazione dei farmaci prescritti nel sangue o nelle urine), in caso di risorse disponibili, dovrebbe essere presa in considerazione nel work-up clinico dei pazienti con ipertensione apparentemente resistente ²⁶¹⁻²⁶³ .	IIa	B

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.4.3. Test di routine e opzionali

I test di routine comprendono gli esami clinici e laboratoristici mirati ad identificare il rischio aumentato di MCV e le comorbidità rilevanti (es. iperlipidemia e diabete) (Tabella 8).

I test opzionali dovrebbero essere presi in considerazione nella valutazione iniziale quando verosimilmente possono portare a modificare la gestione del paziente, assolvendo allo scopo principale di migliorare la stratificazione del rischio di MCV¹⁷⁰. Come evidenziato nella Sezione 6, nei soggetti adulti con PA elevata che presentano un rischio stimato di MCV a 10 anni compreso tra 5% e <10%, i test opzionali, compresi quelli per HMOD, possono essere presi in considerazione quando la riclassificazione del rischio sulla base dei risultati alterati del test può indurre ad iniziare il trattamento antipertensivo^{31,170}. L'evidenza di malattia microvascolare subclinica a carattere neurodegenerativo e/o di malattia cerebrale lacunare dovuta a una patologia dei piccoli vasi può anche essere indicativa di HMOD²⁶⁴.

In queste linee guida viene sottolineato il ruolo dei test opzionali nell'identificare la presenza di HMOD (Tabella 9) ai fini della gestione della PA elevata; tuttavia, va riconosciuto che questi test possono anche contribuire a ottimizzare il trattamento negli adulti ipertesi con PA >140/90 mmHg ai quali viene prescritta la terapia antipertensiva (ad es. facilitando l'aderenza del paziente ed ovviando all'inerzia del medico nell'implementare un trattamento intensivo mirato a conseguire valori di PA sistolica 120 mmHg). In alcuni studi di intervento è stato valutato il ruolo della visualizzazione dell'HMOD nel motivare i pazienti a perseguire le modifiche per la riduzione del rischio e nel superare l'inerzia del medico (Sezione 7.3)^{247,265-267}.

La valutazione dell'HMOD è importante anche per identificare i giovani adulti di età <40 anni a rischio più elevato di MCV, dato che in questa popolazione di pazienti non può essere utilizzato il sistema SCORE2 per la stima del rischio di MCV a 10 anni (vedi Sezione 8.1). Ulteriori dettagli sui valori soglia diagnostici per HMOD con le diverse opzioni di valutazione, comprese importanti differenze tra i due sessi, sono forniti nella Figura 12 e nelle Tabelle S1 e S5 del materiale supplementare online.

Infine, alcuni soggetti che presentano HMOD cardiaco e vascolare, come IVS o un'elevata PWV, possono essere a maggior rischio di eventi CV qualora non si verifichi una regressione di tali condizioni dopo trattamento appropriato e nonostante il controllo pressorio^{14,268-271}.

Ulteriori test opzionali, descritti in dettaglio nella Sezione 7.6, riguardano le indagini finalizzate allo screening dell'ipertensione secondaria. Da sottolineare che i pazienti con uno o più noduli surrenalici accidentali (tipicamente rilevati all'imagining dell'addome eseguito per altri motivi clinici) dovrebbero essere sottoposti a screening per PA elevata e ipertensione. Nei pazienti ipertesi con incidentaloma surrenalico andrebbe previsto un work-up di base per l'ipertensione secondaria comprensivo di screening per iperaldosteronismo primario, sindrome di Cushing e feocromocitoma.

7.4.3.1. Rene

Per CKD si intende la presenza da 3 o più mesi di alterazioni strutturali e funzionali a carico dei reni, con conseguente impatto sullo stato di salute²⁷². La funzione renale viene valutata inizialmente sulla base delle concentrazioni di creatinina sierica e della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) (calco-

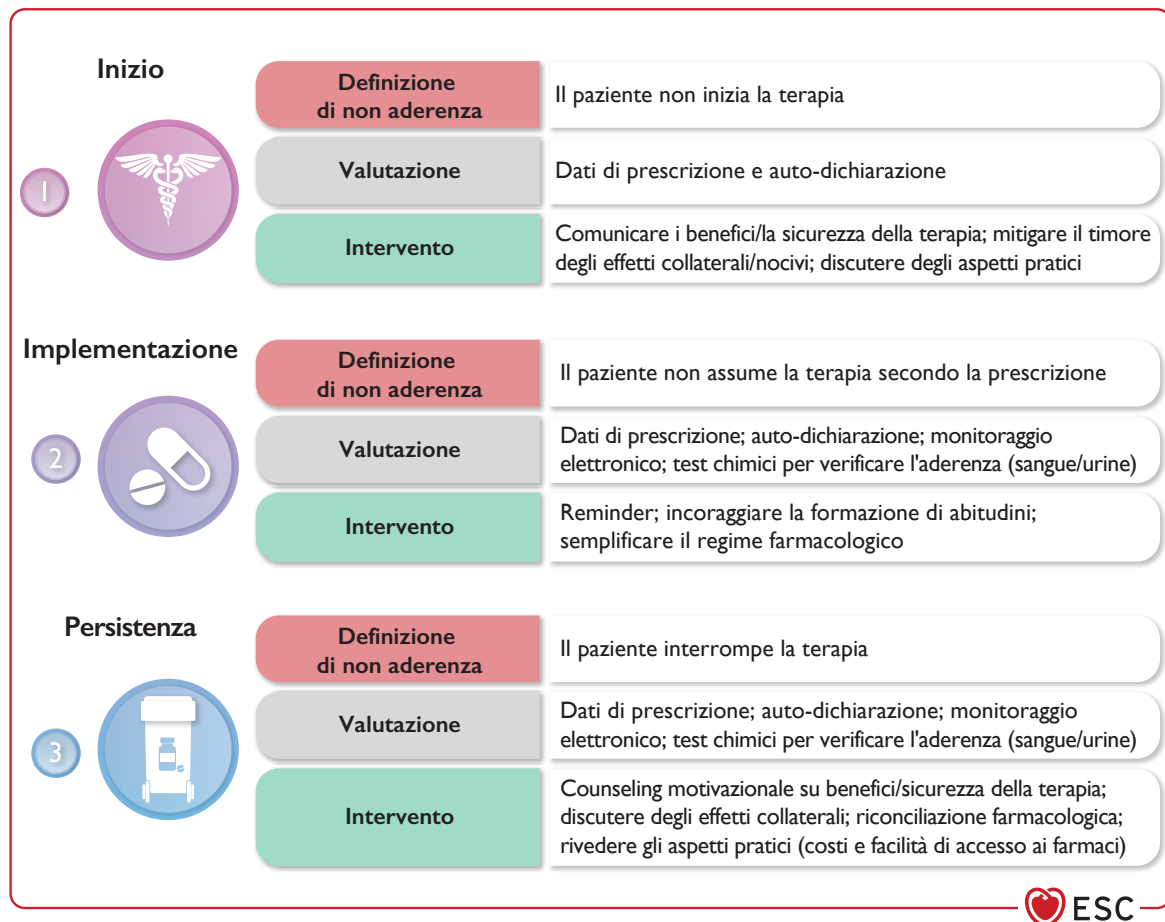


Figura 11. Definizioni, valutazioni e potenziali interventi per le tre fasi dell'aderenza alla terapia antipertensiva.

Tabella 8. Test di routine raccomandati nel work-up iniziale del paziente con pressione arteriosa elevata o ipertensione.

Test di routine	Utilità clinica
Glicemia a digiuno (e HbA1c in caso di glicemia a digiuno elevata)	Per valutare il rischio di MCV e le comorbidità
Profilo lipidico: colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e non-HDL, trigliceridi	Per valutare il rischio di MCV
Sodiemia e potassiemia, emoglobina e/o ematocrito, calcemia e TSH	Per lo screening dell'ipertensione secondaria (iperaldosteronismo primario, sindrome di Cushing, policitemia, iperparatiroidismo e ipertiroidismo)
Creatininemia sierica ed eGFR; esame delle urine e rapporto albumina/creatinina	Per valutare il rischio di MCV e HMOD Per guidare le scelte terapeutiche Per lo screening dell'ipertensione secondaria (nefroparenchimale e nefrovascolare)
ECG a 12 derivazioni	Per valutare l'HMOD (dilatazione atriale sinistra, ipertrofia ventricolare sinistra) Per valutare l'irregolarità del polso e altre comorbidità (FA, pregresso infarto miocardico)

ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FA, fibrillazione atriale; HbA1c, emoglobina glicata; HDL, lipoproteina ad alta densità; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; LDL, lipoproteina a bassa densità; MCV, malattia cardiovascolare; TSH, ormone tireotropo.

lata preferibilmente con la formula CKD-EPI senza la correzione per l'etnia), nonché in base alla presenza o meno di proteinuria²⁷³. In queste linee guida, la CKD moderato-severa viene

contraddistinta da valori di eGFR <60 ml/min/1.73 m² o di albuminuria ≥30 mg/g (≥3 mg/mmol). Il controllo intensivo della PA nei pazienti con CKD è efficace nel ridurre l'incidenza di eventi

Tabella 9. Test opzionali che possono essere utilizzati se indicati nel work-up iniziale del paziente con pressione arteriosa elevata o ipertensione per valutare il danno d'organo mediato dall'ipertensione o la malattia cardiovascolare accertata.

Test opzionale	Utilità clinica
Ecocardiografia	Per valutare l'HMOD (cardiopatía ipertensiva) Per valutare la MCV accertata (pregresso infarto miocardico, scompenso cardiaco) Per valutare la dilatazione dell'aorta toracica
CAC alla TC cardiaca o ecografia delle arterie carotidi o femorali	Per valutare l'HMOD (placche aterosclerotiche)
Rigidità delle grandi arterie (PWV carotido-femorale o caviglia-brachiale)	Per valutare l'HMOD (rigidità arteriosa)
Troponina cardiaca ad alta sensibilità e/o NT-proBNP	Per valutare l'HMOD
Indice caviglia-braccio	Per valutare la MCV accertata (arteriopatia degli arti inferiori)
Ecografia addominale	Per valutare la MCV accertata (aneurisma addominale)
Esame del fondo dell'occhio	Per valutare l'HMOD (retinopatia ipertensiva) Per porre diagnosi di emergenza ipertensiva/ipertensione maligna (emorragie ed essudati, papilledema)

CAC, calcio coronarico; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PWV, velocità dell'onda di polso; TC, tomografia computerizzata.

CV^{274,275}. La presenza di CKD può influire sulla scelta sia del trattamento antipertensivo (Sezioni 8 e 9) sia dei nuovi farmaci per la prevenzione CV, come gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) e il finerenone.

In caso di CKD clinicamente significativa si raccomanda di ripetere la misurazione dell'eGFR e del rapporto albumina/creatinina (ACR) nelle urine almeno una volta all'anno. Dovrebbe essere presa in considerazione anche l'ecografia e l'eco-Doppler renale per valutare le cause di CKD e per escludere la presenza di ipertensione nefroparenchimale e nefrovascolare (RVH)^{276,277}.

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione a livello renale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda la determinazione di creatinina sierica, eGFR e ACR nelle urine ^{170,273} .	I	A
Nei pazienti con diagnosi di CKD moderato-severa si raccomanda di ripetere la determinazione di creatinina sierica, eGFR e ACR nelle urine almeno una volta l'anno ²⁷⁶ .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'ecografia e l'eco-Doppler renale dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti ipertesi con CKD per valutare la struttura renale e determinare le cause di CKD, nonché per escludere la presenza di ipertensione nefroparenchimale e nefrovascolare ^{276,277} . In alternativa potrebbe essere eseguita la TC o l'angio-risonanza magnetica renale.	IIa	C

ACR, rapporto albumina/creatinina; CKD, nefropatia cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; TC, tomografia computerizzata.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.4.3.2. Cuore

Nel work-up iniziale di routine di tutti i pazienti ipertesi deve essere eseguito un ECG a 12 derivazioni, da ripetere ogniqualvolta il paziente manifesti sintomi cardiaci o polso irregolare, ricercando all'analisi dell'ECG la presenza di IVS (Tabella S1 del materiale supplementare online) e di FA^{31,278-282}.

Nei pazienti ipertesi che presentano alterazioni ECG o nei quali si riscontrino soffi o sintomi di malattia cardiaca si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico completo, standardizzato e bidimensionale, preferibilmente con Doppler tissutale e valutazione dello strain. Qualora le risorse locali e le pratiche di rimborso lo consentano, l'ecocardiografia può essere presa in considerazione in tutti i pazienti con ipertensione di nuova diagnosi. Nell'arco di 5 anni di follow-up, la presenza di disfunzione diastolica ventricolare sinistra subclinica è risultata un fattore predittivo di eventi CV²⁸³⁻²⁸⁵. Inoltre, il riscontro di IVS all'ecocardiografia costituisce un fattore predittivo di mortalità totale e CV e di eventi CV nella popolazione generale^{286,287}, compresi i giovani adulti^{26,268,288,289}. Sono disponibili anche dati sull'associazione tra altri parametri per l'identificazione dell'HMOD cardiaco e il rischio di MCV^{26,268,290}. Tenuto conto che le dimensioni e la funzione cardiaca sono diverse nei due sessi, per rilevare la presenza di HMOD a livello cardiaco vengono utilizzati valori soglia sesso-specifici in maniera da evitare che venga sotto-diagnosticato nelle donne^{25,174,291}.

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione a livello cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda di eseguire un ECG a 12 derivazioni ^{31,281} .	I	B
Nei pazienti ipertesi che presentano alterazioni ECG o segni e sintomi di malattia cardiaca si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico ^{14,31,292} .	I	B
L'ecocardiografia può essere presa in considerazione nei pazienti con PA elevata, specie quando possa verosimilmente portare ad una modifica del trattamento ^{31,291} .	IIb	B

ECG, elettrocardiogramma; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.4.3.3. Arterie

La tomografia computerizzata (TC) cardiaca può essere utilizzata per quantificare il CAC e, se eseguita con somministrazione di mezzo di contrasto intravascolare, consente di visualizzare interamente lo stato delle arterie coronarie migliorando la stratificazione del rischio^{211,293}. Come indicato nella Sezione 6, il calcolo del CAC contribuisce a riclassificare il rischio di MCV ad una categoria superiore o inferiore in aggiunta ai fattori di rischio convenzionali^{127,170,211,233,294}. L'ecografia carotidea consente di rilevare la presenza di placche carotidee (definite da un ispessimento parietale ≥ 1.5 mm) e di stenosi carotidea. La presenza di placche nelle arterie carotidi o femorali migliora la stima del rischio di eventi CV nei pazienti asintomatici, congiuntamente alla valutazione dei fattori di rischio convenzionali^{211,247,265,267,295,296}. L'uso sistematico dello spessore medio-intimale non sembrerebbe migliorare in modo coerente la stima di futuri eventi CV²⁹⁷. La rigidità arteriosa, misurata in termini di PWV carotido-femorale o PWV caviglia-brachiale, ha un valore predittivo additivo e può contribuire alla riclassificazione del rischio^{28,31,215,216}, anche se attualmente la PWV viene utilizzata soprattutto a scopi di ricerca o in centri di riferimento specializzati. Il riscontro di una differenza pressoria tra le due braccia può portare ad

le, arteriopatia periferica), nei pazienti ipertesi dovrebbero essere presi in considerazione anche altri test per la valutazione dell'apparato vascolare [come l'ecografia addominale o l'indice caviglia-braccio (ABI)]. Infine, l'HMOD microvascolare può essere valutato mediante esame del fondo dell'occhio. È stata proposta e validata una classificazione semplificata²⁹⁸. Nei soggetti ipertesi, la presenza di retinopatia ipertensiva lieve o moderata si associa ad un aumentato rischio di eventi CV²⁹⁹. L'esame del fondo dell'occhio è raccomandato anche nei pazienti ipertesi diabetici così come nel work-up dell'ipertensione maligna e delle emergenze ipertensive.

7.4.4. Test genetico

L'ipertensione è considerata una malattia poligenica complessa, in quanto i valori pressori sono influenzati da numerosi geni o combinazioni di geni^{300,301}. Tuttavia, sono stati identificati alcuni fenotipi ben definiti relativi ad una singola mutazione genica (cioè forme monogeniche di ipertensione) (Tabella S6 del materiale supplementare online). Si tratta di forme rare di ipertensione, ma la conoscenza del difetto genetico può consentire un trattamento mirato del probando e anche un'adeguata gestione dei fratelli e delle sorelle del paziente^{302,303}. Pertanto, il test genetico dovrebbe essere preso in considerazione unicamente nei pazienti che presentano un'elevata probabilità di essere affetti da una condizione monogenica, indirizzandoli presso centri specialistici. Nella maggior parte dei pazienti con PA elevata o ipertensione non è raccomandata l'esecuzione routinaria del test genetico. L'anamnesi familiare e l'analisi del pedigree possono aiutare ad individuare un pattern ereditario di ipertensione o ipotensione³⁰⁴.

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione a livello vascolare (Tabella 17 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con emergenza ipertensiva e ipertensione maligna nei quali si riscontrino durante il work-up valori di PA $>180/110$ mmHg, così come nei pazienti ipertesi affetti da diabete, si raccomanda di eseguire l'esame del fondo dell'occhio.	I	C
L'esame del fondo dell'occhio può essere preso in considerazione nei pazienti con PA elevata o ipertensione per identificare la presenza di retinopatia ipertensiva ²⁹⁹ .	IIb	B
L'ecografia delle arterie carotidi o femorali può essere presa in considerazione nei pazienti con PA elevata o ipertensione per identificare la presenza di placche quando possa verosimilmente portare ad una modifica del trattamento ²¹¹ .	IIb	B
Lo score per la quantificazione del calcio coronarico può essere preso in considerazione nei pazienti con PA elevata o ipertensione quando possa verosimilmente portare ad una modifica del trattamento ^{127,211} .	IIb	B
La misurazione della PWV può essere presa in considerazione nei pazienti con PA elevata o ipertensione quando possa verosimilmente portare ad una modifica del trattamento ^{28,31,215,216} .	IIb	B

PA, pressione arteriosa; PWV, velocità dell'onda di polso.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

identificare una stenosi dell'arteria succlavia quale manifestazione di HMOD vascolare³⁸. Quando vi sia il sospetto clinico di specifiche complicanze CV (aneurisma addomina-

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il test genetico nella gestione dell'ipertensione

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il test genetico, da effettuarsi presso centri specialistici, dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti nei quali si sospettino cause monogeniche rare di ipertensione secondaria o in quelli con feocromocitoma/paraganglioma ^{302,305} .	IIa	B
Nei pazienti ipertesi non è raccomandato eseguire di routine il test genetico.	III	C

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.5. Ipertensione resistente: definizione e diagnosi

Nonostante la disponibilità e l'uso di più farmaci antipertensivi, molti pazienti in tutto il mondo presentano ipertensione non controllata³⁰⁶⁻³⁰⁸. In considerazione di ciò sono state introdotte le definizioni di "ipertensione resistente ai farmaci", "ipertensione resistente al trattamento" o "ipertensione resistente"³⁰⁹, di cui sono affetti il 10-20% dei pazienti ipertesi^{310,311}.

L'ipertensione resistente non costituisce di per sé una patologia. Rispetto ai pazienti in trattamento che raggiungono il controllo pressorio, i pazienti con ipertensione resistente (quale che sia la definizione utilizzata) hanno una prognosi

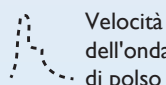
Perché misurare?	Quale organo?	Cosa misurare?	Come diagnosticare l'HMOD?
 Supportare la decisione di iniziare o intensificare il trattamento antipertensivo in: • Soggetti con PA elevata e un rischio SCORE2/SCORE2-OP 5–<10% • Situazioni incerte (PA o livelli di rischio prossimi ai valori soglia, ipertensione da camice bianco o mascherata, fattori di rischio per MCV non tradizionali) • Soggetti di età <40 anni con PA elevata • Assistenza per superare l'inerzia del paziente e del medico	Rene 	 eGFR ACR	Malattia renale moderato-severa • eGFR <60 ml/min/1.73 m² indipendentemente dall'albuminuria • Albuminuria ≥30 mg/g indipendentemente dall'eGFR
	Cuore 	 ECG	MS • Sokolow–Lyon: SVI +RV5 >35 mm • RaVL ≥11 mm • Voltaggio di Cornell: SV3+RaVL>28 mm (uomini) SV3+RaVL>20 mm (donne)
		 Ecocardiografia	MS • Massa VS/altezza^{2.7} (g/m^{2.7}): >50 (uomini) >47 (donne) • Massa VS/BSA(g/m²): >115 (uomini) >95 (donne) • Geometria VS concentrica: RWT ≥0.43
		 Biomarker cardiaci	Disfunzione diastolica • Volume AS/altezza² (ml/m²): >18.5 (uomini) >16.5 (donne) • Volume AS indicizzato (ml/m²): 34 • e' <7cm; E/e' >14
		 Ecografia delle arterie carotidi o femorali	• hs-cTnT o I >99° percentile del limite superiore di riferimento • NT-proBNP >125 pg/ml se età <75 anni o >450 pg/ml se età ≥75 anni
	Arterie 	 Velocità dell'onda di polso	• PWV carotido-femorale >10 m/s • PWV caviglia-brachiale >14 m/s
	 TC cardiaca	Score del calcio coronarico >100 unità Agatston	

Figura 12. Test e criteri per la definizione di danno d'organo mediato dall'ipertensione e considerazioni sul loro utilizzo nella pratica clinica. ACR, rapporto albumina/creatinina; AS, atriale sinistro; BSA, superficie corporea; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; hs-cTnT, troponina cardiaca T ad alta sensibilità; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; MCV, malattia cardiovascolare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PA, pressione arteriosa; PWV, velocità dell'onda di polso; RWT, spessore parietale relativo; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic COronary Risk Evaluation 2–Older Persons; TC, tomografia computerizzata; VS, ventricolare sinistra. Per maggiori dettagli con relative voci bibliografiche si rimanda alle Tabelle S1 e S5 del materiale supplementare online.

Tabella 10. Definizione attuale di ipertensione resistente.

Definizione di ipertensione resistente
L'ipertensione si definisce resistente quando una strategia terapeutica, costituita da appropriati interventi sullo stile di vita e da una terapia medica alle dosi ottimali o alle dosi massime tollerate con un diuretico (tiazidico o simil-tiazidico), un inibitore del SRA e un calcio-antagonista, risulta inefficace nel ridurre i valori di PA clinica sistolica e diastolica al di sotto di 140/90 mmHg. Tali valori pressori non controllati devono necessariamente essere confermati da misurazioni della PA al di fuori dell'ambiente medico (mediante HBPM o ABPM – per i relativi valori soglia di PA, vedi Sezione 5.1).
Considerazioni principali
• L'ipertensione resistente non costituisce di per sé una patologia, ma è un indicatore che dovrebbe essere utilizzato per identificare i pazienti ad alto rischio di MCV, i quali presentano frequentemente anche ipertensione secondaria. • È assolutamente necessario escludere la presenza di ipertensione pseudo-resistente, compresa quella dovuta alla mancata aderenza al trattamento. • Nei pazienti con bassi valori di eGFR (<30 mL/min/1.73 m²), per poter definire l'ipertensione resistente è necessaria la somministrazione di un diuretico dell'ansa ad un dosaggio adeguatamente titolato. • I pazienti con sospetta ipertensione resistente devono essere indirizzati ad un centro specializzato. • In queste linee guida ESC non sono contemplate le diciture di "ipertensione resistente controllata" (valori di PA a target ma con la somministrazione di ≥4 farmaci) o "ipertensione refrattaria" (valori di PA non a target nonostante la somministrazione di ≥5 farmaci).

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SRA, sistema renina-angiotensina.

più sfavorevole, con un rischio di infarto miocardico, ictus, malattia renale allo stadio terminale e morte anche 2-6 volte più elevato³⁰⁹, e presentano più frequentemente anche cause secondarie di ipertensione³¹².

Tutte le definizioni di ipertensione resistente presuppongono che nel regime polifarmacologico prescritto sia incluso un diuretico, in quanto un introito eccessivo di sale e la ritenzione idrica e salina sono i maggiori determinanti della resistenza al trattamento antipertensivo (Tabella 10)³⁰⁹. Inoltre, è essenziale escludere la presenza di pseudo-resistenza, in particolare interrogando in prima istanza il paziente per verificare accuratamente che la pseudo-resistenza non sia imputabile ad una scarsa aderenza alla terapia (Sezione 7.4.3)²⁵⁶. Inoltre, deve essere escluso anche l'effetto camice bianco²⁶³. Le condizioni che possono causare pseudo-resistenza sono elencate nella Tabella 11. In caso di risorse disponibili, dovrebbe essere presa in considerazione la valutazione oggettiva dell'aderenza (mediante osservazione diretta dell'assunzione dei farmaci o rilevando la concentrazione dei farmaci prescritti nel sangue o nelle urine).

Il work-up dei pazienti che si presume siano affetti da ipertensione resistente è complesso e spesso richiede il ricorso ad alcune tecnologie di cui non sono dotati gli MMG^{257,309}.

Tabella 11. Condizioni che possono causare pseudo-resistenza o resistenza al trattamento antipertensivo.

Cause di ipertensione pseudo-resistente
Scarsa aderenza e persistenza al trattamento prescritto
Effetto camice bianco
Impiego di apparecchi inadeguati per la misurazione della PA
Marcata calcificazione dell'arteria brachiale (fenomeno di Osler)
Inerzia clinica (dosaggi inadeguati, combinazioni inappropriate della terapia farmacologica antipertensiva)
Sindrome di Munchausen (rara)
Cause di ipertensione resistente
<i>Fattori comportamentali</i>
Sovrappeso/obesità
Inattività fisica
Eccessivo introito giornaliero di sale
Eccessivo consumo abituale di alcool
<i>Uso di droghe o sostanze che possono indurre un aumento della PA</i>
Vedi Tabella S4 del materiale supplementare online
<i>Forme non riconosciute di ipertensione secondaria</i>
Vedi Tabella 13

PA, pressione arteriosa.

Pertanto, si raccomanda di indirizzare questi pazienti ad un centro specializzato.

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il work-up dell'ipertensione resistente (Tabella 18 delle evidenze)

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
I pazienti con ipertensione resistente dovrebbero essere indirizzati ad un centro clinico esperto nella gestione dell'ipertensione per eseguire ulteriori test ^{309,312} .	Ila	B

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.6. Ipertensione secondaria: quando eseguire lo screening o ulteriori indagini

7.6.1. Considerazioni generali

L'ipertensione secondaria ha una prevalenza più elevata di quanto ritenuto in passato (Figure 13-15)³¹²⁻³¹⁷, attestandosi nel range del 10-35% a seconda della definizione utilizzata e della coorte studiata^{318,319}, fino a raggiungere il 50% nei pazienti con ipertensione resistente (in quest'ultimo caso la prevalenza è stata stimata includendo pazienti con eGFR <40 mL/min/1.73 m²)³¹². L'iperaldosteronismo primario è una causa comune^{315,320}, con un'elevata prevalenza (fino al 12%) osservata nei pazienti con PA >180/110 mmHg³¹⁶. Nonostante queste percentuali, i tassi di screening per iperaldoosteronismo primario, anche in popolazioni ad alto rischio come quelle con ipertensione resistente³²¹ e ipokaliemia³²², restano bassi (circa il 2% e 4% dei pazienti eleggibili, rispettivamente). Nella maggior parte dei sistemi sanitari sono solitamente gli MMG ad indirizzare il paziente alle cure specialistiche e dovrebbero quindi essere coinvolti nello screening.

ning per la ricerca delle cause più frequenti di ipertensione secondaria, in particolare l'apnea notturna e l'iperaldosteronismo primario (Tabelle S2 e S3 del materiale supplementare online). L'iperaldosteronismo primario si associa ad un aumentato rischio di eventi CV, che in parte può essere anche indipendente dai valori pressori^{323,324}.

7.6.2. Iperaldosteronismo primario

La presenza di ipokaliemia spontanea o indotta dai diuretici è fortemente suggestiva di iperaldosteronismo primario, tuttavia la maggior parte dei pazienti nei quali viene diagnosticata tale condizione non presentano ipokaliemia all'anamnesi. Per lo screening dell'iperaldosteronismo primario si raccomanda quindi di eseguire il test per la determinazione del rapporto aldosterone/renina (ARR) (Figura 13)³²⁵, che può essere facilmente eseguito nei pazienti naïve al trattamento, ma che di fatto viene più frequentemente preso in considerazione quando il paziente è già in trattamento per PA elevata o ipertensione. Questo aspetto è rilevante in quanto i farmaci assunti al momento del test possono influire sull'ARR. Di conseguenza, esistono due approcci per lo screening dell'iperaldosteronismo nei pazienti con PA elevata o ipertensione già in trattamento:

- Il primo approccio consiste nel misurare l'ARR nel modo più efficiente possibile nei pazienti già in trattamento che hanno un'indicazione allo screening per iperaldosteronismo senza modificare o interrompere la terapia antipertensiva al basale, semplicemente per facilitare l'esecuzione del test, i cui risultati dovranno comunque essere interpretati nel contesto dei farmaci specifici assunti dal paziente. Questo approccio ha il vantaggio di eludere le barriere allo screening senza che il paziente debba modificare la terapia, tenuto conto che molti di questi pazienti presentano una PA non controllata e un ulteriore deterioramento del controllo pressorio con la sospensione o la modifica della terapia potrebbe indurre un aumento del rischio di MCV. Tra gli svantaggi vi è l'interpretazione dei risultati del test, che deve essere effettuata in funzione dei farmaci specifici assunti dal paziente al momento della sua esecuzione³²⁶. Può essere necessario il parere di uno specialista dell'ipertensione o di un endocrinologo.
- Per stimare in maniera affidabile i livelli di renina e aldosterone (e quindi l'ARR) e per facilitare uno screening "incontaminato" dell'iperaldosteronismo, un secondo approccio consiste nell'interrompere eventualmente i farmaci che influiscono su queste variabili prima di eseguire il test (Tabella 12), come i beta-bloccanti, gli agenti ad azione centrale (es. clonidina e alfa-metildopa), gli inibitori del sistema renina-angiotensina (SRA) e i diuretici³²⁶. I calcio-antagonisti (CCB) a lunga durata d'azione, sia diidropiridinici che non, e gli alfabloccanti non interferiscono con l'ARR e possono essere utilizzati in sostituzione dei farmaci che condizionano la misurazione dell'ARR prima di eseguire il test. In caso di controindicazioni agli agenti che non interferiscono con l'ARR o qualora questi non consentano un adeguato controllo pressorio, possono essere utilizzati anche i farmaci simpaticolitici ad azione centrale, anche se a scapito di una percentuale leggermente superiore di risultati falsi positivi (per soppressione della renina). Inoltre, se per motivi di sicurezza non è possibile sospendere la somministrazione

di antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) (es. in caso di ipokaliemia severa o ipertensione severa nei pazienti con iperaldosteronismo severo), recenti evidenze indicano che questa classe di farmaci influisce solo marginalmente sull'accuratezza del test, in particolare in presenza di iperaldosteronismo primario florido³²⁷.

Anche la valutazione dell'introito di sodio (preferibilmente sodio urinario nelle 24 h o rapporto sodio/creatinina sul campione urinario del mattino) è importante per l'interpretazione dell'ARR, così come il periodo di ciclo mestruale nelle donne. I cut-off dell'ARR variano a seconda dell'unità di misura e del laboratorio locale. Per informazioni dettagliate, si rimanda alle ultime linee guida sulla gestione dell'iperaldosteronismo primario^{328,329}.

7.6.3. Ipertensione nefrovascolare

La RVH si riferisce ad una condizione caratterizzata da una riduzione della pressione di perfusione renale dovuta ad occlusione o stenosi dell'arteria renale, che comporta l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), di conseguenza, un aumento dei valori pressori. Le cause principali sono l'aterosclerosi e la displasia fibromuscolare (Figura 14 e Tabelle S1 e S2 del materiale supplementare online). L'aterosclerosi è la forma più comune di RVH, soprattutto negli adulti di età avanzata³¹⁸. La displasia fibromuscolare è una malattia vascolare sistemica non aterosclerotica che coinvolge le arterie muscolari di medio calibro. In caso di coinvolgimento delle arterie renali, la displasia fibromuscolare può indurre RVH (FMD-RVH), soprattutto nei bambini e nelle giovani donne³³⁰⁻³³².

Livelli di renina molto alti, anche se non hanno un'elevata sensibilità diagnostica, sono suggestivi di RVH. Il work-up della RVH (Tabella 13) si basa sui test di imaging, come l'eco-Doppler delle arterie renali, con valutazione bilaterale dell'indice di resistività renale, o l'angio-TC dell'addome o la risonanza magnetica (RM), secondo quanto raccomandato dalle attuali linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dell'arteriopatia periferica²⁷⁷, aggiornate nel 2024. Da sottolineare che i pazienti con ipertensione essenziale possono presentare stenosi dell'arteria renale, senza che ciò comporti ipertensione secondaria dovuta a RVH. Poiché la displasia fibromuscolare è una malattia sistemica, nei pazienti con FMD-RVH si raccomanda di eseguire un'angiografia-TC o un'angio-RM dalla testa alla pelvi^{277,332}.

7.6.4. Sindrome delle apnee ostruttive notturne

La sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) è frequente nei pazienti ipertesi, in particolare in quelli con ipertensione resistente nei quali alcuni studi hanno riportato manifestazioni di OSAS nel 60% dei casi³¹⁴. L'OSAS dovrebbe essere sospettata nei pazienti con ipertensione che presentano sintomi suggestivi (Tabella S2 del materiale supplementare online), in tutti i pazienti con ipertensione resistente e nei pazienti con un pattern "non-dipping" o "reverse-dipping" al monitoraggio pressorio delle 24h, soprattutto se affetti da obesità (Figura 15). L'uso di questionari validati può aiutare a identificare i pazienti ad alto rischio di OSAS³³³. La mancanza di sintomi suggestivi non esclude la presenza di OSAS. L'esecuzione della polisonnografia semplificata consente di confermare la diagnosi [indice di apnea-ipopnea (AHI) >5] e di quantificare la gravità dell'OSAS (lieve: AHI <15; moderata: AHI 15-30; grave: AHI >30)³³⁴.

Tabella 12. Farmaci e condizioni che influiscono sui livelli di aldosterone e renina e sul rapporto aldosterone/renina.

Fattore	Effetto sui livelli plasmatici di aldosterone	Effetto sui livelli di renina	Effetto sull'ARR
Stato del potassio sierico			
Ipokaliemia	↓	→↑	↓ (FN)
Carico di potassio	↑	→↓	
Restrizione sodica	↑	↑↑	↓ (FN)
Carico di sodio	↓	↓↓	↑ (FP)
Farmaci			
Antagonisti beta-adrenergici	↓	↓↓	↑ (FP)
Calcio-antagonisti (DHP)	→↓	→↑	→↓ (FN con DHP a breve durata d'azione)
ACE-inibitori	↓	↑↑	↓ (FN)
ARB	↓	↑↑	↓ (FN)
Diuretici risparmiatori di potassio		↑↑	↓ (FN)
Diuretici che causano perdita di potassio	→↑	↑↑	↓ (FN)
Alfa ₂ -agonisti (clonidina, metildopa)	↓	↓↓	↑ (FP)
NSAID	↓	↓↓	↑ (FP)
Steroidi	↓	→↓	↑ (FP)
Contraccettivi (drospirenone)	↑	↑	↑ (FP)

↑, aumento; ↓, riduzione; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARR, rapporto aldosterone/renina; DHP, diidropiridinici; FN, falso negativo; FP, falso positivo; NSAID, farmaci antinfiammatori non steroidei.

Tabella 13. Test opzionali da utilizzare per lo screening dell'ipertensione secondaria in presenza di segni, sintomi o anamnesi suggestivi.

Causa di ipertensione secondaria	Test di screening
Iperaldosteronismo primario	Rapporto aldosterone/renina Informazioni utili possono anche essere ottenute analizzando i precedenti valori di potassiemia (la presenza di ipokaliemia aumenta la probabilità di coesistente iperaldosteronismo primario)
Ipertensione nefrovascolare	Eco-Doppler renale Angio-TC dell'addome o RM
Feocromocitoma/paraganglioma	Metanefrine e normetanefrine urinarie delle 24 h e/o plasmatiche
Sindrome delle apnee ostruttive notturne	Polisonnografia notturna ambulatoriale
Nefropatia parenchimale	Concentrazioni plasmatiche di creatinina, sodio e potassio eGFR Stick urine per ematuria e proteinuria Rapporto albumina/creatinina Ecografia renale
Sindrome di Cushing	Escrezione urinaria nelle 24 h di cortisolo Test di soppressione con desametasone a basse dosi
Tireopatia (iper- o ipotiroidismo)	TSH
Iperparatiroidismo	Ormone paratiroideo Calcio e fosfato
Coartazione aortica	Ecocardiografia Angio-TC dell'aorta

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata; TSH, ormone tireotropo.

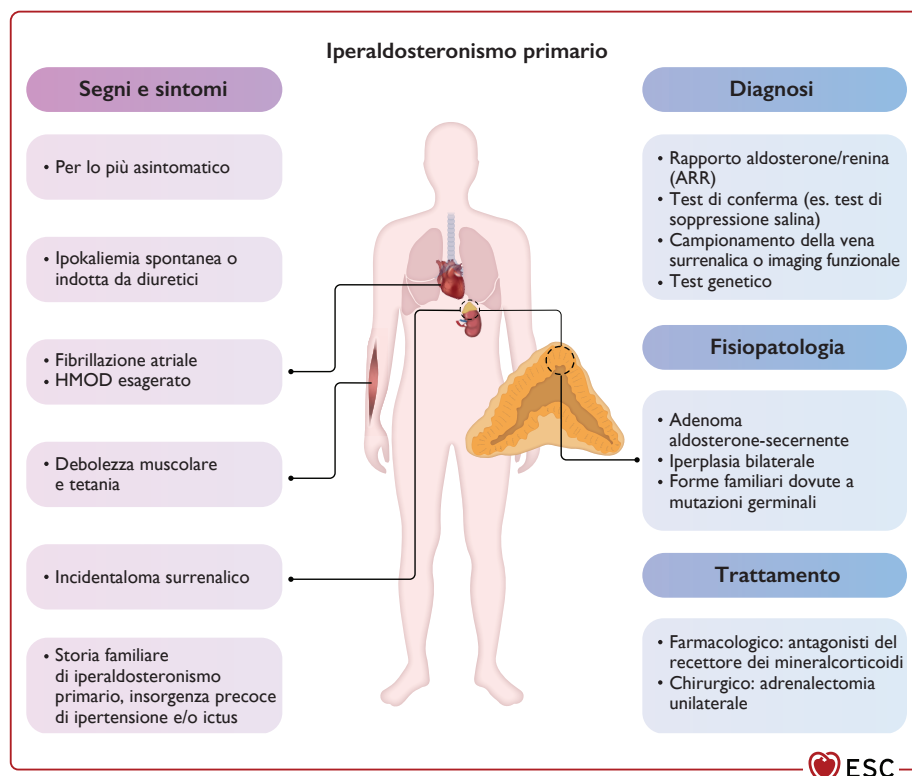


Figura 13. Schema dell'iperaldosteronismo primario come forma comune di ipertensione secondaria. HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione.

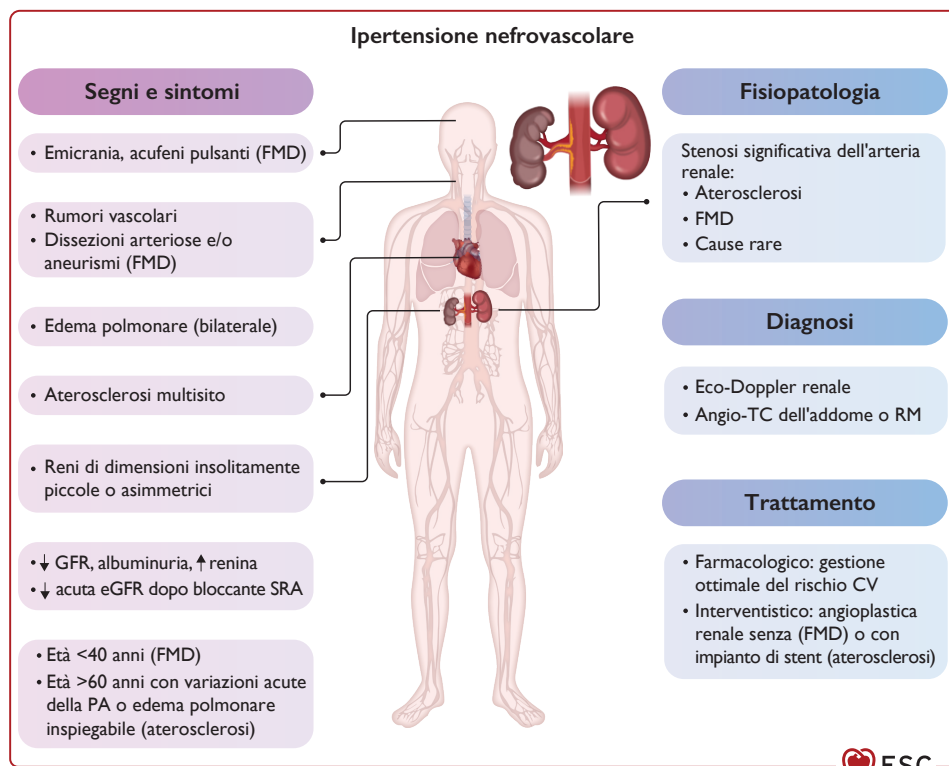


Figura 14. Schema della malattia nefrovascolare come forma comune di ipertensione secondaria.

CV, cardiovascolare; FMD, displasia fibromuscolare; (e)GFR, velocità di filtrazione glomerulare (stimata); PA, pressione arteriosa; RM, risonanza magnetica; SRA, sistema renina-angiotensina; TC, tomografia computerizzata.

7.6.5. Feocromocitoma/paraganglioma

I feocromocitomi/paragangliomi (PPGL) sono una rara forma di ipertensione secondaria caratterizzata da una presentazione clinica molto eterogenea^{335,336} e generalmente riscontrata in maniera incidentale³³⁷.

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening dell'ipertensione secondaria (Tabelle 19 e 20 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che i pazienti ipertesi che presentano segni, sintomi o anamnesi suggestivi di ipertensione secondaria siano sottoposti ad appropriato screening per ipertensione secondaria ^{312,314,315,323,339} .	I	B
Lo screening per iperaldosteronismo primario mediante determinazione delle concentrazioni plasmatiche di renina e aldosterone dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i soggetti con ipertensione accertata (PA $\geq 140/90$ mmHg) ^{313,316,323,339} .	IIa	B

PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Il sospetto di PPGL dovrebbe essere posto in presenza di segni e sintomi da eccesso di catecolamine o in caso di PPGL sindromico, nei pazienti con storia familiare di PPGL e nei portatori di una mutazione germinale a carico di uno dei geni che

causano lo sviluppo di PPGL³³⁸. Come test di screening per PPGL è da preferire la determinazione delle concentrazioni di normetanefrina e metanefrina in quanto secrete sistematicamente, a differenza della natura altamente variabile della secrezione di catecolamine (Tabella 13).

8. PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA ELEVATA E DELL'IPERTENSIONE

Il fine ultimo della prevenzione e del trattamento della PA elevata e dell'ipertensione consiste nel ridurre il rischio di MCV, migliorare la qualità di vita e prevenire la morte prematura. Oltre alla PA, è fondamentale intervenire in modo completo anche sugli altri fattori di rischio per MCV (es. fumo, glicemia, dislipidemia), come indicato in maniera dettagliata nelle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV nella pratica clinica¹⁷⁰. È importante sottolineare che la combinazione di questi fattori ha un effetto moltiplicativo (e non additivo) sul rischio di MCV³⁴⁰.

8.1. Strategie di prevenzione in età pediatrica e adolescenziale

Per informazioni dettagliate su questo argomento si rimanda al materiale supplementare online. I valori di PA possono aumentare a partire dall'infanzia fino all'età adulta^{341,342}. La nuova definizione di ipertensione in età infantile è riportata nel documento di consenso ESC del 2022³⁴³.

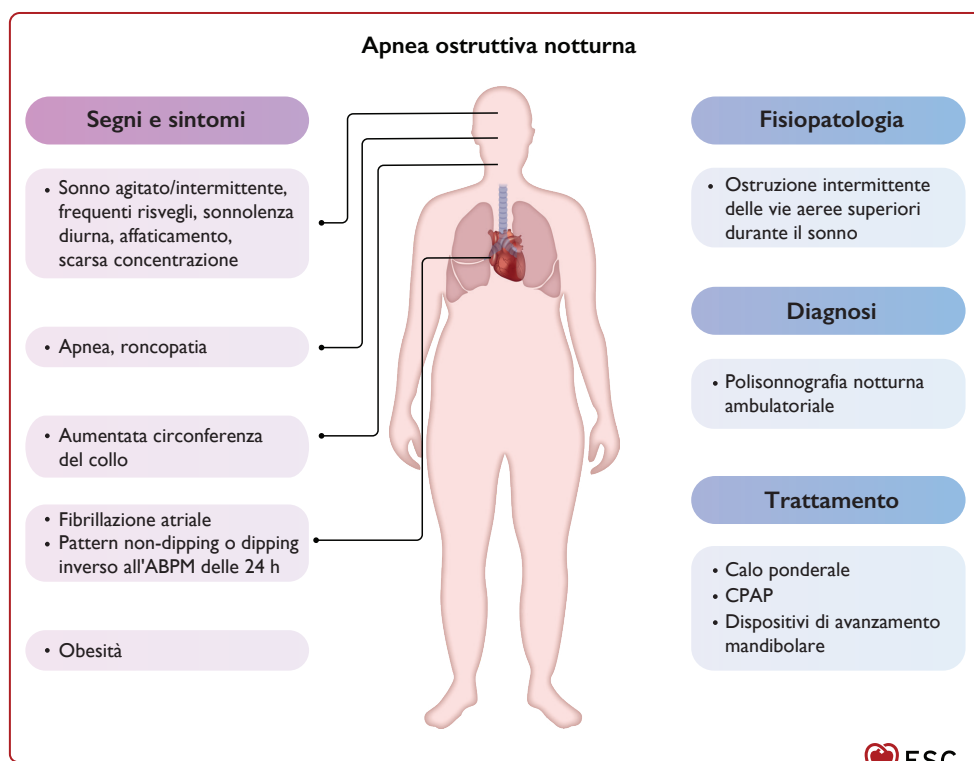


Figura 15. Schema dell'apnea ostruttiva notturna come forma comune di ipertensione secondaria. ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; CPAP, pressione positiva continua delle vie aeree.

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazione per lo screening dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti (Tabella 21 delle evidenze)

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Lo screening opportunistico con misurazione della PA clinica volto a monitorare l'andamento dei valori pressori nella tarda infanzia e nell'adolescenza, specie quando uno o entrambi i genitori siano ipertesi, dovrebbe essere preso in considerazione per predire meglio lo sviluppo di ipertensione in età adulta e il relativo rischio di MCV ³⁴⁴⁻³⁴⁶ .	Ila	B

MCV, malattia cardiovascolare; PA pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.2. Interventi non farmacologici

Uno stile di vita non salutare rappresenta uno dei principali fattori che determinano un innalzamento dei valori pressori e lo sviluppo di ipertensione nella popolazione adulta, con gravi conseguenze in termini di mortalità per tutte le cause e per cause CV. Per tale motivo, nelle raccomandazioni di queste linee guida è stata data speciale enfasi agli interventi sullo stile di vita volti a ridurre la PA (Figure 16 e 17), che si rispecchia nel nuovo approccio adottato per l'attribuzione delle classi di raccomandazione per gli interventi sullo stile di vita rispetto agli interventi medici (farmacologici o procedurali). In considerazione del fatto che i benefici derivanti dall'adozione di uno stile di vita sano si estendono ad una serie di outcome che vanno ben oltre il solo effetto antipertensivo³⁴⁷ fino a comprendere anche la salute fisica

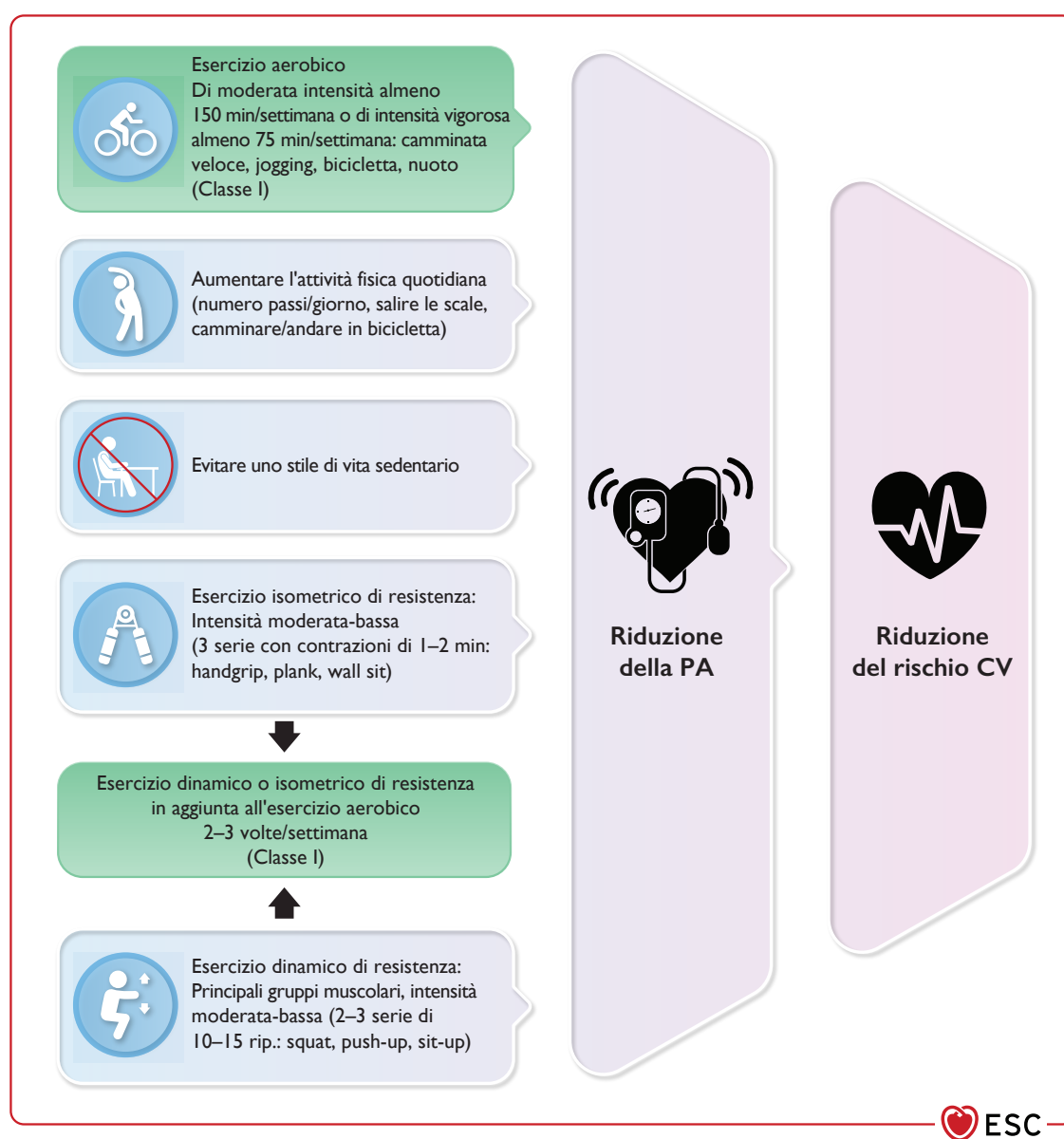


Figura 16. Attività fisica secondo diversi tipi di esercizio e riduzione della pressione arteriosa e del rischio globale di malattia cardiovascolare. L'esercizio aerobico (in verde) ha la priorità. CV, cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

e mentale, l'attribuzione di una raccomandazione di Classe I agli interventi sullo stile di vita non è stata subordinata all'esistenza di evidenze derivate da RCT che ne avessero documentato l'efficacia nel ridurre gli eventi CV per effetto di una riduzione della PA. Nel prendere questa decisione, la task force ha ritenuto anche che: (a) gli interventi sullo stile di vita hanno meno probabilità di essere oggetto di valutazione in studi di outcome (per le limitate opportunità di finanziamento o la mancanza di interesse da parte dell'industria) e (b) il rischio di effetti avversi e di tossicità correlati agli interventi sullo stile di vita è basso. Viceversa, l'attribuzione di una raccomandazione di Classe I (indipendentemente dal livello di evidenza) agli interventi medici mirati a conseguire una riduzione della PA è stata subordinata all'esistenza di evidenze che ne avessero dimostrato l'efficacia nel ridurre anche gli eventi CV.

8.2.1. Introito di sodio e potassio con l'alimentazione

8.2.1.1. Sodio

Una diminuzione dell'introito di sale (cloruro di sodio) nell'alimentazione nei soggetti con un'elevata assunzione di base determina una riduzione del rischio di eventi CV³⁴⁸. Ampi studi osservazionali hanno riportato un'associazione dose-risposta tra elevato introito di sodio nell'alimentazione ed eventi CV³⁴⁹⁻³⁵¹. Il potenziale impatto di una riduzione del sale sulla salute della popolazione è significativo, in particolare nei paesi in cui l'assunzione media è elevata. I dati aggregati di studi di follow-up a lungo termine che hanno valutato gli effetti di un minor introito di sale hanno dimostrato che una riduzione di 2.5 g/die si associa ad una riduzione degli eventi CV di circa il 20% a livello di popolazione³⁴⁹.

I benefici per la salute derivanti da un minor introito di sale sono probabilmente mediati, in larga misura, dagli effetti antipertensivi³⁵²⁻³⁵⁴. In una metanalisi dose-risposta è stata descritta una relazione pressoché lineare tra l'assunzione di 0.4-7.6 g/die di sodio e la riduzione della PA sistolica e diastolica, indipendentemente dai valori pressori in condizioni basali^{355,356}. Mediamente le donne sembrano essere più sensibili al sodio rispetto agli uomini³⁵⁷ e sembrerebbero trarre maggior beneficio in termini di outcome a parità di restrizione sodica³⁵⁸. Le evidenze derivate dai trial circa gli effetti favorevoli sui valori pressori conferiti da una restrizione sodica si estendono fino ad un introito giornaliero di sodio <1.5 g/die^{356,358-361}.

La task force riconosce che esistono dati osservazionali contrastanti circa la correlazione tra assunzione di sodio ed outcome CV e che alcuni studi non hanno evidenziato alcuna correlazione tra l'introito di sale e il rischio di MCV^{362,363}. Inoltre, esiste una potenziale curva J nella relazione tra assunzione di sodio ed eventi CV (in base alla quale alcune analisi indicano che una riduzione dell'introito di sodio a livelli molto bassi potrebbe essere persino nociva)^{363,364}. Nonostante le divergenti opinioni, la task force ha convenuto che, complessivamente, (a) i dati osservazionali sull'esistenza di una curva J sono spesso dovuti a causalità inversa o a fattori confondenti^{114,348,365,366}, (b) la relazione tra introito di sodio nell'alimentazione e il rischio di ictus è tipicamente lineare, senza alcuna curva J, (c) se la curva J fosse causale, l'effetto negativo dei livelli molto bassi di sodio sul rischio di MCV dovrebbe essere mediato da qualche meccanismo nocivo che supera il beneficio atteso mediato dalla riduzione della PA (il che è improbabile), e (d) la stima dell'as-

sunzione di sodio sulla base di un campione estemporaneo delle urine (comunemente effettuato negli studi che hanno riportato una curva J) potrebbe non essere valida rispetto ad altri metodi³⁶⁷. Ad esempio, la maggior parte (anche se non tutti)³⁶² degli studi che hanno misurato l'escrezione di sodio nelle urine delle 24 h (una misura surrogata dell'assunzione di sodio) non ha riportato una relazione a curva J con il rischio di MCV^{350,364}. Inoltre, l'evidenza causale tra riduzione delle MCV e restrizione sodica (utilizzando sostituti del sale arricchiti di potassio) documentata negli studi SsAS (Salt Substitute and Stroke Study) e DECIDE-Salt (Diet, ExerCise and cardiovascular hEalth-Salt) è molto solida^{348,368}, anche se in questi studi la restrizione sodica non era inferiore a 2 g/die.

Si raccomanda di limitare l'introito totale di sodio con l'alimentazione a circa ≤ 2 g/die (pari a circa 5 g o a un cucchiaino da tè di sale al giorno), tenendo conto dei sali aggiunti e del sale già contenuto negli alimenti. Anche se la fattibilità di questo target di sodio può sembrare discutibile, esistono sufficienti evidenze a supporto dei benefici derivanti da tale target nei pazienti con PA elevata o ipertensione, in particolare in termini di riduzione dei valori pressori. Quale sia l'apporto ottimale di sodio nella popolazione generale con PA non elevata è meno chiaro (anche se l'effetto di riduzione della PA con una restrizione di sale nei pazienti con PA non elevata sembra essere inferiore)^{353,354}. Un compromesso più facilmente perseguibile nella popolazione generale potrebbe essere quello di limitare l'introito di sodio a 2-4 g/die^{369,370}. Da sottolineare che gran parte dell'assunzione giornaliera di sodio avviene tramite il consumo di sodio contenuto nei cibi conservati.

8.2.1.2. Potassio

Un introito ottimale di potassio, ad esempio tramite un'alimentazione ricca di frutta e verdura, determina una riduzione dei valori pressori e può tradursi in un minor rischio di MCV^{348,364,368,371-373}. L'associazione tra introito di potassio, PA sistolica ed eventi CV sembrerebbe sesso-specifica, essendo più evidente nelle donne³⁷⁴. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda un introito di potassio nell'alimentazione di oltre 3.5 g/die (~ 90 mmol/die)³⁷⁵. Di contro deve essere evitata una supplementazione eccessiva di potassio³⁷⁴ e le linee guida sulla CKD raccomandano di limitarne l'introito nell'alimentazione a <2.4 g/die nei soggetti con CKD in stadio avanzato (vedi materiale supplementare online)³⁷⁶.

Un rapporto sodio/potassio urinario più basso (rapporto Na^+/K^+ ; un surrogato della riduzione dell'introito di sodio con l'alimentazione integrato da un aumento dell'introito di potassio) è risultato associato a una maggiore riduzione della PA sistolica e diastolica rispetto a un rapporto più alto^{348,377}.

Nei pazienti con ipertensione ed un elevato introito di sodio nell'alimentazione dovrebbe essere preso in considerazione un aumento dell'introito di potassio (oltre a una riduzione del sodio)^{348,350,378}. Nei pazienti con un introito di sodio persistentemente elevato (>5 g/die) che non presentano CKD moderata o in stadio avanzato, in particolare nelle donne, può essere preso in considerazione di aumentare l'introito di potassio di 0.5-1.0 g/die per conseguire un rapporto Na^+/K^+ favorevole di 1.5-2.0 e ridurre il rischio di MCV. La supplementazione di potassio può essere ottenuta sostituendo il sodio con sali arricchiti di potassio (75%

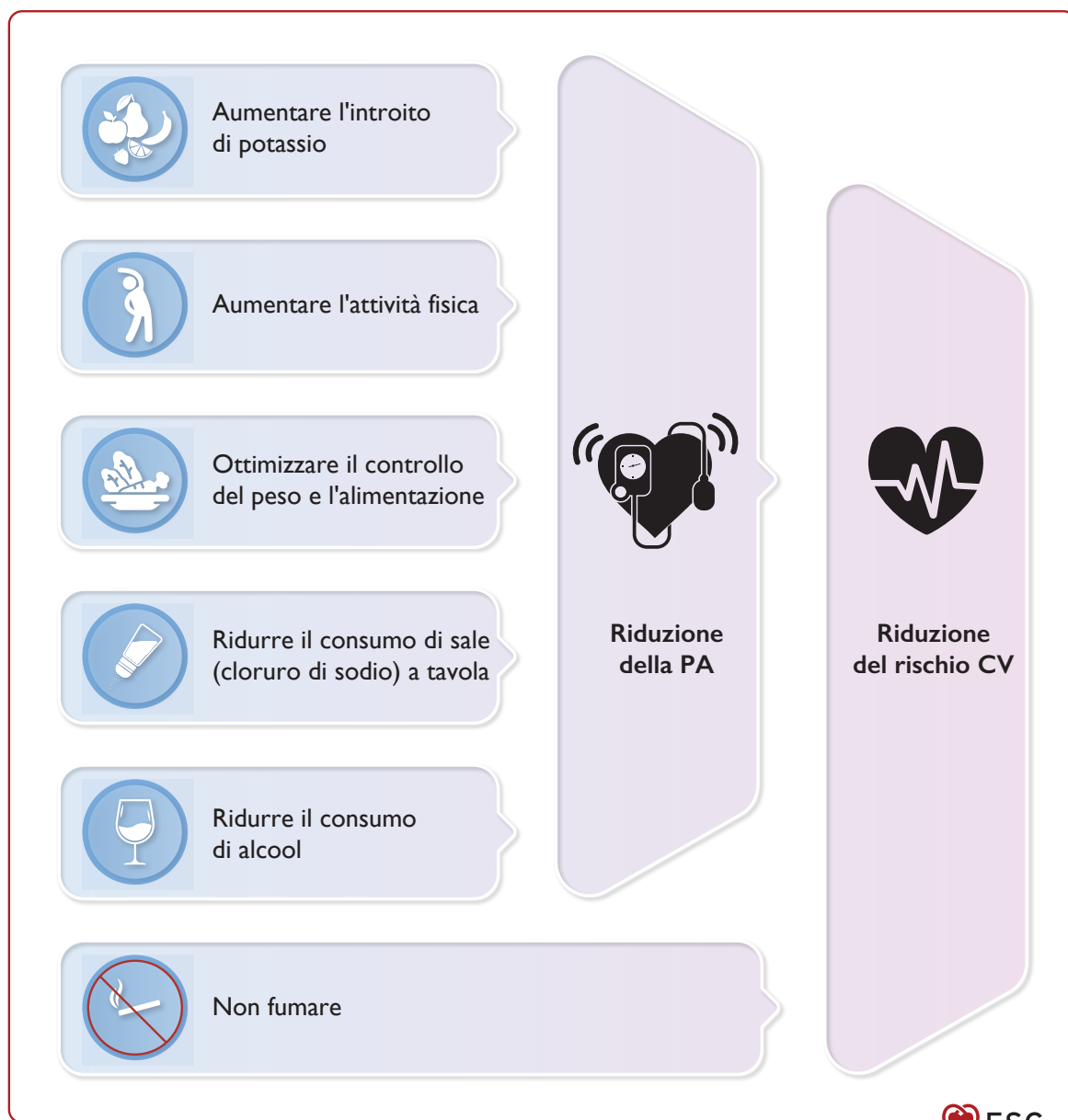


Figura 17. Effetti dei principali fattori dello stile di vita sulla riduzione della pressione arteriosa e del rischio cardiovascolare. CV, cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

La cessazione del fumo riduce il rischio CV globale ma non la PA (freccia lunga). Un minor apporto di sodio si associa ad una riduzione della PA e (nei soggetti con elevato consumo al basale) ad una riduzione del rischio CV. Un aumento dell'introito di potassio e dell'attività fisica, così come un controllo ottimale del peso corporeo, si associano ad una riduzione della PA e del rischio CV globale (freccia corta).

di cloruro di sodio e 25% di cloruro di potassio)^{368,379,380} o aumentando l'introito di potassio nell'alimentazione [es. una banana (media) da 125 g contiene circa 450 mg di potassio, oppure spinaci lessati senza sale (840 mg/tazza) o polpa di avocado (710 mg/tazza)]. Nei pazienti con CKD e/o che assumono farmaci risparmiatori di potassio, come alcuni diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) o spironolattone, devono essere monitorati i livelli sierici di potassio (seguendo le raccomandazioni sulla flebotomia per evitare risultati spurii di elevati livelli di potassio).

8.2.2. Attività fisica ed esercizio

In una revisione sistematica e in alcune metanalisi, l'esercizio aerobico (di resistenza) è stato indicato quale terapia di prima scelta per conseguire una riduzione dei valori pressori nei pazienti con PA elevata o ipertensione rispetto a forme alternative di esercizio, come l'allenamento di resistenza dinamico o isometrico³⁸¹. Nei pazienti ipertesi, la pratica regolare di esercizio aerobico determina una riduzione sostanziale della PA sistolica di 7-8 mmHg e della PA diastolica di 4-5 mmHg^{381,382}. Nei pazienti ipertesi non caucasici, l'allenamento di resistenza dinamico induce una riduzione dei valori pressori paragonabile a

quella riscontrabile con l'esercizio aerobico³⁸³. Anche l'allenamento di resistenza isometrico induce una riduzione della PA clinicamente rilevante nei pazienti ipertesi, ma i risultati non sono sempre univoci e sono necessari ulteriori dati derivati da studi di intervento di elevata qualità (vedi materiale supplementare online)^{381,384,385}. Per quanto riguarda la modalità e l'intensità dell'esercizio aerobico, l'allenamento intervallato ad alta intensità determina una riduzione dei valori pressori paragonabile a quella ottenibile con l'esercizio continuo moderato, ma a fronte di un maggiore miglioramento della forma fisica³⁸⁶.

Nei pazienti con ipertensione nota, l'attività fisica si associa ad una riduzione del rischio di mortalità per MCV rispetto ai pazienti ipertesi sedentari³⁸⁷.

Un'eccessiva risposta pressoria all'esercizio fisico può avere un valore diagnostico nello stimare il rischio di ipertensione e MCV e, in una metanalisi, è risultata associata ad un maggior rischio di ipertensione mascherata³⁸⁸. Anche il rischio di malattia coronarica è più elevato a fronte di un innalzamento dei valori di PA sistolica durante esercizio, indipendentemente dalla PA sistolica a riposo³⁸⁹.

La precedente raccomandazione di praticare almeno 150 min/settimana di esercizio aerobico di intensità moderata (≥ 30 min, 5-7 giorni/settimana) è da ritenersi tuttora valida^{1,390}. In alternativa, possono essere eseguiti 75 min/settimana di esercizio di intensità vigorosa per 3 giorni, ottenendo ulteriori benefici se si raggiungono 300 min/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata o 150 min/settimana di attività fisica aerobica di intensità vigorosa^{390,391}. L'esercizio aerobico acuto induce una riduzione a breve termine della PA ambulatoria post-esercizio correlata all'intensità, pertanto i pazienti con PA elevata o ipertensione possono trarre dei benefici dalla pratica quotidiana di esercizio fisico migliorando il profilo pressorio delle 24h ed evitando picchi pressori nei giorni di sedentarietà³⁹². L'esercizio aerobico dovrebbe essere integrato da un allenamento di resistenza a bassa o moderata intensità (2-3 volte alla settimana), ad esempio un allenamento di resistenza dinamico, iniziando con 2-3 serie di 10-15 ripetizioni al 40-60% del massimale stimato³⁹³, o un allenamento di resistenza isometrico con 3 serie di contrazioni di 1-2 min, come handgrip, plank o wall sit (Figura 16)^{381,394}.

Nei pazienti con ipertensione non controllata a riposo, l'esercizio ad alta intensità deve essere praticato con cautela, considerando controindicazioni relative la presenza a riposo di una PA sistolica >200 mmHg e di una PA diastolica >110 mmHg³⁹⁵. Nel prescrivere l'esercizio fisico occorre tenere in considerazione l'età, il sesso, il genere³⁹⁶, l'etnia, le comorbidità e le preferenze individuali. Informazioni dettagliate sulla prescrizione dell'esercizio fisico in termini di frequenza, intensità, tempo (durata), tipo e progressione sono disponibili nelle linee guida ESC 2020 sulla cardiologia dello sport e l'esercizio fisico nei pazienti con MCV³⁹⁰, che riportano anche le raccomandazioni per lo screening pre-partecipazione e per il test da sforzo cardiopolmonare³⁹⁰.

8.2.3. Calo ponderale e alimentazione

L'obesità viscerale è comune e si associa ad ipertensione incidente^{397,398}. Una riduzione media di peso corporeo di 5 kg è risultata associata ad una riduzione media della PA sistolica e diastolica rispettivamente di 4.4 e 3.6 mmHg³⁹⁹. I dati dimostrano che, a partire da un indice di massa corporea (BMI) di 40 kg/m², un calo ponderale mediano del 13% si associa ad una riduzione del rischio di ipertensione del 22%^{400,401}. Il

mantenimento di una perdita di peso anche moderata, pari al 5-10% del peso corporeo iniziale, può non solo ridurre i valori pressori, ma può anche migliorare il metabolismo glucidico e lipidico e verosimilmente ridurre il rischio di mortalità prematura per tutte le cause⁴⁰²⁻⁴⁰⁴. Tuttavia, nei pazienti ipertesi è difficile ottenere effetti a lungo termine mediante un calo ponderale e l'entità di tali effetti è tuttora poco chiara^{405,406}. La stabilizzazione del peso durante la mezza età sembrerebbe un target importante e conseguibile per prevenire l'aumento della PA correlato all'obesità in età più avanzata⁴⁰⁷.

Le diete basate sull'evidenza, come la dieta mediterranea e la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), sono interventi consolidati per ridurre i valori pressori e il rischio di MCV nei pazienti ipertesi^{408,409}. Ulteriori informazioni sui modelli alimentari salutari sono disponibili nelle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV nella pratica clinica e nel materiale supplementare online¹⁷⁰.

La dieta DASH, quando combinata con gli interventi per il calo ponderale e l'esercizio fisico⁴¹⁰ e con un limitato introito di sodio⁴¹¹, ha un effetto additivo sulla riduzione dei valori pressori⁴¹². Il trattamento farmacologico dell'obesità con orlistat è risultato associato ad una lieve riduzione della PA sistolica pari a 2.6 mmHg⁴¹³. Tra i farmaci che agiscono sul peso corporeo, gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sembrerebbero esercitare i maggiori effetti anti-ipertensivi⁴¹⁴⁻⁴¹⁶. Ad esempio, nello studio STEP-1 (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity), il trattamento con semaglutide, un analogo del GLP-1, ha determinato un calo ponderale medio del 12.4% e una riduzione della PA sistolica di 5.1 mmHg⁴¹⁵.

8.2.4. Alcool, caffè e bevande analcoliche

In una revisione Cochrane del 2020, gli effetti a breve termine dell'alcool sulla PA sono risultati dose-dipendenti; l'assunzione di basse dosi di alcool (<14 g) non ha avuto alcun effetto sulla PA nelle prime 6h, l'assunzione di dosi medie di alcool (14-28 g) ha determinato una riduzione sia della PA sistolica che della PA diastolica, mentre il consumo di alte dosi di alcool (>30 g) ha dapprima comportato una riduzione della PA nelle prime 12h e successivamente dalle 13h in poi ha determinato un aumento della PA sistolica di 3.7 mmHg e della PA diastolica di 2.4 mmHg⁴¹⁷. Gli studi inclusi in questa revisione Cochrane avevano arruolato un numero limitato di donne. A lungo termine, in entrambi i sessi non è stato evidenziato un effetto protettivo del consumo cronico di alcool sull'ipertensione, ma al contrario anche un consumo di bassi livelli di alcool (10 g/die) è risultato associato ad un aumento del rischio cronico di ipertensione del 14% negli uomini, ma non nelle donne⁴¹⁸. Secondo quanto raccomandato dalle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV nella pratica clinica, sia gli uomini che le donne non devono superare il limite massimo di consumo di bevande alcoliche di 100 g di alcool puro alla settimana. La definizione del numero di bevande consentite dipende dalla quantità di alcool contenuta in ciascuna di esse, i cui standard variano da paese a paese ma generalmente contengono 8-14 g di alcool¹⁷⁰. I dati emergenti indicano che sembrerebbe più salutare evitare possibilmente qualsiasi bevanda alcolica⁴¹⁹.

L'assunzione di caffè non si associa ad un rischio più elevato di ipertensione nella popolazione generale; anzi, un maggior consumo di caffè può associarsi ad un minor rischio di ipertensione incidente⁴²⁰. Non esistono dati conclusivi sull'associazione tra consumo di tè e MCV, ma alcuni studi mec-

canicistici hanno indicato dei benefici in termini di riduzione dei valori pressori⁴²¹. Viceversa, le bevande energetiche che contengono elevate concentrazioni di alcuni ingredienti come la taurina e la caffeina inducono un innalzamento dei valori pressori e possono portare all'insorgenza di complicanze cardiovascolari acute o croniche nei giovani adulti⁴²²⁻⁴²⁴.

Il consumo di due o più porzioni al giorno di bevande analcoliche zuccherate è risultato associato ad un aumento del rischio di malattia coronarica del 35% nelle donne del Nurses' Health Study⁴²⁵. Nella coorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), il consumo sia di bevande analcoliche zuccherate che di quelle dolcificate artificialmente è risultato associato ad una mortalità per tutte le cause più elevata⁴²⁶. Nei bambini e negli adolescenti, l'assunzione di bevande zuccherate ha determinato un aumento della PA sistolica e del rischio di ipertensione⁴²⁷. Si raccomanda di limitare il consumo di zuccheri liberi, in particolare di bevande zuccherate, ad un massimo del 10% dell'apporto energetico.

8.2.5. Fumo

Smettere di fumare è sicuramente la misura più efficace per prevenire gli eventi CV maggiori a livello individuale, probabilmente quale conseguenza del miglioramento della salute vascolare⁴²⁸⁻⁴³¹. I benefici stimati per la salute sono ancora più consistenti se si considera la morbilità e la mortalità per tutte le cause, come ad esempio la cessazione del fumo per la prevenzione del cancro.

Gli effetti delle sigarette elettroniche sulla PA sono tuttora poco chiari e ad oggi non esistono dati affidabili sugli outcome, anche se sempre più numerose evidenze indicano che le sigarette elettroniche possono indurre un aumento dei valori pressori (vedi materiale supplementare online)^{432,433}.

Nei soggetti adulti, il fumo influisce sulla PA ambulatoria aumentando i valori diurni di PA⁴³⁴ ma gli effetti cronici del fumo sulla PA clinica sembrano essere modesti⁴³⁵. I consigli per smettere di fumare si rivelano utili, ma gli interventi più intensivi hanno un effetto superiore^{436,437}. Come indicato nelle precedenti linee guida ESC, la cessazione del fumo è raccomandata non solo per ridurre il rischio di MCV ma anche per migliorare la salute extra-CV^{1,170}.

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento non farmacologico della pressione arteriosa e per la riduzione del rischio cardiovascolare (Tabelle 22-26 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti gli adulti con PA elevata e ipertensione si raccomanda di limitare possibilmente l'introito di sodio a circa 2 g/die [pari a circa 5 g/die di sale (cloruro di sodio) o circa un cucchiaino da tè o meno] ^{353,354} .	I	A
Per ridurre la PA e il rischio di MCV si raccomanda di praticare almeno 150 min/settimana (≥ 30 min, 5-7 giorni/settimana) di esercizio fisico aerobico di moderata intensità o, in alternativa, 75 min per 3 giorni/settimana di esercizio fisico aerobico di intensità vigorosa, da integrare con un allenamento di resistenza dinamico o isometrico di moderata o bassa intensità (2-3 volte/settimana) ^{1,381,390-393} .	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per ridurre la PA e il rischio di MCV si raccomanda di mirare a valori ideali e stabili di BMI (20-25 kg/m ²) e di circonferenza vita (<94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne) ³⁹⁹⁻⁴⁰¹ .	I	A
Per favorire una riduzione della PA e del rischio di MCV si raccomanda di seguire un'alimentazione sana ed equilibrata, come la dieta mediterranea o la dieta DASH ^{412,438,439} .	I	A
A tutti i soggetti di entrambi i sessi si raccomanda di mantenere il consumo di bevande alcoliche al di sotto del limite massimo di circa 100 g di alcool puro alla settimana. Come ciò si traduca in numero di bevande consentite dipende dalla quantità di alcool contenuta in ciascuna di esse (i cui standard variano da paese a paese), ma la maggior parte delle bevande contiene 8-14 g di alcool. Si raccomanda di astenersi dal consumo di alcool per conseguire il miglior outcome in termini di salute ^{170,419,440,441} .	I	B
Si raccomanda di limitare il consumo di zuccheri liberi, in particolare di bevande zuccherate, a un massimo del 10% dell'apporto energetico. Si raccomanda inoltre di scoraggiare il consumo di bevande zuccherate, come bibite analcoliche e succhi di frutta, a partire dalla giovane età ⁴²⁵⁻⁴²⁷ .	I	B
Si raccomanda di smettere di fumare, iniziare una terapia di supporto e partecipare a programmi di cessazione del fumo, in quanto l'uso di tabacco si associa in maniera forte e indipendente al rischio di MCV, di eventi CV e di mortalità per tutte le cause ^{428,429,431,437} .	I	A
Nei pazienti ipertesi senza CKD moderata o di stadio avanzato che assumono elevate quantità di sodio al giorno dovrebbe essere preso in considerazione di aumentare l'introito di potassio di 0.5-1.0 g/die – ad esempio mediante la sostituzione del sodio con sale arricchito di potassio (composto per il 75% da cloruro di sodio e per il 25% da cloruro di potassio) o mediante diete ricche di frutta e verdura ^{348,368,373,374,442} .	IIa	A
Nei pazienti con CKD o che assumono farmaci risparmiatori di potassio, come alcuni diuretici, ACE-inibitori, ARB o spironolattone, dovrebbe essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di potassio nel caso di un aumento della quantità di potassio assunta con la dieta.	IIa	C

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; BMI, indice di massa corporea; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.3. Interventi farmacologici

8.3.1. Strategie di trattamento per ridurre il rischio di outcome cardiovascolare avverso

L'obiettivo principale della riduzione dei valori pressori è quello di prevenire gli outcome CV avversi. La riduzione del rischio relativo ottenibile con una determinata riduzione della PA è ampiamente indipendente dai valori pressori pre-trattamento¹¹⁶. In tutti i soggetti adulti esiste una chiara relazione tra l'intensità di riduzione dei valori pressori e la riduzione relativa e assoluta del rischio di eventi CV, indipendentemente dall'età (almeno fino a 85 anni), dal sesso e dalla presenza di pregressa MCV, diabete o FA^{116,131,443-445}. A fronte di tale forte evidenza a favore del paradigma secondo il quale i valori di PA "più bassi sono, meglio è, ma entro limiti ragionevoli", sono necessarie direttive decisionali per selezionare i pazienti che hanno maggiori probabilità di trarre beneficio dal trattamento¹⁷². In questa sezione viene fornita una sintesi delle evidenze relative al trattamento farmacologico antipertensivo, nonché delle strategie per il loro utilizzo nella prevenzione delle MCV.

8.3.2. Classi di farmaci con evidenze sugli outcome clinici nella popolazione target

Le principali classi di farmaci con solide evidenze a supporto di un minor rischio di eventi CV mediato da una riduzione dei valori pressori sono gli ACE-inibitori, gli ARB, i CCB diidropiridinici, i diuretici (tiazidici e simil-tiazidici come l'idroclorotiazide, il clortalidone e l'indapamide) e i beta-bloccanti (Tabelle S7 e S8 del materiale supplementare online)^{122,446,447}. I primi quattro sono raccomandati come opzioni di prima scelta quando deve essere instaurato il trattamento antipertensivo nella popolazione generale. I beta-bloccanti possono essere aggiunti preferenzialmente in particolari circostanze, ad esempio in presenza di angina o scompenso cardiaco, nel post-infarto o per il controllo della frequenza cardiaca, situazioni in cui rappresentano il fondamento della terapia^{122,448,449}. In questi contesti sono da privilegiare i beta-bloccanti di seconda generazione (cardioselettivi) e soprattutto quelli di terza generazione (vasodilatatori)⁴⁵⁰. Tuttavia, i beta-bloccanti sono meno efficaci degli ACE-inibitori, degli ARB, dei CCB o dei diuretici nella prevenzione dell'ictus e sono stati registrati tassi di interruzione più elevati a causa degli effetti collaterali^{451,452}. I beta-bloccanti e i diuretici, soprattutto se somministrati in combinazione, si associano ad un aumentato rischio di diabete di nuova insorgenza nei pazienti predisposti^{453,454}. Anche gli effetti dei bloccanti del SRA e dei CCB sulla prevenzione della progressione dell'HMOD sembrano essere superiori a quelli dei beta-bloccanti⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁸. Inoltre, nei pazienti con ipertensione sistolica isolata o, più in generale, con rigidità arteriosa dovrebbero essere evitati i beta-bloccanti in quanto determinano un aumento della gittata sistolica (in conseguenza di una ridotta frequenza cardiaca)²¹⁸.

Qualora nonostante la terapia e l'aderenza ottimali con le classi di farmaci sopra menzionate non sia possibile conseguire i target pressori, possono essere utilizzate altre classi di farmaci per il trattamento dell'ipertensione, come l'MRA spironolattone che sembra essere il più efficace nel ridurre ulteriormente i valori pressori nei pazienti con ipertensione resistente; tuttavia, sono necessarie maggiori evidenze sugli effetti di riduzione del rischio di MCV con gli MRA in tutte le popolazioni di soggetti ipertesi, in particolare in quelli senza ipertensione resistente⁴⁵⁹. Nello specifico, mentre esistono evidenze cliniche sull'efficacia degli MRA nel prevenire gli even-

ti CV in pazienti con scompenso cardiaco, mancano studi di outcome dedicati nei pazienti con ipertensione primaria non affetti da scompenso cardiaco. Dato che in queste linee guida l'attribuzione di una raccomandazione di Classe I è stata subordinata all'esistenza di evidenze che documentassero un beneficio di un determinato farmaco o intervento antipertensivo in termini di outcome CV, e poiché non sono stati condotti studi di outcome con MRA in popolazioni di pazienti con ipertensione primaria, all'impiego degli MRA è stata assegnata una raccomandazione di Classe IIa (vedi sotto). Nelle linee guida ESC/ESH 2018 sulla gestione dell'ipertensione arteriosa era stata attribuita una raccomandazione di Classe I all'impiego dello spironolattone, ma per coerenza con la decisione che vi fossero evidenze di efficacia sugli outcome CV nei pazienti con ipertensione, la task force ha deciso di assegnare in queste linee guida 2024 una raccomandazione di Classe IIa alla terapia con spironolattone. È importante sottolineare che una raccomandazione di Classe IIa (vale a dire "dovrebbe essere preso in considerazione") rappresenta un assenso all'utilizzo degli MRA per il trattamento dell'ipertensione resistente, pur riconoscendo una certa incertezza sui benefici in termini di outcome. Si incoraggia la conduzione futura di studi di outcome con MRA nei pazienti con ipertensione, che valutino magari anche il finerenone⁴⁶⁰⁻⁴⁶².

Meno convincenti sono le evidenze sugli outcome clinici derivate da studi condotti con altre classi di farmaci antipertensivi, come gli alfa-bloccanti, l'idralazina, il minoxidil, altri diuretici risparmiatori di potassio e gli agenti ad azione centrale. Questi trattamenti devono essere utilizzati con cautela a causa del rischio di effetti sfavorevoli, anche se possono rappresentare un'opzione additiva quando i precedenti tentativi terapeutici si siano rivelati insufficienti nel conseguire una riduzione dei valori pressori. Da sottolineare che nello studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack), il braccio dei pazienti in trattamento con alfa-bloccanti è stato interrotto precocemente per futilità data l'assenza di benefici in termini di outcome CV⁴⁶³.

8.3.3. Nuove terapie dalle proprietà antipertensive in attesa di evidenze a supporto da trial di outcome cardiovascolare prima di essere raccomandate dalle linee guida per l'impiego routinario nell'ipertensione

Alcune altre classi di farmaci che trovano indicazione nei pazienti con scompenso cardiaco sono risultate avere anche proprietà antipertensive. Ad esempio, l'inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNi) sacubitril/valsartan, inizialmente sviluppato per l'ipertensione⁴⁶⁴, determina una riduzione della mortalità e della morbidità CV nei pazienti con scompenso cardiaco, un effetto che sembrerebbe in parte mediato da una maggiore riduzione dei valori pressori rispetto al solo enalapril^{465,466}. In un'analisi *post-hoc* per sottogruppi, sacubitril/valsartan è risultato efficace nel ridurre la PA in soggetti adulti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata e ipertensione resistente⁴⁶⁷. Nel contesto di studi di ricerca, sacubitril/valsartan è stato utilizzato a dosi più elevate (200 o 400 mg/die) per il trattamento dell'ipertensione^{464,466,468,469}.

Gli inibitori di SGLT2 hanno mostrato effetti favorevoli sugli eventi CV e sull'emodinamica renale in pazienti con e senza diabete di tipo 2 e in studi sullo scompenso cardiaco⁴⁷⁰, determinando una riduzione dei valori pressori seppur di modesta entità⁴⁷¹. Studi di piccole dimensioni condotti in sog-

getti adulti ipertesi hanno confermato il potenziale di questa classe di farmaci nel ridurre la PA^{472,473}.

Altri nuovi farmaci per i quali sono disponibili dati preliminari nella gestione dell'ipertensione comprendono gli agonisti del GLP-1 e i nuovi MRA non steroidei, come il finerenone^{415,460,461}. Inoltre, in studi di fase 2 i nuovi inibitori dell'aldosterone-sintetasi (baxdrostat e lorundrostat) sono risultati efficaci nel ridurre significativamente i valori di PA in pazienti con ipertensione non controllata^{474,475}.

In uno studio di fase 3 anche apocritentan, un duplice antagonista dei recettori dell'endotelina A e B, è risultato superiore al placebo nel ridurre la PA clinica e delle 24 h a 4 settimane in pazienti con ipertensione resistente⁴⁷⁶. Zilebesiran, un agente di interferenza dell'RNA somministrato per via sottocutanea in corso di valutazione, inibisce la sintesi epatica di angiotensinogeno e una singola dose ha determinato una riduzione della PA delle 24 h per un periodo di circa 6 mesi⁴⁷⁷.

8.3.4. Combinazioni di farmaci e strategie di titolazione

Molti pazienti necessitano di più farmaci per il trattamento dell'ipertensione. La combinazione di farmaci appartenenti a classi diverse ha un effetto additivo o sinergico e determina una riduzione dei valori pressori più consistente rispetto all'incremento del dosaggio di un solo farmaco⁴⁷⁸⁻⁴⁸³. La maggiore efficacia della terapia di combinazione nel ridurre la PA è mediata, almeno in parte, dal fatto che verosimilmente i suoi effetti coinvolgono plurime vie fisiopatologiche che contribuiscono ad alterare i valori pressori⁴⁸⁴. Un ulteriore vantaggio della terapia di combinazione è che ciascun farmaco antipertensivo può essere utilizzato a dosi più basse, il che potrebbe ridurre gli effetti collaterali e migliorare l'aderenza e la persistenza⁴⁸⁵, anche se le evidenze a supporto di tale ipotesi sono state oggetto di discussione⁴⁸⁶.

In prima istanza, pertanto, nei soggetti ipertesi è raccomandata la terapia di combinazione a basse dosi, in ragione dei potenziali vantaggi in termini di minori effetti collaterali e di un più rapido controllo pressorio, aspetti entrambi importanti ai fini dell'aderenza a lungo termine⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹. Se si decide di utilizzare una terapia antipertensiva combinata sono da preferire le combinazioni in compressa singola. Nei soggetti con PA elevata che hanno un'indicazione al trattamento antipertensivo, si raccomanda in prima istanza la monoterapia.

Un elemento da tenere presente, tuttavia, nella terapia di combinazione per l'ipertensione è che a livello individuale la risposta alle singole classi di farmaci antipertensivi è eterogenea (vale a dire che alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da un trattamento più personalizzato rispetto alle combinazioni di routine)⁴⁹⁰. Questo aspetto ha rilevanza anche in relazione alla razza/etnia (vedi Sezione 9). Un'altra questione da considerare riguarda il fatto che le evidenze a sostegno di un miglior outcome CV con la terapia antipertensiva di combinazione si basano sui risultati di studi osservazionali⁴⁹¹⁻⁴⁹³. Non esistono dati di outcome derivati da studi prospettici che abbiano documentato la superiorità della terapia di combinazione iniziale (sia in compressa singola che in compresse separate) rispetto alla monoterapia iniziale nel trattamento isolato dell'ipertensione⁴⁸⁶. Pertanto, in queste linee guida è stata attribuita una raccomandazione di Classe IIa alla terapia combinata iniziale (in compressa singola o in compresse separate). Tuttavia, in considerazione dell'insieme delle evidenze derivate da studi osservazionali a supporto di un beneficio sull'outcome, dei dati degli studi randomizzati che

documentano un miglior controllo pressorio e una maggiore aderenza e, ancor più importante, anche un effetto favorevole sull'outcome CV della polipillola (una forma di combinazione in compressa singola)⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁶, è stato deciso di assegnare una raccomandazione di Classe I alla terapia di combinazione iniziale nei soggetti adulti con ipertensione accertata, in linea con le raccomandazioni ESC/ESH 2018.

Le quattro principali classi di farmaci (ACE-inibitori, ARB, CCB diidropiridinici e diuretici tiazidici o simil-tiazidici) sono raccomandate come farmaci antipertensivi di prima scelta, da soli o in associazione^{122,447,484,497}, ad eccezione della combinazione di due bloccanti del SRA che non è raccomandata⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰. Nella maggior parte dei pazienti ipertesi è raccomandata una combinazione in compressa singola, inizialmente con due di queste principali classi farmacologiche e a basso dosaggio^{489,501,502}. Per i dosaggi dei farmaci antipertensivi si rimanda alle Tabelle S7 e S8 del materiale supplementare online.

Quando la PA non sia ancora controllata nonostante una terapia di combinazione con tre farmaci alle dosi massime tollerate (un bloccante del SRA, un CCB e un diuretico), e dopo aver valutato l'aderenza, il paziente dovrà essere considerato affetto da ipertensione resistente e indirizzato ad un centro esperto per un work-up appropriato (vedi Sezione 7.5). Allo stesso tempo, dovrà essere presa in considerazione l'aggiunta di spironolattone⁴⁵⁹ o, in caso di intolleranza, l'eplerenone o altri MRA, o i beta-bloccanti (se non già indicati). L'eplerenone può richiedere un dosaggio più elevato (50-200 mg) per un'efficace riduzione della PA. In una metanalisi, l'eplerenone alla dose 25 mg non ha determinato alcuna riduzione dei valori pressori⁵⁰. Tenuto conto che l'eplerenone ha una durata d'azione più breve rispetto allo spironolattone, per il trattamento dell'ipertensione potrebbe essere necessaria una duplice somministrazione giornaliera. Un'alternativa all'MRA come trattamento di quarta scelta per la riduzione dei valori pressori consiste nell'impiego di beta-bloccanti, preferibilmente con effetto vasodilatatore (come labetalolo, carvedilolo o nebivololo)⁵⁰⁴, nei soggetti che non ne abbiano già un'indicazione assoluta per altri motivi. Tuttavia è da sottolineare che gli effetti antipertensivi dei beta-bloccanti sembrano essere meno potenti rispetto allo spironolattone nel caso di ipertensione resistente⁴⁵⁹.

L'idralazina, altri diuretici risparmiatori di potassio (amiloride e triamterene), i farmaci antipertensivi ad azione centrale o gli alfa-bloccanti possono essere presi in considerazione solo successivamente. In ragione dei numerosi effetti collaterali, il minoxidil dovrebbe essere preso in considerazione solo quando tutti gli altri agenti farmacologici si siano dimostrati inefficaci nel trattamento dell'ipertensione resistente⁵⁰⁵.

Come riportato in precedenza, la polipillola, cioè una combinazione fissa di uno o più farmaci antipertensivi con la terapia ipolipemizzante e, se indicata, con l'aspirina, è efficace nella prevenzione più in generale delle MCV^{496,506-509}. Tuttavia, la polipillola non è disponibile per l'uso clinico di routine in molti paesi europei.

8.3.5. Algoritmo pratico per un trattamento farmacologico antipertensivo intensivo, efficace e tollerabile, con considerazioni sulle combinazioni in compressa singola

Come illustrato nell'algoritmo della Figura 18, si raccomanda di iniziare con una strategia di combinazione di due farmaci

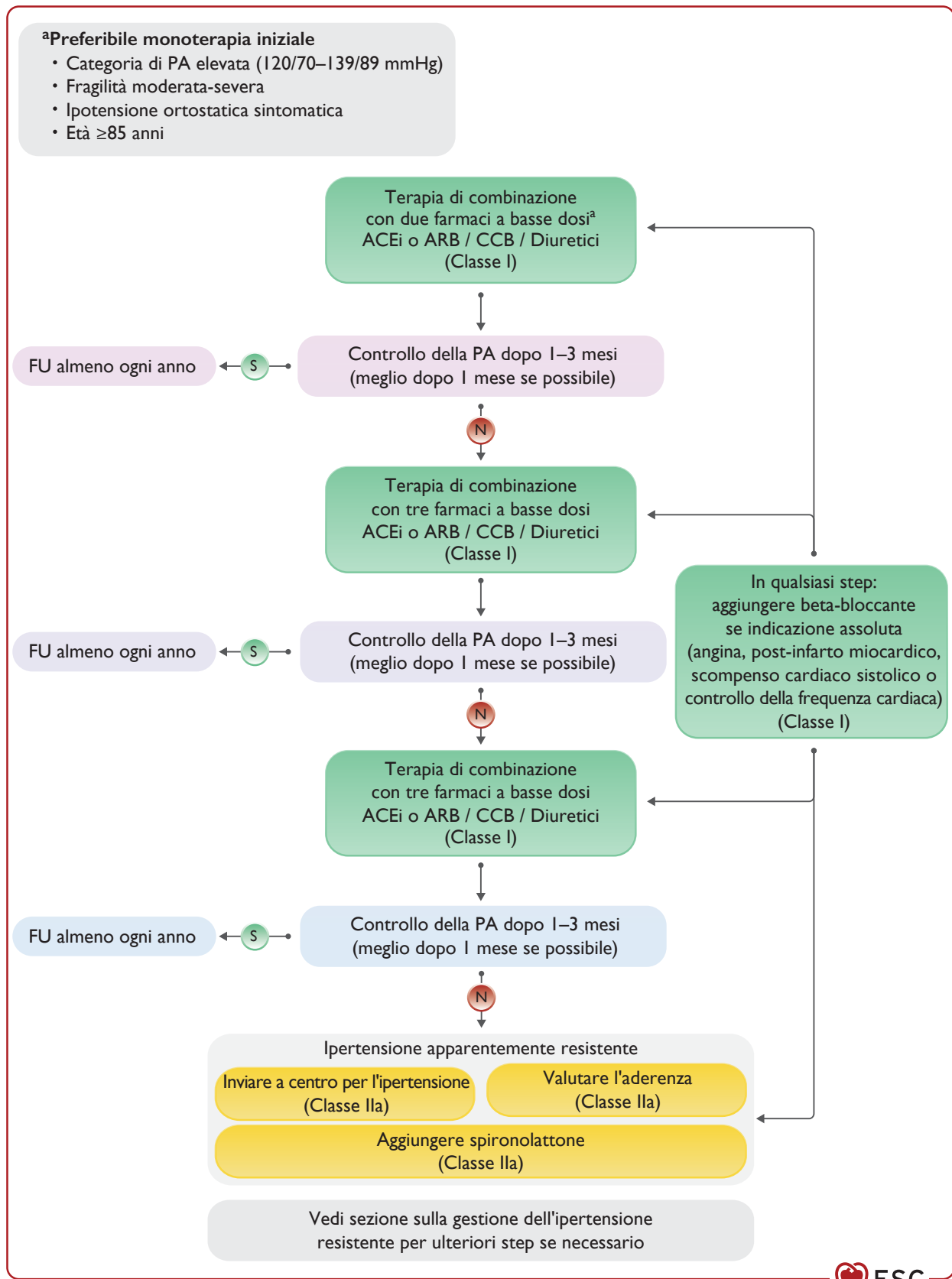


Figura 18. Algoritmo pratico per il trattamento farmacologico antipertensivo.

ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; CCB, calcio-antagonista; FU, follow-up; PA, pressione arteriosa.

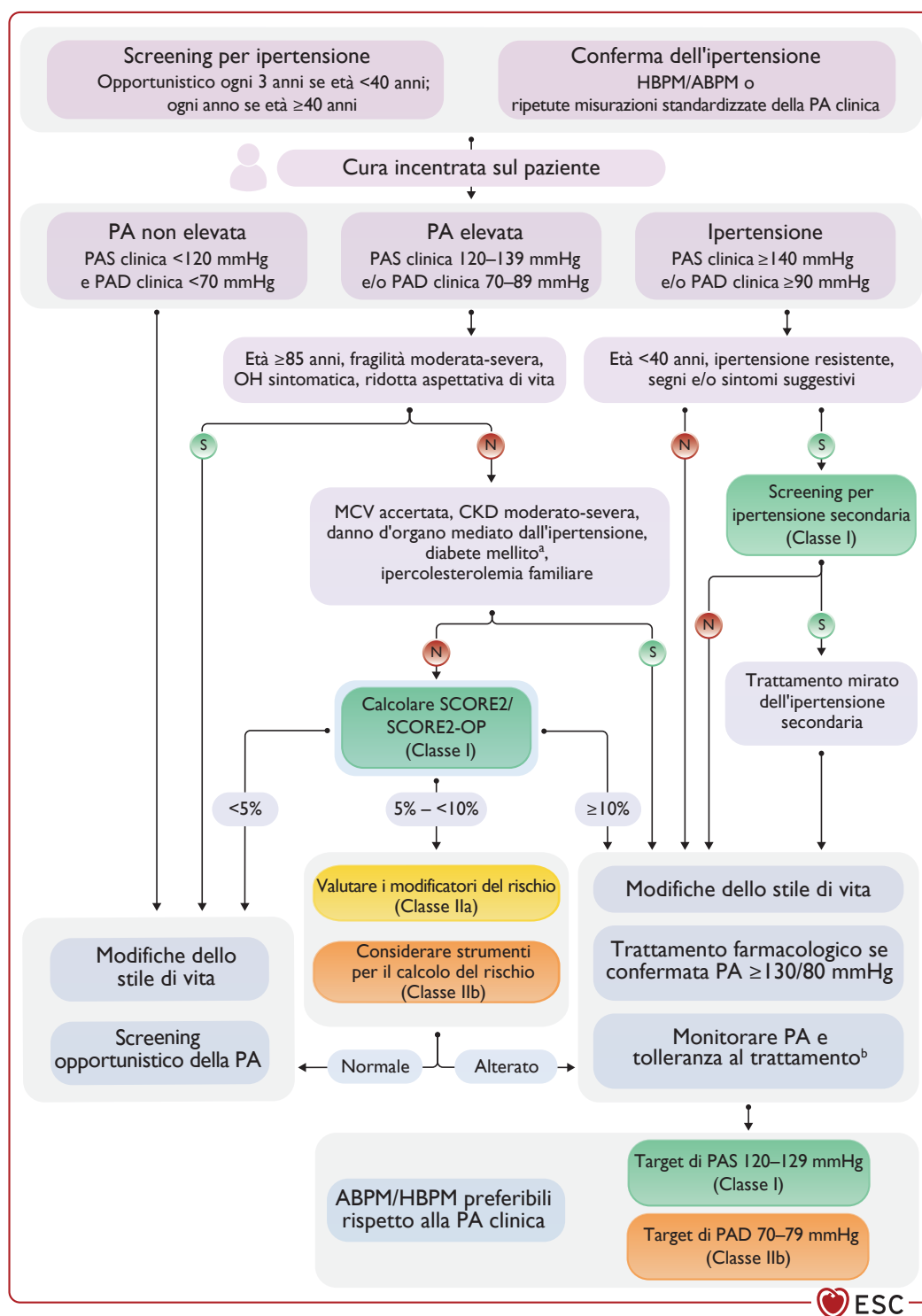


Figura 19. Illustrazione centrale.

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; CKD, nefropatia cronica; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; MCV, malattia cardiovascolare; OH, ipotensione ortostatica; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic COronary Risk Evaluation 2-Older Persons. Per le raccomandazioni sulla conferma delle tre categorie di PA al di fuori dell'ambiente medico si rimanda alla Sezione 5.

^aNei soggetti adulti di età <60 anni affetti da diabete mellito di tipo 2 dovrebbe essere presa in considerazione la valutazione mediante il sistema SCORE2-Diabetes.

^bSebbene negli studi di ricerca i dati scientifici riportino valori target ottimali di PA ≤120/70 mmHg, in queste linee guida vengono raccomandati nella pratica clinica routinaria valori target di PA 120-129/70-79 mmHg. Qualora tali valori non siano raggiungibili o il trattamento non sia ben tollerato, si dovrebbe mirare ai valori più bassi di PA ragionevolmente conseguibili. Nei soggetti con PA elevata, prima di prendere in considerazione la terapia farmacologica, si raccomanda inizialmente un trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita per 3 mesi.

e poi di tre farmaci a basse dosi, monitorando la tolleranza nei pazienti ipertesi e titolando la terapia alle dosi massime solo successivamente.

Nei soggetti con PA elevata e aumentato rischio di MCV, o con fragilità moderata-severa, ridotta aspettativa di vita, ipotensione ortostatica sintomatica o anziani (età ≥ 85 anni), inizialmente dovrebbe essere presa in considerazione la monoterapia con titolazione più graduale e a dosaggi più bassi. Il trattamento per la riduzione della PA dovrebbe mirare possibilmente a conseguire i valori pressori target entro 3 mesi in maniera da mantenere la fiducia del paziente, assicurare l'aderenza a lungo termine e ridurre il rischio di MCV⁷¹.

Uno schema dell'approccio raccomandato per la gestione della PA nei pazienti adulti è riportato nella Figura 19 (Illustrazione centrale). In alcuni sistemi sanitari, il teleconsulto, l'assistenza multidisciplinare o infermieristica o l'auto-monitoraggio del paziente possono contribuire a conseguire il controllo pressorio^{75,510,511}.

8.3.6. Timing del trattamento farmacologico antipertensivo

Allo stato attuale non esistono evidenze che documentino un beneficio della somministrazione diurna dei farmaci antipertensivi sui principali outcome CV⁵¹². Ai fini di una maggiore l'aderenza è importante che i farmaci vengano assunti nel momento della giornata più comodo per il paziente. I pazienti dovrebbero anche essere incoraggiati ad assumere i farmaci alla stessa ora ogni giorno e secondo uno schema abituale per contribuire a garantire l'aderenza al trattamento^{246,513}.

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento farmacologico dell'ipertensione (Tabelle 27-29 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Fra tutti i farmaci antipertensivi, gli ACE-inibitori, gli ARB, i CCB diidropiridinici ed i diuretici (tiazidici e simil-tiazidici come il clortalidone e l'indapamide) si sono dimostrati efficaci nel ridurre i valori pressori e l'incidenza di eventi CV e, pertanto, sono raccomandati quale strategia primaria di trattamento antipertensivo ^{122,446} .	I	A
Si raccomanda di associare i beta-bloccanti con una delle altre principali classi di farmaci antipertensivi in caso di indicazioni specifiche al loro utilizzo, es. in presenza di angina, nei pazienti post-infartuati o con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta o per il controllo della frequenza cardiaca ^{122,448-450} .	I	A
Si raccomanda di assumere i farmaci nel momento della giornata più comodo per il paziente, in maniera da stabilire uno schema abituale di assunzione dei farmaci per migliorare l'aderenza ^{246,513} .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In considerazione delle evidenze derivate dai trial che documentano un controllo più efficace della PA con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia, nella maggior parte dei pazienti con ipertensione accertata (PA $\geq 140/90$ mmHg) si raccomanda di iniziare il trattamento con un'associazione di due farmaci, prediligendo la combinazione di un bloccante del SRA (un ACE inibitore o un ARB) con un CCB diidropiridinico o un diuretico, fatta eccezione per i pazienti di età ≥ 85 anni, con ipotensione ortostatica sintomatica, fragilità moderato-severa o PA elevata (PA sistolica 120-139 mmHg o PA diastolica 70-89 mm) con una concomitante indicazione al trattamento ^{131,480,483,484,489} .	I	B
Nei pazienti che ricevono un trattamento antipertensivo combinato si raccomanda la terapia di combinazione a dose fissa in compressa singola ^{484,489,501,502,514} .	I	B
Qualora la terapia di associazione con due farmaci sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio, si raccomanda di intensificare il trattamento passando ad una triplice combinazione costituita generalmente da un bloccante del SRA associato a un CCB diidropiridinico e un diuretico tiazidico/simil-tiazidico, preferibilmente come terapia di combinazione in compressa singola ⁴⁸⁹ .	I	B
Qualora la triplice combinazione sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio, dovrebbe essere preso in considerazione di aggiungere lo spironolattone ⁴⁵⁹ .	IIa	B
Qualora la triplice combinazione sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio e nei pazienti in cui lo spironolattone non è efficace o non è tollerato, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con eplerenone in sostituzione dello spironolattone ⁵⁰³ o l'aggiunta di un beta-bloccante se non già indicato ⁴⁵⁹ e, successivamente, di un farmaco antipertensivo ad azione centrale ⁵¹⁵ , un alfa-bloccante ⁵¹⁵ , l'idralazina o un diuretico risparmiatore di potassio ⁵¹⁶ .	IIa	B
La combinazione di due bloccanti del SRA (un ACE-inibitore e un ARB) non è raccomandata ^{498-500,517} .	III	A

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; CCB, calcio-antagonista; CV, cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.4. Selezione dei pazienti da candidare a trattamento farmacologico antipertensivo

La decisione se iniziare o meno il trattamento antipertensivo si basa spesso sulla misurazione della PA clinica ma in queste linee guida viene raccomandato fortemente di utilizzare

possibilmente le misurazioni pressorie effettuate al di fuori dell'ambiente medico per confermare la presenza di PA elevata o di ipertensione (vedi Sezione 5). Come riportato nella Sezione 6, in queste linee guida valori di PA <120/70 mmHg stanno ad indicare una PA non elevata.

Nel paziente in cui viene confermata la diagnosi di ipertensione (valori sostenuti di PA $\geq 140/90$ mmHg), indipendentemente dal rischio di MCV si raccomanda di iniziare il trattamento antipertensivo mediante interventi sullo stile di vita unitamente alla terapia farmacologica. Gli interventi sullo stile di vita sono fondamentali nella fase iniziale del trattamento ed occorre rimarcare questo aspetto con il paziente, ma al contempo si raccomanda di instaurare la terapia farmacologica. L'inizio simultaneo della terapia farmacologica e degli interventi sullo stile di vita non deve dare al paziente l'impressione che le modifiche dello stile di vita abbiano minore importanza e il paziente deve essere informato del fatto che tali modifiche potrebbero consentire successivamente di interrompere o ridurre il dosaggio della terapia farmacologica, il che potrebbe motivare il paziente nel persistere con le modifiche dello stile di vita. Una volta iniziato il trattamento, il paziente deve sottoporsi a frequenti visite di controllo (es. ogni 1-3 mesi dal MMG o da uno specialista) fino a quando i valori pressori non risulteranno sotto controllo. La PA deve essere controllata preferibilmente entro i primi 3 mesi (vedi anche Sezione 6 e l'algoritmo della Figura 18). Se le modifiche dello stile di vita sono efficaci nel conseguire una riduzione dei valori pressori, il trattamento farmacologico può essere successivamente ridotto o interrotto, a seconda dei casi.

Quando i valori di PA clinica sono nel range di 120-139/70-89 mmHg, il paziente viene classificato nella categoria di PA elevata e si raccomanda di effettuare un'ulteriore stratificazione del rischio di MCV per orientare la terapia (Tabella 14).

- Nei pazienti con PA elevata che non sono ad aumentato rischio di MCV (<10% a 10 anni) e non presentano altre condizioni di alto rischio o modificatori del rischio, si raccomanda di implementare le modifiche dello stile di vita. Sebbene non esistano dati sufficienti sugli outcome per raccomandare la terapia farmacologica nei soggetti adulti con PA elevata a basso rischio di MCV, alcune evidenze indicano che gli effetti relativi del trattamento antipertensivo sono simili in un ampio range di categorie di rischio, comprese quelle con un rischio <10%⁵¹⁸. Pertanto, non viene formulata una raccomandazione formale in merito, ma se gli interventi iniziali sullo stile di vita non hanno avuto successo dopo 6-12 mesi, nei soggetti adulti a basso rischio di MCV che presentano valori di PA tra 130/80 e <140/90 mmHg potrebbe essere preso in considerazione il trattamento farmacologico su base individuale⁵¹⁸.
- Nei pazienti con PA elevata (PA clinica 120-139/70-89 mmHg) che presentano un rischio di MCV sufficientemente elevato (es. $\geq 10\%$ a 10 anni) o condizioni di alto rischio o un rischio di MCV a 10 anni borderline (5- <10%) in associazione a modificatori del rischio o valori anormali ai test per la stima del rischio, devono essere intrapresi gli interventi sullo stile di vita per 3 mesi. qualora le modifiche dello stile di vita non abbiano successo o non vengano attuate, nei soggetti con valori di PA

Tabella 14. Instaurazione del trattamento antipertensivo sulla base della categoria di pressione arteriosa e del rischio di malattia cardiovascolare.

Pressione arteriosa (mmHg)	PA non elevata (<120/70)	PA elevata (120/70-<140/90)		Iipertensione ($\geq 140/90$)
Rischio		(a) Tutti i soggetti adulti con PAS 120-129 mmHg (b) PAS 130-139 mmHg E rischio stimato di MCV a 10 anni <10% E assenza di condizioni di alto rischio, di modificatori del rischio o di valori alterati ai test per la stima del rischio	(a) PAS 130-139 mmHg E condizioni di alto rischio (es. MCV accertata, diabete mellito, CKD, FH o HMOD) (b) PAS 130-139 mmHg E rischio stimato di MCV a 10 anni $\geq 10\%$ (c) PAS 130-139 mmHg E rischio stimato di MCV a 10 anni 5-<10% E modificatori del rischio o valori alterati ai test per la stima del rischio	Si presume che tutti questi pazienti abbiano un rischio sufficientemente elevato per trarre beneficio dal trattamento farmacologico
Trattamento	Modifiche dello stile di vita a fini preventivi Screening opportunistico della PA e del rischio di MCV	Modifiche dello stile di vita a fini terapeutici Monitoraggio annuale della PA e del rischio di MCV	Modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico (dopo 3 mesi) Monitoraggio annuale della PA dopo aver conseguito il controllo del trattamento	Modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico (immediato) Monitoraggio annuale della PA dopo aver conseguito il controllo del trattamento
Target (mmHg)	Mantenere PA <120/70 mmHg	Mirare a PA 120-129/70-79 mmHg^a		

CKD, nefropatia cronica; FH, ipercolesterolemia familiare; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAS, pressione arteriosa sistolica.

^aCautela nei soggetti adulti con ipotensione ortostatica, fragilità moderata-severa, ridotta aspettativa di vita e anziani (età ≥ 85 anni).

≥130/80 mmHg si raccomanda di instaurare la terapia farmacologica (Sezione 8.2). Si sottolinea l'importanza di avviare tempestivamente la terapia farmacologica dopo 3 mesi quando opportuna, per evitare l'inerzia terapeutica⁵¹⁹. Nei soggetti con valori di PA 120-129/70-79 mmHg è preferibile proseguire e intensificare gli interventi sullo stile di vita.

Le raccomandazioni soprariportate riguardano tutti i soggetti con PA elevata, indipendentemente dall'età. Tuttavia, in ragione della mancanza di evidenze conclusive e del rischio aggiuntivo di effetti collaterali in alcuni gruppi di pazienti, la task force raccomanda anche che, nei pazienti con PA elevata, l'inizio del trattamento antipertensivo venga deciso sulla base del giudizio clinico individuale e di un processo decisionale condiviso.

Inoltre, il trattamento farmacologico antipertensivo deve essere differito fino a quando non si riscontrino valori di PA al di sopra di 140/90 mmHg nei seguenti contesti: ipotensione ortostatica sintomatica pre-trattamento, età ≥85 anni, fragilità moderata-severa clinicamente significativa e/o ridotta aspettativa di vita (<3 anni) per la presenza di concomitante elevato rischio (es. valori di eGFR <30 ml/min/1.73 m²). In questi contesti, i pazienti con PA elevata hanno meno probabilità di trarre un beneficio netto sufficiente dalla terapia farmacologica antipertensiva o di tollerare una terapia farmacologica intensiva. Per ulteriori informazioni sul trattamento di sottogruppi specifici, come gli adulti di età avanzata o fragili, si rimanda alla Sezione 9.

Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'instaurazione del trattamento antipertensivo (Tabelle 30-32 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei soggetti adulti con PA elevata e rischio di MCV medio-basso (<10% a 10 anni), si raccomanda una riduzione dei valori pressori implementando le modifiche dello stile di vita che possono anche ridurre il rischio di MCV ^{119,120,348,408,411,520,521} .	I	B
Nei soggetti adulti con PA elevata e un rischio di MCV ritenuto sufficientemente elevato ^c , dopo 3 mesi di interventi sullo stile di vita si raccomanda di conseguire una riduzione dei valori pressori mediante trattamento farmacologico per ridurre il rischio di MCV in coloro nei quali sia stata documentata una PA ≥130/80 mmHg ^{116,552} .	I	A
Nei pazienti ipertesi nei quali sia stata documentata una PA ≥140/90 mmHg, indipendentemente dal rischio di MCV, si raccomanda di implementare tempestivamente le modifiche dello stile di vita e il trattamento farmacologico antipertensivo per ridurre il rischio di MCV ^{116,121,122} .	I	A
Si raccomanda di proseguire il trattamento farmacologico antipertensivo a tempo indefinito, anche nei soggetti di età >85 anni, se ben tollerato ⁵²³⁻⁵²⁵ .	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Tenuto conto che in questi contesti il beneficio in termini di miglioramento dell'outcome CV è incerto e che è consigliabile uno stretto monitoraggio della tolleranza al trattamento, la terapia antipertensiva dovrebbe essere presa in considerazione unicamente a partire da valori di PA ≥140/90 mmHg nei soggetti che soddisfano i seguenti criteri: ipotensione ortostatica sintomatica pre-trattamento, età ≥85 anni, fragilità moderata-severa clinicamente significativa e/o ridotta aspettativa di vita (<3 anni) ^{131,524,526,527} .	Ila	B

CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cRischio stimato di MCV a 10 anni ≥10%; o rischio stimato di MCV a 10 anni 5-10% associato a modificatori del rischio o valori alterati al test per la stima del rischio; o condizioni di alto rischio (es. MCV accertata, diabete, CKD moderato-severa, ipercolesterolemia familiare o danno d'organo mediato dall'ipertensione).

8.5. Intensità della terapia antipertensiva e target di trattamento ideali

8.5.1. Entità attesa di riduzione dei valori pressori con i farmaci approvati

Le principali classi di farmaci antipertensivi in monoterapia (ACE-inibitori, ARB, CCB diidropiridinici, diuretici e beta-bloccanti) determinano nel complesso un'analoga riduzione dei valori pressori^{528,529}, di entità approssimativamente pari a 9/5 mmHg per la PA clinica e a 5/3 mmHg per l'ABPM⁴⁷⁸ quando somministrati a dosaggio standard. Tali effetti antipertensivi possono attenuarsi nel tempo⁵³⁰. La terapia di combinazione a breve termine (es. con tre farmaci a dosaggio standard dimezzato) può ridurre la PA anche di 20/11 mmHg^{478,531}. Il motivo per cui i beta-bloccanti non sono considerati farmaci antipertensivi di prima scelta (a meno che non sussista un'indicazione assoluta per il loro utilizzo) non è dovuto a proprietà antipertensive inferiori (in particolare nel caso dei beta-bloccanti con effetto vasodilatatore)⁵³², ma è dovuto alla minore efficacia nel ridurre gli eventi CV (in particolare l'ictus) nei pazienti ipertesi e a problematiche di tolleranza⁵³³⁻⁵³⁶.

L'effetto antipertensivo di ciascuna classe di farmaci generalmente aumenta in funzione della dose somministrata, anche se tale relazione non è lineare⁵³⁷. Gli effetti di ciascun farmaco possono variare anche a livello individuale, rendendo necessario in alcuni casi un trattamento personalizzato con il farmaco più adatto al singolo paziente⁴⁹⁰. L'entità di riduzione della PA per qualsiasi farmaco antipertensivo può aumentare in funzione della PA pre-trattamento, secondo quella che viene anche denominata legge di Wilder^{538,539}.

L'effetto della terapia farmacologica antipertensiva si estrinseca solitamente dopo 1-2 settimane di trattamento⁵⁴⁰, ma l'effetto massimo può richiedere più tempo. Pertanto, il follow-up consigliato dopo 1-3 mesi (meglio se dopo 1 mese presso un MMG o uno specialista) consente non solo di valutare la tolleranza/sicurezza, ma anche di avere un tempo sufficiente per valutare l'effetto antipertensivo di ciascuna titolazione del farmaco (vedi Sezione 8.3.4).

8.5.2. Target ideale del trattamento antipertensivo

Come riportato nella Sezione 6, un controllo pressorio ottimale si traduce in una riduzione del rischio di MCV e di conseguenza della morbilità e mortalità nella popolazione generale^{116,478,541}.

Per valori soglia di PA si intendono i valori pressori al momento dell'inizio del trattamento antipertensivo, mentre per valori target di PA si intendono i valori pressori da conseguire con il trattamento.

I valori soglia di PA per stabilire l'inizio della terapia antipertensiva non combaciano necessariamente con i valori target di PA raccomandati una volta che è stata instaurata la terapia (in altre parole, i valori soglia e i valori target per un determinato paziente non sempre sono gli stessi). In particolare, nei pazienti ipertesi in cui è raccomandato un trattamento antipertensivo a fronte di una PA al basale $\geq 140/90$ mmHg, si deve mirare a conseguire valori pressori nel range di 120-129/70-79 mmHg, a condizione che il trattamento sia ben tollerato (vedi materiale supplementare online). Allo stesso modo, anche nei soggetti con PA elevata in trattamento si raccomanda di conseguire target pressori di 120-129/70-79 mmHg.

Pertanto, in queste linee guida il target di trattamento è stato fissato nel range di 120-129/70-79 mmHg (a condizione che il trattamento sia tollerato e con alcune eccezioni per le quali sono opportuni target pressori meno stringenti). Viceversa, le soglie di trattamento possono essere diverse a seconda del rischio di MCV, in particolare nella categoria di pazienti con PA elevata. Ad esempio, oltre ai soggetti adulti ipertesi con PA $\geq 140/90$ mmHg, ci sono soggetti con valori clinici di PA sistolica/diastolica 130-139/80-89 mmHg che presentano un rischio di MCV sufficientemente elevato e nei quali pertanto è raccomandato il trattamento farmacologico antipertensivo.

I valori target di PA nel range di 120-129/70-79 mmHg raccomandati in queste linee guida riflettono le più recenti evidenze derivate dagli RCT contemporanei^{135,136,146,542-545} e da metanalisi di RCT¹³¹. Da sottolineare che questo target di trattamento si accompagna ad una riduzione degli eventi CV negli adulti di età avanzata^{136,523}, con evidenze che dimostrano l'efficacia di un target di trattamento antipertensivo più intensivo fino all'età di 85 anni¹³¹. Inoltre, i dati di ricerca indicano che, ai fini di una riduzione ottimale del rischio di MCV, il conseguimento di una PA 120/70 mmHg in corso di trattamento rappresenta l'obiettivo migliore all'interno del range pressorio raccomandato da queste linee guida (Figura 20). Tuttavia, pur raccomandando un target di trattamento esattamente pari a 120/70 mmHg dopo conferma dei valori pressori al di fuori dell'ambiente medico, è stato deciso di indicare un range di 120-129/70-79 mmHg (preferibilmente con conferma della PA al di fuori dell'ambiente medico, ma anche sulla base della PA clinica) per i seguenti motivi: per offrire una certa flessibilità sia al paziente che al medico; per il feedback della peer-review esterna; per il feedback dei pazienti che preferiscono le modifiche dello stile di vita alla terapia farmacologica a meno che i valori pressori non siano nel range della categoria di ipertensione; per il fatto che gli studi contemporanei che hanno valutato una strategia "treat-to-target" intensiva hanno incluso unicamente soggetti con valori basali di PA sistolica ≥ 130 mmHg; e per la constatazione che i valori pressori registrati nel contesto degli studi di ricerca utilizzando approcci sistematici alla misurazione (benché fortemente raccomandati da queste linee guida) non corrispondono sempre ai valori pressori registrati nell'ambito dell'assistenza clinica di routine, dove possono essere 5-10 mmHg più elevati^{65,66}.

Inoltre, i dati dei trial a supporto dell'efficacia del target terapeutico da noi raccomandato di 120-129/70-79 mmHg non sono sempre applicabili ai soggetti adulti con fragilità moderata-severa che sono stati generalmente esclusi dagli studi. Inoltre, i dati in favore di questo target pressorio negli adulti di età >85 anni non sono conclusivi¹³¹. La fragilità può manifestarsi in età diverse e, insieme alla tollerabilità del trattamento antipertensivo, rappresenta una caratteristica importante nello stabilire il target pressorio da conseguire in un determinato paziente. Di conseguenza, nei soggetti di età ≥ 85 anni e/o in quelli con fragilità significativa è necessario personalizzare il trattamento antipertensivo. Gli indicatori di fragilità raccomandati per orientare il trattamento antipertensivo sono riportati nella Sezione 9.

Prima di implementare il nuovo target pressorio di 120-129/70-79 mmHg nei pazienti in terapia antipertensiva, si sottolineano alcuni aspetti importanti che meritano di essere presi in considerazione:

- Le evidenze a supporto di un trattamento antipertensivo mirato a conseguire un target di PA sistolica di 120-129 mmHg sono forti (Classe I, livello di evidenza A).
- Le evidenze a supporto del conseguimento di un determinato target di PA diastolica sono meno forti per i soggetti con un target di PA sistolica in trattamento di 120-129 mmHg. La maggior parte, ma non tutti, i soggetti adulti trattati con un target di PA sistolica di 120-129 mmHg conseguirà anche una PA diastolica di 70-79 mmHg^{543,546}. Inoltre, i soggetti adulti che raggiungono un controllo della PA sistolica presentano generalmente un basso rischio relativo di MCV, anche se mostrano valori di PA diastolica di 70-90 mmHg^{547,548}. Ciononostante, in considerazione anche del rischio più elevato di ipertensione diastolica isolata negli adulti più giovani⁵⁴⁹, la task force ha ritenuto ragionevole mirare a valori target di PA diastolica di 70-79 mmHg in corso di trattamento nei pazienti con una PA diastolica ≥ 80 mmHg che hanno già raggiunto il target di PA sistolica di 120-129 mmHg (Classe IIb, livello di evidenza C).
- La task force prende atto che nelle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV nella pratica clinica¹⁷⁰ è stato adottato un approccio graduale alle raccomandazioni per il trattamento antipertensivo, mirando come primo step a conseguire un target di PA sistolica in trattamento di 130-139 mmHg e successivamente – in base alle preferenze, al rischio e alla fragilità del paziente – e come secondo step a conseguire un target di PA sistolica in trattamento <130 mmHg. Pur riconoscendo il potenziale valore di questo approccio in due step, che molti medici potrebbero scegliere di seguire, le attuali linee guida enfatizzano un unico target pressorio in trattamento (120-129/70-79 mmHg, a condizione che il trattamento sia tollerato). Questo approccio che prevede un unico step è basato sull'evidenza ed è volto a scoraggiare l'inerzia terapeutica nel perseguire una riduzione dei valori pressori. In merito a quest'ultimo aspetto, a titolo esemplificativo secondo le linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV nella pratica clinica, valori clinici di PA sistolica in trattamento di 135 mmHg possono essere considerati ragionevoli ma ci auguriamo che non saranno considerati tali da coloro che si atterranno a queste linee guida ESC aggiornate. In particolare, è ormai accertato che una PA sistolica di 135 mmHg non è ottimale rispetto a un controllo pressorio più intensivo^{116,131,135,136,445,542,543,545}.

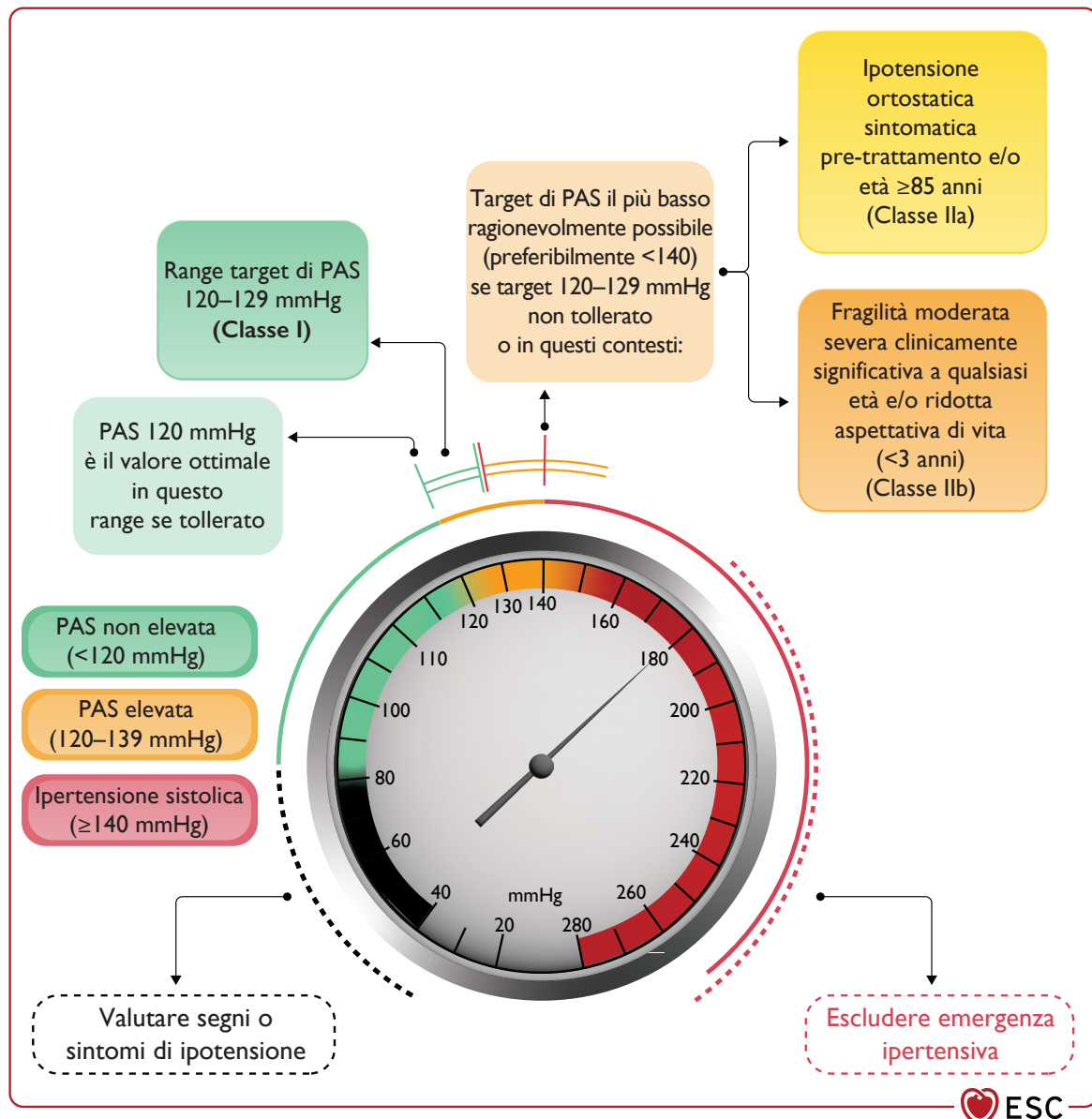


Figura 20. Categorie di pressione arteriosa sistolica e range target di trattamento. PA, pressione arteriosa; PAS, pressione arteriosa sistolica.

- Si riconosce che i risultati degli RCT non possono sempre essere generalizzati all'assistenza clinica di routine, così come si è consapevoli del rischio più elevato di effetti collaterali nei pazienti che ricevono un trattamento antipertensivo più intensivo rispetto ai target pressori tradizionali^{545,550}. Di conseguenza, in riferimento al target di trattamento di 120-129/70-79 mmHg di queste linee guida, si sottolinea l'importanza di conseguire tale target unicamente quando il trattamento sia ben tollerato. Viceversa, qualora il trattamento antipertensivo non sia ben tollerato e non è possibile raggiungere il target pressorio di 120-129/70-79 mmHg, si raccomanda di seguire il principio ALARA (*as low as reasonably achievable*), vale a dire mirando ai valori più bassi di PA ragionevolmente conseguibili.
 - Oltre ai soggetti adulti con fragilità significativa e/o di età ≥85 anni, l'evidenza a supporto del trattamento antipertensivo mirato a conseguire un target pressorio di 120-129/70-79 mmHg potrebbe non essere generalizzabile anche ai pazienti con: (a) ipotensione ortostatica sintomatica pre-trattamento, (b) ridotta aspettativa di vita (es. <3 anni)⁵²⁷ e/o (c) elevati livelli di rischio concomitante di morte non CV, come la presenza di CKD con eGFR <30 ml/min/1.73 m²) (vedi Sezione 9).
- Infine, come sottolineato nella Sezione 5, queste linee guida supportano un approccio "trust but verify" alla misurazione della PA clinica e, laddove possibile, prima di iniziare il trattamento si raccomanda di confermare i valori pressori con rilevazioni accurate della PA al di fuori dell'ambiente medico (ABPM, HBPM) allo scopo di monitorare l'effetto della terapia antipertensiva.

8.5.3. Personalizzazione delle strategie di trattamento

Per quanto promettenti, ad oggi non esistono evidenze derivate da studi di outcome CV a supporto dell'utilizzo dei nuovi biomarcatori al fine di personalizzare il trattamento antipertensivo^{551,552}. Ciononostante possono essere identificati diversi gruppi di pazienti ed è possibile personalizzare l'inizio del trattamento sulla base di condizioni preesistenti, come nel caso di diabete mellito, CKD, FA, post-infarto miocardico, scompenso cardiaco, sindrome metabolica e proteinuria/albuminuria (Sezione 9). Anche una storia di pregressi effetti collaterali e la presenza di indicazioni possibili o assolute devono essere prese in considerazione nel selezionare il trattamento (Tabelle S9 e S10 del materiale supplementare online). I beta-bloccanti cardioselettivi possono essere utilizzati a basse dosi nei pazienti con asma cronica^{553,554}, sulla scia di quanto previsto nei pazienti con scompenso cardiaco e asma cronica.

Per le considerazioni sul trattamento antipertensivo in specifiche popolazioni di pazienti di interesse, comprese quelle di diversa razza/etnia, si rimanda alla Sezione 9.

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i target pressori da conseguire con il trattamento (Tabella 34 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per ridurre il rischio di MCV, nella maggior parte dei soggetti adulti in trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg, a condizione che il trattamento sia ben tollerato ^{22,122,131,523,541} .	I	A
In caso di scarsa tolleranza al trattamento antipertensivo e quando non sia possibile raggiungere il target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg, si raccomanda di mirare ai valori più bassi di PA ragionevolmente conseguibili (principio ALARA) ^{22,122,131,523,541} .	I	A
Tenuto conto che il beneficio in termini di riduzione del rischio di MCV di un target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg in corso di trattamento potrebbe non essere sempre generalizzabile, nei pazienti che soddisfano i seguenti criteri dovrebbero essere presi in considerazione target pressori personalizzati e meno stringenti (es. <140 mmHg): ipotensione ortostatica sintomatica pre-trattamento e/o età ≥85 anni ¹³¹ .	Ila	C
Tenuto conto che il beneficio in termini di riduzione del rischio di MCV di un target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg in corso di trattamento potrebbe non essere sempre generalizzabile, nei pazienti che soddisfano i seguenti criteri possono essere presi in considerazione target pressori personalizzati e meno stringenti (es. <140/90 mmHg): fragilità moderata-severa clinicamente significativa a qualsiasi età e/o ridotta aspettativa di vita (<3 anni).	Ilb	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Qualora la PA sistolica in corso di trattamento sia pari o inferiore al target raccomandato (120-129 mmHg) ma la PA diastolica non sia a target (≥80 mmHg), per ridurre il rischio di MCV può essere preso in considerazione di intensificare il trattamento antipertensivo per conseguire valori di PA diastolica nel range di 70-79 mmHg.	Ilb	C

ALARA, valori più bassi ragionevolmente conseguibili; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.5.4. Durata e monitoraggio della terapia farmacologica

Il trattamento antipertensivo è generalmente una terapia cronica, spesso da assumere a tempo indefinito, il che implica la questione dell'efficacia e degli effetti collaterali a lungo termine, dell'aderenza e della persistenza alla terapia. Le terapie antipertensive hanno solitamente un effetto complessivo duraturo che nel corso del tempo può tuttavia attenuarsi^{66,530}. Le classi di farmaci antipertensivi di prima scelta sembrano essere sicure per l'impiego a lungo termine⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁷. Una volta conseguito il controllo dei valori pressori, è consigliabile un follow-up almeno annuale. Data la nota variabilità temporale della PA^{558,559} e dell'efficacia dei farmaci a lungo termine⁵³⁰, nel corso del tempo può essere necessario modificare la terapia (vedi materiale supplementare online).

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il follow-up dei pazienti in trattamento antipertensivo (Tabella 33 delle evidenze)

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Una volta che con il trattamento antipertensivo sono stati conseguiti valori pressori ben controllati e stabili dovrebbe essere preso in considerazione il follow-up della PA e di altri fattori di rischio MCV almeno una volta l'anno.	Ila	C

MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.6. Trattamento antipertensivo con dispositivi

Per la riduzione dei valori pressori sono state valutate alcune terapie con dispositivi^{560,561} e, ad oggi, le migliori evidenze disponibili riguardano la denervazione renale transcateretere.

8.6.1. Denervazione renale transcateretere

L'iperattività del sistema nervoso simpatico contribuisce allo sviluppo e alla progressione dell'ipertensione⁵⁶². La denervazione renale ha lo scopo di disattivare le fibre afferenti ed efferenti dei nervi simpatici nell'avventizia e nel tessuto perivascolare delle arterie renali⁵⁶³. Le linee guida ESC/ESH 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa non raccomandavano l'uso di terapie con dispositivi per il trattamento di routine dell'ipertensione, se non nel contesto di studi clinici e RCT¹, in considerazione dei dati negativi sull'impiego di cateteri a radiofrequenza di prima generazione (vedi materiale supplementare online).

Dati più recenti provenienti da studi controllati vs “sham” che hanno valutato cateteri a radiofrequenza di seconda generazione e ad ultrasuoni, hanno dimostrato un’efficacia di tale tecnica nel ridurre i valori pressori in un ampio range di pazienti, in trattamento o meno con farmaci antipertensivi, compresi quelli con ipertensione resistente⁵⁶⁴⁻⁵⁶⁸. I dati di follow-up a lungo termine del Global Symplicity Registry⁵⁶⁹, dello studio Symplicity HTN-3⁵⁷⁰, dello studio pilota Spyral HTN-ON MED⁵⁷¹ e dello studio RADIANCE-HTN (A Study of the Recor Medical Paradise System in Clinical Hypertension) SOLO⁵⁷² indicano una riduzione sostenuta della PA fino a 3 anni. In uno studio monocentrico in aperto è stata riportata una riduzione sostenuta della PA fino a 10 anni⁵⁷³. Questi dati evidenziano anche un vantaggio potenzialmente importante della denervazione renale, ossia che l’effetto di riduzione della PA di tale intervento potrebbe essere irreversibile, rendendo questo approccio attrattivo nei pazienti con un’aderenza subottimale alla terapia farmacologica²⁵⁴. Alcuni pazienti potrebbero infatti preferire di essere sottoposti ad una procedura una tantum piuttosto che assumere quotidianamente i farmaci a tempo indefinito e potrebbero quindi optare per l’intervento di denervazione renale.

È significativo che negli studi di prima e seconda generazione non siano stati segnalati gravi problemi di sicurezza relativi alla procedura, al di là del consueto rischio correlato all’accesso arterioso femorale (si noti che la maggior parte degli studi condotti finora non era dotato di sufficiente potenza statistica per valutare gli outcome di sicurezza e che la task force non ha rinvenuto dati di metanalisi sull’esatta incidenza di sanguinamenti maggiori e di complicanze maggiori correlate all’accesso femorale dopo procedura di denervazione renale). Tuttavia, nel caso della coronarografia con approccio femorale l’incidenza di sanguinamento maggiore e di complicanze correlate all’accesso è solitamente nel range dell’1-4%^{574,575} raggiungendo il 5-10% in alcuni studi⁵⁷⁵. Sono attualmente in corso studi sulla denervazione renale con accesso radiale (ClinicalTrials.gov NCT05234788)., Lo 0.25-0.5% dei pazienti sottoposti a denervazione renale va incontro a stenosi/dissecazione dell’arteria renale con necessità di impianto di stent⁵⁷⁶. I dati di follow-up a 3 anni non indicano un peggioramento della funzione renale se non entro i limiti attesi nei pazienti ipertesi con insufficienza renale lieve-moderata^{569,577}. Da sottolineare che negli studi controllati vs “sham” sono sempre stati esclusi i pazienti che presentavano in condizioni basali una funzione renale severamente compromessa^{564,566-568}.

Nonostante i risultati promettenti della denervazione renale in termini di riduzione dei valori pressori, occorre tenere conto di alcuni aspetti critici, come indicato anche nelle raccomandazioni.

In primo luogo, le attuali tecnologie basate sull’impiego di cateteri nella denervazione renale hanno un effetto sulla riduzione della PA relativamente modesto considerando che si tratta di una procedura invasiva (le metanalisi riportano una riduzione della PA sistolica corretta per placebo di circa 6 mmHg alla misurazione della PA clinica e di 4 mmHg all’ABPM delle 24h)⁵⁷⁸. Pertanto, l’effetto medio di riduzione della PA conferito dalla denervazione renale non sembra essere superiore a quello dei farmaci antipertensivi standard. Di conseguenza, molti soggetti adulti sottoposti a denervazione renale verosimilmente necessiteranno di mantenere la terapia farmacologica antipertensiva post-procedura.

In secondo luogo, resta da definire chiaramente il rapporto costo-efficacia della denervazione renale. In considerazione

del fatto che gli effetti delle attuali tecnologie di denervazione renale sono simili a quelli dei farmaci antipertensivi standard, la maggior parte dei quali sono generici, è difficile immaginare uno scenario in cui tale procedura possa dimostrarsi economicamente vantaggiosa per la maggior parte dei pazienti. Un’eccezione potrebbe essere quella dei pazienti che presentano un rischio di eventi CV molto alto e ipertensione resistente con PA non controllata (siano essi aderenti o meno alla terapia)^{579,580}.

In terzo luogo, non esistono studi di outcome dotati di sufficiente potenza statistica che abbiano dimostrato l’efficacia della denervazione renale nel ridurre gli eventi CV e la sicurezza della procedura a lungo termine. Alcuni report osservazionali che hanno riportato un’associazione tra la denervazione renale e la riduzione del rischio di eventi CV^{581,582} sono tuttavia gravati da importanti limiti interpretativi, compresi numerosi potenziali e significativi fattori di confondimento. Sebbene la riduzione della PA rappresenti solitamente un buon surrogato del beneficio CV, non vi è alcuna garanzia che ciò sia altrettanto applicabile alla denervazione renale e gli effetti indipendenti dai valori pressori potrebbero avere un impatto sull’incidenza di MCV e di altri eventi avversi post-procedura. In mancanza di studi di outcome, secondo quanto stabilito da questa task force, alla denervazione renale non può essere attribuita una indicazione di Classe I. Il fatto che per mancanza di finanziamenti non siano disponibili studi di outcome non è un motivo valido per modificare le raccomandazioni delle linee guida. Tuttavia, ci si augura che la posizione di queste linee guida possa incentivare l’industria a sponsorizzare i necessari studi di outcome sulla denervazione renale.

In quarto luogo, in merito alla mancanza di dati di outcome, l’effetto potenzialmente irreversibile della denervazione renale potrebbe rivelarsi controproducente qualora dovessero insorgere complicanze tardive. I farmaci che causano complicanze o effetti collaterali possono essere semplicemente sospesi e sostituiti con altri farmaci, mentre ciò non sarebbe possibile nel caso della denervazione renale.

In quinto luogo, desta qualche preoccupazione l’impatto che avrebbe un aumento progressivo della denervazione renale sui flussi di lavoro ordinari dei laboratori di emodinamica dei dipartimenti di cardiologia. In particolare, è importante che le procedure di denervazione renale non ritardino l’accesso tempestivo ad altre procedure elettive dalla comprovata efficacia nel ridurre gli outcome avversi CV⁵⁸³.

In sesto luogo, non esistono ancora evidenze dirette per stimare con esattezza se la procedura di denervazione renale abbia successo e se i reni siano completamente denervati e non vi sia il rischio di reinnervazione nel tempo⁵⁸⁴. Di conseguenza, viene messo in discussione il concetto di “responder” o “non-responder” alla denervazione renale (e l’ipotesi che possano essere individuati dei fattori predittivi di risposta per poter identificare i pazienti maggiormente idonei alla procedura). Gli interventi medici, compresa la terapia farmacologica, sono naturalmente soggetti a una variabilità interindividuale della risposta⁵⁶⁷. Inoltre, in medicina esistono pochi esempi di fattori predittivi coerenti e clinicamente utili della risposta al trattamento per condizioni mediche che hanno meccanismi genetici e ambientali sottostanti complessi (cioè condizioni come l’ipertensione).

Per valutare l’indicazione alla denervazione renale ed eseguire la procedura si raccomanda il coinvolgimento di un team multidisciplinare per l’ipertensione, con la partecipazione di esperti di ipertensione e di procedure cardiovascolari percuta-

nee⁵⁸⁵. Sulla base delle evidenze disponibili, la denervazione renale può essere presa in considerazione nei pazienti con ipertensione non controllata e realmente resistente nonostante terapia di combinazione con tre farmaci che scelgono di sottoporsi all'intervento^{566,568,585}. Questa raccomandazione è motivata in parte dal rischio più elevato di eventi CV in questa categoria di pazienti, che rappresenta un'importante esigenza clinica non soddisfatta e per la quale anche le considerazioni di costo-efficacia sono probabilmente ottimali. Nei pazienti non aderenti o intolleranti a più farmaci antipertensivi, in particolare agli agenti di prima scelta, che presentano un elevato rischio di MCV e valori pressori non a target, la denervazione renale può essere presa in considerazione per gli stessi motivi e qualora il paziente esprima il desiderio di essere sottoposto all'intervento dopo un processo decisionale condiviso personalizzato. Il processo decisionale condiviso implica che il paziente sia pienamente informato dei benefici, dei limiti e dei rischi associati alla denervazione renale.

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dell'ipertensione con dispositivi (Tabella 35 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Quando eseguita presso centri a volume medio-alto, la denervazione renale con catetere può essere presa in considerazione per ridurre la PA nei pazienti con ipertensione resistente che presentano valori di PA non controllati nonostante terapia di combinazione con tre farmaci (compreso un diuretico tiazidico o simil-tiazidico) e che scelgono di sottoporsi all'intervento, previa discussione condivisa sui rischi e benefici e una valutazione multidisciplinare ^{564,566-568,586-590} .	IIb	B
Quando eseguita presso centri a volume medio-alto, la denervazione renale con catetere può essere presa in considerazione per ridurre la PA nei pazienti ad elevato rischio di MCV con ipertensione non controllata con meno di tre farmaci antipertensivi che scelgono di sottoporsi all'intervento, previa discussione condivisa sui rischi e benefici e una valutazione multidisciplinare ^{564,566-568,586-590} .	IIb	A
In ragione della mancanza di studi di outcome dotati di adeguata potenza statistica che ne abbiano documentato la sicurezza e i benefici CV, la denervazione renale non è raccomandata quale intervento di prima scelta per ridurre i valori pressori nei pazienti ipertesi.	III	C
Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze, la denervazione renale non è raccomandata per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con compromissione moderato-severa della funzione renale (eGFR <40 mL/min/1.73 m ²) o con cause secondarie di ipertensione.	III	C

CV, cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.6.2. Altri dispositivi

La maggior parte delle terapie con dispositivi valutate per la riduzione dei valori pressori nell'ipertensione sono state finalizzate alla modulazione dell'attività del sistema nervoso autonomo (terapia di attivazione del baroriflesso, terapia endovascolare di amplificazione del baroriflesso e ablazione dei corpi carotidei)⁵⁶⁰. La terapia di neuromodulazione cardiaca ha lo scopo di ridurre il precarico del ventricolo sinistro modificando in modo variabile l'intervallo atrioventricolare mediante un generatore di impulsi impiantabile bicamerale "rate responsive" nei pazienti con indicazione all'impianto o alla sostituzione di pacemaker bicamerale^{591,592}. Alcuni di questi dispositivi, anche se non tutti, hanno mostrato risultati promettenti in studi non randomizzati e a braccio singolo. Uno studio controllato vs "sham" che ha valutato l'anastomosi artero-venosa centrale tra arteria e vena iliaca con il posizionamento di uno stent è stato interrotto anticipatamente dopo che i dati di follow-up a lungo termine avevano evidenziato un aumento dei casi di scompenso cardiaco nel gruppo che aveva ricevuto lo stent⁵⁶¹. Pertanto, l'uso di queste terapie con dispositivi non è raccomandato per il trattamento di routine dell'ipertensione fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze sulla loro sicurezza ed efficacia (vedi materiale supplementare online).

8.7. Conseguenze indesiderate e potenzialmente nocive del trattamento antipertensivo e implicazioni per i target terapeutici

8.7.1. Effetti avversi dei farmaci antipertensivi

8.7.1.1. Effetti avversi sintomatici

I farmaci antipertensivi hanno molteplici effetti collaterali, che sembrerebbero verificarsi più frequentemente nelle donne^{536,593,594}. Anche se generalmente ben tollerati, gli effetti collaterali più comuni comprendono mal di testa, tosse, vertigini o capogiri, diarrea o costipazione, affaticamento, gonfiore alle caviglie e problemi di erezione, a seconda della classe di farmaci (Tabella S9 del materiale supplementare online)^{536,550,593-597}.

Negli studi randomizzati condotti in soggetti adulti di età >60 anni, il tasso complessivo di sospensione dei farmaci antipertensivi a causa degli effetti avversi è risultato superiore a quello del placebo (circa 15% vs 5%)⁵⁹³. In una revisione sistematica, che ha incluso 58 RCT per un numero totale di 280638 partecipanti, non è stato evidenziato alcun aumento del rischio relativo di cadute nei soggetti in trattamento farmacologico antipertensivo⁵⁵⁰, ma è stato riscontrato un aumento del rischio relativo di iperkaliemia lieve, danno renale acuto, ipotensione e sincope. Inoltre, i soggetti adulti con un elevato grado di fragilità sono stati esclusi dagli studi che hanno valutato la terapia antipertensiva, il che è rilevante in quanto questi pazienti sono maggiormente predisposti a sviluppare effetti avversi e ad assumere la politerapia (vedi materiale supplementare online)⁵⁹⁶.

8.7.1.2. Effetti renali

In una revisione sistematica, il trattamento antipertensivo è risultato associato ad un aumentato rischio di danno renale acuto e di iperkaliemia⁵⁵⁰. All'analisi degli outcome suddivisa per le specifiche classi di farmaci, i farmaci che agiscono sul SRAA si associavano più frequentemente a danno renale acuto e iperkaliemia⁵⁵⁰.

I pazienti con CKD significativa tendono a essere esclusi dagli RCT^{137,545,598}; pertanto, nell'extrapolare i risultati di una terapia antipertensiva più intensiva ai pazienti con CKD moderato-severa è importante rammentarsi di questi criteri di esclusione e tenere presente che i pazienti con CKD hanno maggiori probabilità di essere affetti da ipertensione resistente (vedi Sezione 9)⁵⁹⁹.

8.7.1.3. Disfunzione erettile

Le classi di farmaci antipertensivi più datate (compresi i diuretici, i beta-bloccanti e gli agenti ad azione centrale) sono associate a disfunzione erettile⁶⁰⁰, mentre le classi più recenti hanno effetti neutri⁶⁰¹. Gli ARB possono avere effetti favorevoli sulla funzione erettile⁶⁰².

8.7.2. Numero di compresse e mancata aderenza

Un trattamento più intensivo della PA elevata e dell'ipertensione può comportare più frequentemente la necessità di assumere una politerapia e un maggior numero di compresse, con conseguente mancata aderenza^{603,604}. Le combinazioni di farmaci a dose fissa in compressa singola possono contribuire a ridurre il numero di compresse e sono raccomandate per migliorare l'aderenza (fare riferimento alla Sezione 8.3.4).

Una riduzione pressoria più intensiva (pur diminuendo i costi per effetto di un minor rischio di MCV)⁶⁰⁵ può anche comportare un aumento dei costi sanitari diretti e indiretti iniziali, a causa di una maggior numero di persone che necessitano della terapia farmacologica e di una maggiore richiesta di strategie di aderenza basate sulla tecnologia, che possono essere difficili da implementare, soprattutto in contesti dove le risorse sono limitate⁶⁰⁴.

8.7.3. Conseguenze potenzialmente nocive del trattamento antipertensivo nei soggetti fragili di età avanzata

Le conseguenze indesiderate correlate alla riduzione dei valori pressori (ipotensione, sincope, cadute) possono rivelarsi pericolose soprattutto per gli anziani fragili⁶⁰⁶. Alcuni studi retrospettivi condotti in soggetti adulti di età >75 anni della popolazione generale, che sarebbero risultati eleggibili nello studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), hanno riportato un tasso di danni da caduta e sincope quasi 5 volte più elevato rispetto al gruppo assegnato alle cure standard. Ciò sta ad indicare che il bias dei partecipanti sani può aver contribuito ai risultati dello studio SPRINT e di altri studi simili, e che i risultati potrebbero non essere completamente generalizzabili agli adulti più anziani nell'assistenza clinica di routine⁶⁰⁷.

Oltre all'età, si dovrebbe tenere conto della capacità funzionale dei pazienti per evitare conseguenze indesiderate correlate alla riduzione dei valori pressori in una coorte più fragile. Nonostante l'età cronologica, i pazienti ipertesi di età avanzata che sono in forma e possono svolgere autonomamente le attività della vita quotidiana possono trarre beneficio dal trattamento diretto dalle linee guida alla stregua delle coorti più giovani¹³¹. Tuttavia, per evitare conseguenze indesiderate è necessario che nei pazienti anziani fragili vengano adattati i target ed i piani terapeutici, prevedendo la valutazione della fragilità, in termini di stato cognitivo, rischio di cadute, propensione all'ipotensione ortostatica sintomatica, politerapia e altre comorbidità^{608,609}. Da sottolineare, come anche specificato nella Sezione 9, che alcuni dati indicano un beneficio di una riduzione pressoria più intensiva sulla funzio-

ne cognitiva^{523,610,611}. Nei pazienti con una perdita di funzione ma in grado di svolgere le attività quotidiane si rende necessaria una valutazione geriatrica più dettagliata per esplorare i rischi ed i benefici del trattamento, nonché per personalizzare le strategie terapeutiche, se opportuno. Nei pazienti che sono sia funzionalmente compromessi sia incapaci di svolgere le attività quotidiane occorre personalizzare gli obiettivi terapeutici del trattamento dell'ipertensione, anche interrompendo la terapia se ritenuto opportuno (vedi Sezione 9.3)⁵⁹⁶.

8.7.4. Inerzia clinica nel ridurre i valori pressori

Il timore di gravi eventi avversi con l'impiego dei farmaci antipertensivi è spesso riferito come motivo di inerzia clinica, anche se ad oggi le evidenze derivate da metanalisi di RCT indicano che queste preoccupazioni sugli effetti collaterali sembrerebbero esagerate^{550,612}. Tuttavia, negli RCT sono incluse spesso popolazioni meno fragili e con minori multimorbidità, più facilmente in grado di tollerare il trattamento⁶¹³. Di conseguenza, potrebbero essere riportati meno effetti avversi di quelli attesi nella popolazione generale. È compito di ogni medico avviare un processo decisionale condiviso con ciascun paziente, in particolare con i pazienti appartenenti a gruppi vulnerabili e con quelli con storia di pregressi eventi avversi, soppesando i potenziali benefici ed i rischi del trattamento^{614,615}.

9. GESTIONE DI CATEGORIE DI PAZIENTI E CIRCOSTANZE PARTICOLARI

9.1. Giovani adulti (18-40 anni)

9.1.1. Definizione ed epidemiologia

In queste linee guida per "giovani adulti" si intendono i soggetti di età compresa tra i 18 ed i 40 anni. La prevalenza dell'ipertensione nei giovani adulti è in aumento sia negli uomini che nelle donne⁶¹⁶⁻⁶¹⁸; a ciò contribuisce uno stile di vita non salutare, il sesso, l'obesità e i fattori socio-economici^{617,619-621}. Negli ultimi decenni, nei giovani adulti il carico di MCV correlato all'ipertensione, valutato come mortalità o anni di vita con disabilità, è aumentato soprattutto nei paesi a basso e medio reddito e negli uomini⁶²². La consapevolezza, il trattamento e il controllo dell'ipertensione nei giovani adulti sono inferiori rispetto ad altre categorie di età, a causa di un peggiore controllo negli uomini di giovane età⁶²³.

L'ipertensione sistolica e diastolica e l'ipertensione diastolica isolata si associano nei giovani ad un aumentato rischio di MCV (vedi materiale supplementare online)⁶²⁴. Per l'ipertensione sistolica isolata nei giovani si rimanda alla Sezione 9.4.

9.1.2. Ipertensione secondaria nei giovani adulti

L'ipertensione secondaria è più frequente nell'ipertensione ad insorgenza giovanile piuttosto che tardiva, con una prevalenza riportata da alcuni centri di riferimento del 15-30% nei giovani adulti ipertesi^{625,626}. Le principali cause di ipertensione secondaria sono rappresentate da ipertensione indotta da farmaci (es. contraccettivi orali a base di estrogeni e progesterone, farmaci per la cura del raffreddore) e l'iperaldosteronismo primario. Deve essere indagato l'uso di droghe/sostanze a scopo ricreativo, nonché di integratori e bevande energetiche (vedi Sezione 7).

I contraccettivi combinati estro-progestinici sono tra le cause più frequenti di ipertensione indotta da farmaci nelle

giovani donne^{627,628} e non dovrebbero essere utilizzati nelle donne ipertese a meno che non esista un altro metodo disponibile o accettabile per la paziente⁶²⁹. Al contrario, i contraccettivi orali esclusivamente progestinici sono generalmente considerati sicuri nelle donne con ipertensione^{89,630,631}. Nelle giovani donne dovrebbe essere presa in considerazione la displasia fibromuscolare come causa di ipertensione secondaria^{626,632}, mentre l'iperaldosteronismo primario, la forma più comune di ipertensione secondaria, è ugualmente comune nelle diverse classi di età³¹⁶. Lo screening per l'ipertensione secondaria è quindi raccomandato nei giovani adulti con ipertensione. Tuttavia, i giovani adulti obesi presentano più frequentemente ipertensione primaria, e in questo caso dovrebbe essere presa in considerazione anche l'OSAS⁶³³.

9.1.3. Misurazione e gestione della pressione arteriosa nei giovani adulti

Nei giovani adulti si raccomanda di effettuare la misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico per confermare la diagnosi, in quanto in questa categoria di soggetti si verifica l'effetto camice bianco⁶³⁴. In considerazione del minor rischio assoluto di MCV in questa fascia di età rispetto agli adulti di età più avanzata, non sono stati condotti studi randomizzati con endpoint "hard" sulla riduzione della PA nei giovani adulti. Tuttavia, poiché la riduzione del rischio relativo con il trattamento antipertensivo è omogenea in qualsiasi gruppo di età, compresi i soggetti di età <55 anni¹³¹, anche i giovani adulti con indicazioni adeguate dovrebbero trarre beneficio dalla terapia antipertensiva. L'algoritmo per la gestione dell'ipertensione basato sul rischio di MCV proposto nella Sezione 6 non è interamente applicabile ai giovani adulti, in quanto lo SCORE2 non è stato validato nei soggetti di età <40 anni. Anche la stratificazione del rischio basata sulla valutazione del rischio nel corso della vita non è applicabile ai giovani adulti (es. di età 20-30 anni)¹²⁸. In assenza di MCV accertata, diabete mellito, ipercolesterolemia familiare e CKD moderato-severa, nella maggior parte dei giovani adulti per stabilire quando iniziare il trattamento antipertensivo è appropriato fare riferimento ad un valore soglia di PA clinica 140/90 mmHg. Tuttavia, nei pazienti di età <40 anni può essere presa in considerazione la valutazione dell'HMOD per stratificare i soggetti con PA elevata in una categoria di rischio più elevata. Ad esempio, la rigidità arteriosa contribuisce ad una migliore riclassificazione del rischio di MCV nei soggetti di età <50 anni rispetto a quelli di età più avanzata^{28,215}. Anche la massa ventricolare sinistra all'ecocardiografia mantiene la sua capacità di riclassificazione e discriminazione nei giovani adulti in aggiunta agli score di rischio (vedi Sezione 6 per la discussione sui modificatori del rischio)²⁸⁹.

Indipendentemente dal rischio CV, a tutti i giovani adulti con PA elevata è necessario raccomandare di attenersi alle indicazioni per uno stile di vita sano nell'ottica di conseguire una riduzione dei valori pressori. Ad ogni visita andrebbe discusso della pianificazione familiare con le giovani donne in età fertile^{635,636}.

I giovani adulti mostrano una scarsa aderenza al trattamento, inferiore al 50% secondo alcuni studi²⁵¹, ed è quindi importante sottolineare l'importanza dell'aderenza, dell'educazione e delle strutture sanitarie per il follow-up (vedi Sezioni 7 e 11).

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei giovani adulti (Tabelle 36 e 37 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Negli adulti con diagnosi di ipertensione prima dei 40 anni è raccomandato uno screening completo per le principali cause di ipertensione secondaria, ad esclusione dei giovani adulti obesi nei quali si raccomanda di valutare inizialmente l'eventuale presenza di apnea ostruttiva notturna ^{316,626} .	I	B
Poiché il sistema SCORE2 non è stato validato nei soggetti di età <40 anni, lo screening per la ricerca di HMOD può essere preso in considerazione nei soggetti giovani con PA elevata che non presentano altre condizioni ad alto rischio di MCV per identificare coloro che potrebbero essere trattati con terapia farmacologica ^{28,215} .	IIb	B

HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.2. Gravidanza

9.2.1. Definizione ed epidemiologia

La definizione di ipertensione in gravidanza implica valori di PA sistolica ≥ 140 mmHg e/o di PA diastolica ≥ 90 mmHg, sulla base di ripetute misurazioni effettuate in occasione di due visite o a distanza di ≥ 15 min in caso di ipertensione severa ($\geq 160/110$ mmHg)^{1,637,638}.

L'ipertensione in gravidanza rappresenta la seconda causa di mortalità materna dopo l'emorragia peri-partum⁶³⁹. Circa il 7% delle gravidanze è complicato da ipertensione, di cui il 3% dovuto a preeclampsia e circa l'1% ad ipertensione cronica o preesistente⁶⁴⁰. Le donne con storia di disordini ipertensivi durante la gravidanza sono ad aumentato rischio di successiva ipertensione e di MCV⁶⁴⁰⁻⁶⁴².

9.2.2. Classificazione dell'ipertensione in gravidanza

L'ipertensione in gravidanza comprende:

Ipertensione cronica: precede la gravidanza, si sviluppa prima di 20 settimane di gestazione, persiste per oltre 6 settimane post-partum e può associarsi a proteinuria.

Ipertensione gestazionale: si sviluppa dopo le prime 20 settimane di gestazione e si risolve generalmente entro 6 settimane dal parto.

Ipertensione prenatale non classificabile: ipertensione diagnosticata ad una prima misurazione della PA effettuata dopo 20 settimane di gestazione, senza che sia possibile definire se fosse preesistente. È necessaria una rivalutazione a 6 settimane dal parto.

Preeclampsia: ipertensione gestazionale accompagnata dalla nuova insorgenza di: (a) proteinuria (>0.3 g/die o ACR ≥ 30 mg/mmol), (b) altro tipo di disfunzione degli organi materni, come danno renale acuto (creatinina sierica ≥ 1 mg/dl), disfunzione epatica (transaminasi elevate >40 UI/l con o senza dolore addominale localizzato al quadrante superiore destro o epigastrico), complicanze neurologiche (convulsioni, alterazione dello stato mentale, cecità, ictus, forti mal di testa e

scotomi visivi persistenti) o complicanze ematologiche (conta piastrinica <150 000/μl, coagulazione intravascolare disseminata, emolisi), o (c) insufficienza uteroplacentare (es. restrizione della crescita fetale, analisi della forma d'onda Doppler dell'arteria ombelicale o bambino nato morto)⁶⁴³. L'unica cura consiste nell'induzione del parto, raccomandata a 37 settimane di gestazione o prima nei casi ad alto rischio. La diagnosi di preeclampsia non è necessariamente subordinata alla presenza di proteinuria, anche se si riscontra nel 70% circa dei casi⁶⁴⁴. Inoltre, la comparsa di proteinuria può rappresentare una manifestazione tardiva della preeclampsia e deve quindi essere sospettata quando l'ipertensione *de novo* si accompagna a cefalea, disturbi visivi, dolore addominale o alterazioni dei parametri di laboratorio, in particolare una ridotta conta piastrinica e/o alterata funzione epatica.

Nel trattare l'ipertensione in gravidanza devono essere escluse altre potenziali cause di elevati valori pressori, come il dolore e l'ansia.

9.2.3. Misurazione della pressione arteriosa in gravidanza

Per le informazioni sulle modalità di misurazione della PA in gravidanza si rimanda alla Sezione 5.5.1⁶⁴⁵. È importante ribadire che i dispositivi oscillometrici tendono a sottostimare la PA reale e non sono affidabili in caso di preeclampsia severa; inoltre, solamente alcuni sono stati validati in gravidanza. Si sottolinea che per la misurazione della PA in gravidanza e nelle donne con preeclampsia devono essere utilizzati unicamente gli apparecchi validati (<https://stridebp.org>).

9.2.4. Indagini per l'ipertensione in gravidanza

Le indagini di laboratorio basilari comprendono l'analisi delle urine, l'esame emocromocitometrico, l'ematocrito, gli enzimi epatici, la creatininemia e l'uricemia. La presenza di iperuricemia è tipica della preeclampsia e identifica le donne con ipertensione ad aumentato rischio di outcome avversi materni e fetali⁶⁴⁶.

In tutte le donne gravide dovrebbe essere valutata la proteinuria nelle prime fasi della gravidanza (es. a 11-14 settimane di gestazione)⁶⁴⁷. Uno stick urinario ≥1+ dovrebbe indurre ad effettuare ulteriori indagini, compresa la valutazione dell'ACR su campione estemporaneo delle urine⁶⁴⁸. Un valore di ACR <30 mg/mmol (<0.3 mg/mg) può escludere la presenza di proteinuria⁶⁴⁹, mentre valori più elevati necessitano della raccolta delle urine nelle 24h.

In uno studio, il 10% delle donne gravide con ipertensione cronica presentava ipertensione secondaria (stimata nello 0.24% delle gravidanze)⁶⁵⁰. L'ipertensione secondaria in gravidanza si associa ad un aumentato rischio di outcome avversi⁶⁵⁰. La CKD rappresenta la causa più frequente di ipertensione secondaria in gravidanza. L'insorgenza di ipertensione durante il primo trimestre, al picco della secrezione di gonadotropina corionica umana, dovrebbe indurre a prendere in considerazione la presenza di iperaldosteronismo primario⁶⁵¹. Il feocromocitoma diagnosticato durante la gravidanza è estremamente raro (0.002% delle gravidanze) ma si associa ad elevata morbidità^{652,653}.

9.2.5. Prevenzione dell'ipertensione e della preeclampsia

L'esercizio fisico di moderata-bassa intensità, soprattutto se eseguito sotto supervisione e iniziato durante il primo trimestre

di gravidanza, si associa ad un minor rischio di sviluppare ipertensione gestazionale⁶⁵⁴. Pertanto, previa consultazione con il medico ostetrico e in assenza di controindicazioni, tutte le donne gravide dovrebbero praticare attività fisica⁶⁵⁵. I fattori correlati al rischio di preeclampsia sono riportati nel materiale supplementare online.

Le donne a rischio moderato-alto di preeclampsia devono essere consigliate ad assumere prima di coricarsi 100-150 mg/die di aspirina dalla 12^a alla 36^a settimana di gestazione^{647,656,657}.

Per la prevenzione della preeclampsia nelle donne con un basso apporto dietetico di calcio (<600 mg/die) si raccomanda la supplementazione di 0.5-2 g/die di calcio per via orale^{658,659}.

9.2.6. Inizio del trattamento e target pressori

La gestione in acuto della PA nelle donne con preeclampsia o eclampsia è descritta in dettaglio nella Sezione 10.4.

Le metanalisi non hanno evidenziato un aumentato rischio di partorire neonati piccoli per l'età gestazionale nelle donne in gravidanza con ipertensione lieve in trattamento antipertensivo⁶⁶⁰. Malgrado la storica scarsità di dati derivati dai trial, nelle precedenti linee guida europee^{1,89} veniva raccomandato di iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo (a) in tutte le donne con valori persistentemente elevati di PA clinica (≥150/90 mmHg) e (b) nelle donne con ipertensione gestazionale (con o senza proteinuria), ipertensione preesistente con concomitante ipertensione gestazionale, o ipertensione con HMOD subclinico che presentano valori di PA clinica >140/90 mmHg.

Nello studio CHAP, le donne gravide con ipertensione cronica e valori di PA ≥140/90 mmHg che hanno ricevuto un trattamento antipertensivo hanno sviluppato meno frequentemente preeclampsia severa e sono state sottoposte meno frequentemente a parto pretermine prima della 35^a settimana rispetto alle donne nelle quali il trattamento era stato somministrato solamente in caso di ipertensione severa (PA ≥160/105 mmHg)⁸⁸. Un controllo pressorio più stringente (target di PA diastolica <85 mmHg) rispetto ad uno meno stringente (target di PA diastolica <100 mmHg) è risultato associato ad una minore incidenza di successiva ipertensione materna severa (PA ≥160/110 mmHg), ma non ha determinato una riduzione degli outcome avversi fetali o materni nelle donne con ipertensione lieve al basale (PA diastolica 85-105 mmHg)⁶⁶¹.

Il trattamento antipertensivo è raccomandato in tutte le donne gravide con valori confermati di PA ≥140/90 mmHg al fine di ridurre la progressione verso l'ipertensione severa ed i relativi rischi di outcome avversi della gravidanza^{660,661}. Nelle donne con ipertensione preesistente e ipertensione gestazionale con o senza preeclampsia si raccomanda di ridurre i valori di PA sistolica/diastolica al di sotto di 140/80-90 mmHg⁶⁶¹. Non esistono evidenze a supporto di un target pressorio <120-129/70-79 mmHg in gravidanza, al contrario dei dati disponibili per le pazienti non gravide in trattamento antipertensivo.

9.2.7. Gestione dell'ipertensione lieve in gravidanza (PA clinica 140-159/90-109 mmHg)

Gli inibitori del SRA non sono raccomandati in gravidanza in ragione dei loro effetti avversi feto-neonatali. I farmaci antipertensivi preferenziali sono: i betabloccanti (la maggior parte dei dati disponibili riguardano il labetalolo, un beta-bloccante

te non selettivo che agisce anche come alfa-bloccante a dosi più elevate; anche il metoprololo e il bisoprololo sono ritenuti sicuri), i CCB diidropiridinici (la maggior parte dei dati disponibili riguardano la nifedipina, generalmente considerata di prima scelta, ma anche la felodipina, la nitrendipina, l'amlodipina e l'isradipina) e la metildopa^{662,663}. In una metanalisi, i betabloccanti e i CCB sono risultati più efficaci della metildopa nel prevenire l'insorgenza di ipertensione severa⁶⁶⁰. Da sottolineare però che dovrebbe essere evitato l'uso dell'atenololo, in quanto associato a restrizione della crescita fetale^{664,665}. La metildopa è risultata associata ad un aumentato rischio di depressione post-partum e deve quindi essere somministrata con cautela sia durante che dopo il parto⁶³⁷. L'idralazina può essere particolarmente efficace in caso di ipertensione severa in gravidanza e può essere somministrata per via endovenosa (e.v.) nei pazienti ospedalizzati per ipertensione (Sezione 10)⁶⁶⁶⁻⁶⁶⁸. Esistono solamente pochi dati sulla sicurezza dei diuretici tiazidici in gravidanza che devono quindi essere utilizzati con cautela, mentre altri diuretici come la furosemide non sono controindicati e possono essere necessari in alcune situazioni (vedi materiale supplementare online)⁶⁶⁹.

9.2.8. Gestione dell'ipertensione severa in gravidanza (>160/110 mmHg)

L'insorgenza acuta di ipertensione severa della durata di oltre 15 min è considerata un'emergenza ipertensiva in gravidanza per la quale si rimanda alla Sezione 10.4.2.

9.2.9. Gestione della pressione arteriosa post-partum

Nelle donne con ipertensione in gravidanza, la misurazione della PA dovrebbe essere effettuata entro 6 h dal parto e possibilmente ogni giorno per almeno 1 settimana dopo la dimissione ospedaliera⁶³⁷. L'ipertensione post-partum è un'evenienza frequente nella prima settimana e si associa ad ospedalizzazione prolungata⁶⁷⁰.

Le donne con ipertensione in gravidanza sono a maggior rischio di ipertensione cronica⁶⁷¹, CKD⁶⁷² e MCV^{177,223,640}. Il rischio relativo di ipertensione cronica è maggiore nei primi 6 mesi dopo il parto e, quindi, è opportuno uno screening regolare in queste donne⁶⁷³. Le donne con ipertensione gestazionale, soprattutto quelle con preeclampsia, presentano un rischio più elevato di ipertensione mascherata⁶⁷⁴. Le rilevazioni pressorie, possibilmente effettuate anche al di fuori dall'ambiente medico, le analisi delle urine e la valutazione del rischio di MCV dovrebbero essere eseguite almeno a 6-12 settimane, 6 mesi e 12 mesi dopo il parto e successivamente ogni anno. Dati recenti depongono per la potenziale utilità dell'automonitoraggio della PA durante l'intenso periodo post-partum⁶⁷⁵.

Tutti i farmaci antipertensivi vengono escreti nel latte materno⁶³⁷, nella maggior parte dei casi in concentrazioni molto basse, fatta eccezione per il propranololo, l'atenololo, l'acetubololo e la nifedipina (Tabella S11 del materiale supplementare online)⁶³⁷.

9.2.10. Rischio di disordini ipertensivi recidivanti nelle gravidanze successive

Circa il 20-30% delle donne che hanno sviluppato disordini ipertensivi nel corso di una precedente gravidanza vanno incontro a recidive nelle gravidanze successive^{676,677}. Tanto più precocemente è insorta l'ipertensione nella prima gravidanza, tanto più è elevato il rischio di recidiva nelle gravidanze successive⁶⁷⁷.

Per ulteriori dettagli sulla gestione dell'ipertensione e di altri disordini CV in gravidanza si rimanda ad altre pubblicazioni^{89,637}.

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione in gravidanza (Tabelle 38-40 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nelle donne con ipertensione gestazionale si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico in presenza di valori di PA sistolica clinica ≥ 140 mmHg o di PA diastolica clinica ≥ 90 mmHg ⁶⁶¹ .	I	B
Nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico in presenza di valori di PA sistolica clinica ≥ 140 mmHg o di PA diastolica clinica ≥ 90 mmHg ^{88,660,661,678} .	I	B
Nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica si raccomanda di ridurre la PA al di sotto di 140/90 mmHg ma non al di sotto di 80 mmHg per la PA diastolica.	I	C
I CCB diidropiridinici (preferibilmente nifedipina a rilascio prolungato), il labetalolo e la metildopa sono raccomandati quali farmaci di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza.	I	C
Previa consultazione con un medico ostetrico ed in assenza di controindicazioni, l'esercizio fisico di moderata-bassa intensità è raccomandato in tutte le donne in gravidanza per ridurre il rischio di ipertensione gestazionale e di preeclampsia ^{654,655} .	I	B
Valori di PA sistolica ≥ 160 mmHg o di PA diastolica ≥ 110 mmHg in gravidanza possono essere indicativi di un'emergenza e dovrebbe essere presa in considerazione l'ospedalizzazione immediata.	IIa	C
L'HBPM e l'ABPM dovrebbero essere presi in considerazione per escludere la presenza di ipertensione da camice bianco e di ipertensione mascherata, che sono più comuni in gravidanza ⁶⁷⁹ .	IIa	C
I bloccanti del SRA non sono raccomandati in gravidanza ^{680,681} .	III	B

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; CCB, calcio-antagonista; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.3. Età molto avanzata (≥ 85 anni), fragilità, multimorbilità e politerapia

9.3.1. Definizione di fragilità

La fragilità viene comunemente definita come una sindrome biologica età-correlata caratterizzata da una riduzione delle riserve funzionali, dovuta alla disregolazione di diversi sistemi fisiologici⁶⁸². Tale condizione mette a rischio l'individuo a causa della diminuita resistenza agli "stressor" fisiologici e si

associa ad outcome sfavorevole, come disabilità, ospedalizzazione e morte⁶⁸³. La prevalenza stimata della fragilità nei soggetti di età >65 anni è del 7-16% ed è maggiore nelle donne rispetto agli uomini^{684,685}. Anche se il principale determinante della fragilità è l'età, occorre distinguere l'età cronologica da quella biologica⁶⁸⁶, vale a dire che un paziente anziano può essere in forma e robusto, mentre un paziente giovane multimorbido può essere fragile. Nei pazienti anziani l'impiego di più farmaci può avere degli effetti meno prevedibili sulla PA, in conseguenza della maggiore competizione dei meccanismi sottostanti responsabili della loro degradazione ed eliminazione e perché la capacità del sistema baro-⁶⁸⁷ e chemoriflesso⁶⁸⁸ di mantenere valori pressori stabili sotto trattamento può diminuire con l'invecchiamento.

Per quanto riguarda la PA, ci sono due aspetti che rendono complicata l'interpretazione dei dati della letteratura sulla fragilità. In primo luogo, la fragilità di per sé è un forte predittore di mortalità e di complicanze CV⁶⁸⁹ e si accompagna ad una diminuzione della PA sistolica⁶⁹⁰, il che implica la questione della cosiddetta curva J della PA (vedi Sezione 9.8) e della causalità inversa, in base alla quale è lo stato di fragilità piuttosto che un'eccessiva riduzione pressoria ad avere un impatto negativo sulla salute. Soltanto gli studi clinici adeguatamente randomizzati e controllati consentono di differenziare gli effetti della fragilità da quelli di un trattamento antipertensivo esageratamente intensivo, ma purtroppo solamente pochi studi in questo contesto hanno incluso un numero sostanziale di pazienti fragili. In secondo luogo, non esiste un consenso

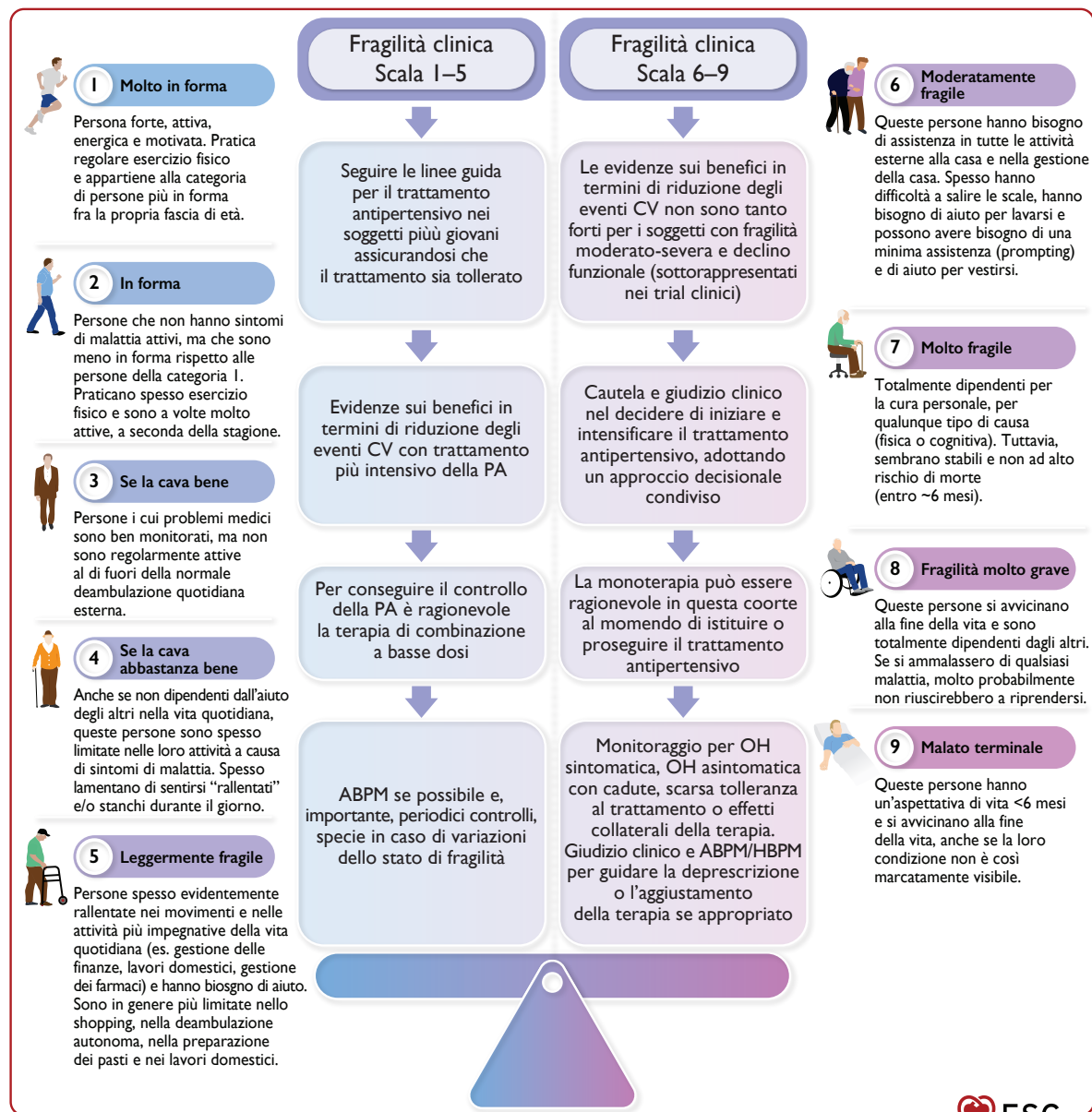


Figura 21. Valutazione della fragilità nella gestione della pressione arteriosa.

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; CV, cardiovascolare; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; OH, ipotensione ortostatica; PA, pressione arteriosa. Adattata da Rockwood et al.⁶⁹³

sulla classificazione della fragilità nella pratica clinica quotidiana⁶⁰⁶. Esistono scale per la fragilità complesse utilizzabili negli studi di ricerca^{523,691} ma, a meno che non vengano generate elettronicamente⁶⁹², non sono del tutto pratiche nell'assistenza clinica di routine. Tuttavia, la scala clinica per la fragilità (Figura 21) è intuitiva e facile da somministrare ed è stata validata per la stima del rischio di mortalità a 5 anni^{596,693}.

9.3.2. Studi randomizzati controllati sul trattamento antipertensivo nei pazienti anziani fragili

Solamente un numero limitato di soggetti adulti di età ≥ 85 anni sono stati inclusi nei trial¹³¹; inoltre, non sempre i dati degli RCT possono essere generalizzabili ai pazienti molto fragili^{692,694-697}. Tuttavia, le evidenze attualmente disponibili derivate dagli RCT non hanno documentato nei pazienti arruolati più fragili un minor beneficio del trattamento antipertensivo (cioè non è stata rilevata alcuna modifica dell'effetto), anche se probabilmente i pazienti non presentavano più di una lieve fragilità (vedi materiale supplementare online)^{523,694,698}.

In mancanza di solide evidenze dai trial randomizzati, alcuni studi osservazionali hanno suggerito che una riduzione dei valori pressori potrebbe non essere giustificata o addirittura essere nociva nei pazienti con fragilità significativa o multimorbilità, in particolare quando la PA non è molto elevata. Ad esempio, in una revisione sistematica e in una metanalisi di studi non randomizzati che hanno valutato l'associazione tra valori pressori e rischio di mortalità nei pazienti anziani, è stata evidenziata un'interazione con lo stato di fragilità, deponendo per un possibile effetto nocivo della riduzione pressoria in questa categoria di pazienti⁶⁹⁹. Tuttavia, come sottolineato in precedenza e come riportato nella Sezione 9.8, il riscontro di una curva J in questi studi osservazionali non è affidabile per orientare l'assistenza clinica, a causa dei potenziali bias che possono inficiare i risultati. Ad esempio, oltre alla causalità inversa, la rigidità delle arterie di grosso calibro si associa sia a ridotti valori di PA diastolica sia ad un aumento della mortalità⁶⁹⁷. Inoltre, il rischio assoluto di MCV aumenta con l'età, il che sta ad indicare che potrebbe essere necessario trattare un numero inferiore di pazienti anziani rispetto a quelli più giovani con ipertensione per prevenire un outcome avverso per la salute⁷⁰⁰.

Pertanto, sulla base della totalità delle evidenze degli studi clinici^{523,694,701,702}, i pazienti molto anziani e fragili con ipertensione non dovrebbero vedersi negati i potenziali benefici di un trattamento antipertensivo mirato a conseguire un target di PA 120-129/70-79 mmHg, ferma restando la priorità di un processo decisionale personalizzato. Oltre alla gestione dei valori pressori, è importante valutare anche se sia possibile correggere le cause reversibili della fragilità, ad esempio trattando le comorbilità sottostanti o prevedendo una fisioterapia per il rafforzamento muscolare o l'esercizio fisico sotto supervisione e un allenamento per migliorare la coordinazione e l'equilibrio⁷⁰³.

9.3.3. Inizio del trattamento antipertensivo nei pazienti molto anziani o fragili

Tutti i pazienti devono essere informati in modo esaustivo dei benefici e dei rischi che comporta l'instaurazione di un trattamento antipertensivo, in modo da tenere conto delle loro preferenze. Tra le 34 linee guida disponibili sull'ipertensione, 18 hanno raccomandato un obiettivo di PA sistolica di 150 mmHg nei pazienti anziani e/o fragili, mentre 4 si sono espresse a favore di un obiettivo di PA sistolica <130 o <120 mmHg⁷⁰⁴.

Il trattamento può essere iniziato con un calcio-antagonista diidropiridinico a lunga durata d'azione^{596,705}. Per conseguire il controllo pressorio può essere utilizzato anche un ACE-inibitore o, se controindicato, un ARB. Successivamente sono da preferire i diuretici tiazidici o simil-tiazidici a basse dosi, a meno che non sussistano delle specifiche controindicazioni, come gotta, ipotensione ortostatica o disturbi della minzione (come la sincope da minzione)^{596,705}. I beta-bloccanti sono meno consigliabili in quanto riducono la frequenza cardiaca, provocano affaticamento e aumentano l'ampiezza dell'onda di polso sistolica, che non è sufficientemente attenuata nelle arterie elastiche centrali rigide. I beta-bloccanti vasodilatatori ed i vasodilatatori diretti (es. idralazina e minoxidil) sono associati ad un aumentato rischio di ipotensione ortostatica. Sebbene i dati siano contrastanti⁷⁰⁶, anche gli alfa-bloccanti sono considerati meno desiderabili, in quanto sembrano associarsi ad un aumentato rischio di ipotensione ortostatica e di cadute nei pazienti molto anziani (età ≥ 85 anni)^{707,708}. Gli alfa-1 bloccanti, come la doxazosina, la prazosina e la terazosina (utilizzati anche per il trattamento dei sintomi prostatici), inducono frequentemente ipotensione ortostatica⁹⁸. Una volta individuata la combinazione appropriata, una compressa combinata con una composizione variabile di due agenti può contribuire ad ottimizzare l'aderenza. Nella maggior parte dei pazienti molto anziani e/o fragili non è consigliabile iniziare con la terapia di combinazione, a meno che non presentino una PA molto elevata.

9.3.4. Mantenimento del trattamento antipertensivo nei pazienti molto anziani o fragili

Nei pazienti molto anziani e fragili che tollerano bene il trattamento antipertensivo non deve necessariamente essere ridotto il dosaggio o interrotta la terapia, ma è comunque opportuno tenere sotto controllo la situazione. In caso di fragilità progressiva, la PA sistolica tende a diminuire⁷⁰⁹, al punto che potrebbe rendersi necessario sospendere la terapia. È opportuno rivedere regolarmente i farmaci assunti dal paziente per stabilire quali farmaci antipertensivi potrebbero essere diventati controindicati a causa di prescrizioni concomitanti o dell'insorgenza di nuove comorbilità⁷⁰⁵. Per aiutare a orientare la deprescrizione degli agenti antipertensivi può essere utilizzato l'ABPM per rilevare la presenza di ipotensione ortostatica o valori pressori estremamente variabili non modulati dal riflesso nervoso autonomo^{687,688}.

Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti molto anziani o fragili (Tabella 41 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti anziani di età <85 anni che non presentano uno stato di fragilità moderata-severa, per il trattamento della PA elevata e dell'ipertensione si raccomanda di attenersi alle stesse linee guida previste per i pazienti più giovani, a condizione che il trattamento antipertensivo sia ben tollerato ^{131,523,524} .	I	A
Si raccomanda di mantenere il trattamento farmacologico antipertensivo a tempo indefinito, anche oltre gli 85 anni, se ben tollerato ⁵²³⁻⁵²⁵ .	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Tenuto conto che in questi contesti il beneficio in termini di riduzione di outcome CV avversi è incerto e che è consigliabile uno stretto monitoraggio della tolleranza al trattamento, la terapia antipertensiva dovrebbe essere presa in considerazione unicamente a fronte di valori pressori $\geq 140/90$ mmHg nei soggetti che soddisfano i seguenti criteri: ipotensione ortostatica sintomatica pre-trattamento, età ≥ 85 anni, fragilità moderata-severa clinicamente significativa e/o ridotta aspettativa di vita (< 3 anni) ^{131,524,526,527} .	Ila	B
Tenuto conto che nei soggetti con fragilità moderata-severa la sicurezza e l'efficacia del trattamento della PA sono meno certi, nei soggetti anziani dovrebbe essere preso in considerazione lo screening per fragilità utilizzando test clinici validati; le priorità di salute dei pazienti fragili e un approccio decisionale condiviso dovrebbero essere presi in considerazione nel definire il trattamento della PA e i target pressori ^{523,524,613,710} .	Ila	C
Nell'instaurare il trattamento antipertensivo nei pazienti di età ≥ 85 anni e/o con fragilità moderata-severa (a qualsiasi età) dovrebbero essere presi in considerazione i CCB diidropiridinici a lunga durata d'azione o gli inibitori del SRA, seguiti se necessario da un diuretico a basse dosi se tollerato, ma preferibilmente non da un beta-bloccante (in assenza di specifiche indicazioni) o un alfa-bloccante ⁷¹¹ .	Ila	B
Qualora con il progredire della fragilità si riscontri un calo dei valori pressori, può essere presa in considerazione la deprescrizione dei farmaci antipertensivi (e di altri farmaci che possono ridurre la PA, come sedativi e alfa-bloccanti specifici per l'ipertrofia prostatica) ⁷¹² .	Ilb	C

CCB, calcio-antagonista; CV, cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.4. Ipertensione sistolica e diastolica isolata

9.4.1. Definizione di ipertensione sistolica isolata

L'ipertensione sistolica isolata, solitamente definita da valori di PA sistolica ≥ 140 mmHg e di PA diastolica < 90 mmHg, si sviluppa raramente nei pazienti di giovane età⁷¹³, mentre rappresenta la forma di ipertensione più comune nei pazienti anziani, tanto che oltre l'80% dei pazienti ipertesi non trattati di età > 60 anni presentano ipertensione sistolica isolata⁷¹⁴.

9.4.2. Ipertensione sistolica isolata, fattori di rischio e invecchiamento

La PA sistolica aumenta con l'età in entrambi i sessi fino all'ottava decade di vita, mentre la PA diastolica aumenta gradualmente fino alla quinta o sesta decade di vita, stabilizzandosi o diminuendo successivamente. Di conseguenza, la pressione differenziale (la differenza tra PA sistolica e diastolica) aumen-

ta gradualmente a partire dalla mezza età³⁴. Queste variazioni nei valori pressori sono correlate ad un aumento della rigidità aortica che si verifica con l'avanzare dell'età^{715,716}.

In considerazione del fatto che la maggior parte dei pazienti anziani ipertesi presenta ipertensione sistolica isolata e che con l'avanzare dell'età il rischio di eventi CV è dettato più dalla PA sistolica che dalla PA diastolica⁷¹⁷, la gestione dell'ipertensione sistolica isolata nei soggetti anziani è sostanzialmente analoga a quella dell'ipertensione combinata sisto-diastolica osservata negli adulti di giovane età⁷¹⁸. Nei primi studi sull'ipertensione sistolica isolata sono stati utilizzati target di trattamento della PA sistolica di 160 o 150 mmHg⁷¹⁸. Tuttavia, i risultati degli studi SPRINT e STEP (Strategy of Blood Pressure Intervention in Elderly Hypertensive Patients) (PA media all'ingresso nello studio rispettivamente di 140/78 mmHg e 146/82 mmHg, stando ad indicare che molti dei pazienti presentavano ipertensione sistolica isolata) confermano che target più bassi di PA sistolica sono efficaci nel ridurre gli eventi CV nei pazienti con ipertensione sistolica isolata (vedi materiale supplementare online)^{135,136}.

Tenuto conto che il trattamento antipertensivo determina una riduzione del rischio relativo omogenea in tutte le fasce di età, mentre la riduzione del rischio assoluto è maggiore con l'avanzare dell'età¹³¹, nei pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata dovrebbe essere scongiurata l'inerzia terapeutica (vedi Sezione 9.3). Come riportato in precedenza, nei pazienti con ipertensione sistolica isolata o, più in generale, con rigidità arteriosa dovrebbero essere evitati i beta-bloccanti in quanto determinano un aumento della gittata sistolica (in conseguenza di una ridotta frequenza cardiaca)⁷¹⁸.

9.4.3. Ipertensione sistolica isolata nei giovani adulti

Nei giovani adulti (età < 40 anni), la presenza di ipertensione sistolica isolata comporta alcune considerazioni fisiopatologiche e cliniche. In questa categoria di pazienti, la rigidità arteriosa⁷¹³ e il rischio relativo di eventi CV⁶²⁴ sembrano essere analoghi a quelli dei soggetti senza ipertensione sistolica isolata e inferiori a quelli dei giovani adulti con ipertensione combinata sisto-diastolica e ipertensione diastolica isolata. In effetti, i giovani pazienti con ipertensione sistolica isolata sembrano costituire un gruppo eterogeneo⁷¹⁹. Pertanto, in questi soggetti potrebbe essere ragionevole valutare la PA centrale e la rigidità arteriosa, alla stregua di quanto raccomandato da altre società scientifiche^{720,721}. La misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico è raccomandata per escludere la presenza di ipertensione da camice bianco, che si associa frequentemente ad ipertensione sistolica isolata nei soggetti giovani⁶³⁴.

9.4.4. Ipertensione diastolica isolata

L'ipertensione diastolica isolata, definita da una PA sistolica < 140 mmHg e una PA diastolica ≥ 90 mmHg, è il fenotipo di ipertensione più comune nei giovani adulti, in particolare in quelli con obesità o altre alterazioni metaboliche^{722,723}. Negli adulti di età avanzata che presentano questo fenotipo occorre accertarsi che la PA diastolica sia stata misurata in maniera accurata⁷²⁴.

I pazienti con ipertensione diastolica isolata sembrano avere un rischio relativo leggermente più elevato di MCV del 5-30%^{548,723,725}. Tuttavia, poiché i pazienti con ipertensione diastolica isolata sono più giovani, tendono a sviluppare un numero limitato di eventi e sono necessari campioni molto

ampi per dimostrare tale associazione. Inoltre, tenuto conto che questi soggetti hanno un rischio assoluto di MCV basso (solitamente <10% in 10 anni), non è chiaro se la presenza di ipertensione diastolica isolata debba indurre ad iniziare la terapia farmacologica antipertensiva, specie in quelli con valori di PA sistolica al basale già entro il target di 120-129 mmHg⁷²³. In ogni caso, i pazienti con ipertensione diastolica isolata dovrebbero essere monitorati, in quanto a maggior rischio di ipertensione sistolica⁷²³.

Infine, è importante sottolineare che, per i pazienti che raggiungono il target di PA sistolica di 120-129 mmHg con il trattamento antipertensivo, esistono solamente limitate evidenze, e nessuna di elevata qualità, che dimostrino un miglioramento della prognosi CV con un'ulteriore intensificazione della terapia mirata a conseguire valori di PA sistolica/diastolica <120/70 mmHg^{547,723}.

9.5. Ipotensione ortostatica associata ad ipertensione supina

I pazienti con ipotensione ortostatica non sono necessariamente ipotesi ma al contrario molti presentano PA elevata in posizione supina o ipertensione supina. Molti di questi pazienti sono anche asintomatici. L'ipotensione ortostatica si riscontra nel 10% circa dei soggetti adulti ipertesi ed è definita da un calo della PA $\geq 20/10$ mmHg nel passare dalla posizione seduta o distesa alla posizione eretta (vedi Sezione 5.5.3)^{97,99}. La valutazione dell'ipotensione ortostatica deve essere effettuata entro 1 e/o 3 min dall'assunzione della posizione eretta. Poiché la valutazione nel passare dalla posizione seduta a quella eretta può portare a una sotto-rilevazione dell'ipotensione ortostatica, è preferibile, ove possibile, effettuare il test per l'ipotensione ortostatica effettuando la valutazione al passaggio dalla posizione supina (distesa) a quella eretta (vedi Sezione 5)^{56,98,726}.

La valutazione dell'ipotensione ortostatica è importante ai fini della gestione dei soggetti adulti con PA elevata o ipertensione per una serie di motivi. In primo luogo, i risultati degli studi che hanno evidenziato una correlazione tra un controllo pressorio più intensivo e un miglioramento dell'outcome potrebbero non essere generalizzabili ai pazienti con ipotensione ortostatica, specie se di entità severa (PA sistolica in posizione eretta <110 mmHg⁹⁷) e/o sintomatica. In secondo luogo, l'ipotensione ortostatica può associarsi a sintomi che possono limitare la tollerabilità del paziente ad approcci più intensivi di riduzione della PA. In terzo luogo, l'ipotensione ortostatica può associarsi a un aumento del rischio di effetti avversi spesso attribuiti anche all'effetto antipertensivo della terapia (es. ospedalizzazione per ipotensione)⁷²⁷. In quarto luogo, l'ipotensione ortostatica si associa ad un aumentato rischio di MCV⁷²⁸.

Tuttavia, negli studi randomizzati la frequenza di ipotensione ortostatica non è risultata più elevata nel braccio in trattamento antipertensivo più intensivo rispetto al braccio in trattamento antipertensivo meno intensivo^{726,727,729,730}. Pertanto, contrariamente a quanto comunemente si crede, non sembra che un trattamento più intensivo della PA (che comporta quasi sempre l'impiego di più farmaci antipertensivi) determini un aggravamento dell'ipotensione ortostatica; al contrario, alcune evidenze dimostrano che un trattamento più intensivo dell'ipertensione possa effettivamente ridurre il rischio di ipotensione ortostatica^{730,731}.

L'ipotensione ortostatica può essere di origine neurogena o non neurogena, dove quest'ultima è molto più frequente⁹⁹. I pazienti con ipotensione ortostatica possono essere affetti da malattie neurodegenerative sottostanti o presentare diabete, carenza di vitamina B12⁷³², insufficienza renale, disidratazione, decubito prolungato, decondizionamento o assumere farmaci scatenanti (come alfa-bloccanti, beta-bloccanti, diuretici, nitrati, antidepressivi e antipsicotici). Gli ACE-inibitori, gli ARB e i CCB diidropiridinici sono esempi di farmaci antipertensivi che sembrerebbero avere un minor impatto sull'ipotensione ortostatica e il loro eventuale effetti negativi sull'ipotensione ortostatica si verificano di solito nelle prime 2 settimane circa dall'inizio o dall'intensificazione del trattamento⁷³³.

La gestione dei pazienti con ipertensione supina e ipotensione ortostatica rappresenta un dilemma clinico comune. Revisioni più dettagliate su questo argomento sono disponibili altrove^{98,99}. L'approccio alla gestione dell'ipotensione ortostatica dovrebbe essere inizialmente di tipo non farmacologico. Ai pazienti con ipotensione ortostatica deve essere chiesto di cambiare posizione lentamente, di mantenere un'adeguata idratazione e di evitare il consumo di alcool e pasti abbondanti. Anche le calze compressive, tenere le gambe incrociate stando in piedi e i leganti addominali possono essere d'aiuto e dovrebbero essere provati^{734,735}. L'uso di cuscini riscaldanti addominali e dormire con la testa rialzata possono ridurre l'ipertensione supina (tipicamente notturna), con conseguente riduzione della diuresi notturna e dell'ipotensione ortostatica diurna⁷³⁶.

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti con ipotensione ortostatica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di instaurare o intensificare la terapia antipertensiva si raccomanda di verificare la presenza di ipotensione ortostatica, dopo che il paziente sia stato seduto o sdraiato per 5 min e misurando la pressione 1 e/o 3 min dopo l'assunzione della posizione eretta ^{97,99} .	I	B
Nei soggetti che presentano ipertensione supina, come trattamento di prima scelta dell'ipotensione ortostatica si raccomanda di adottare un approccio non farmacologico. In questi pazienti si raccomanda anche di passare dall'impiego di farmaci che inducono un aggravamento dell'ipotensione ortostatica ad una terapia antipertensiva alternativa, evitando di limitarsi semplicemente a ridurre l'intensità del trattamento ^{726,727,729,730} .	I	A

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Il trattamento dell'ipotensione ortostatica nei pazienti con ipertensione supina non consiste nel ridurre automaticamente la titolazione dei farmaci antipertensivi, ma piuttosto devono essere ricercate e trattate le cause reversibili (compresa la sospensione del farmaco responsabile) e nei pazienti che necessitano della terapia si deve passare a farmaci antipertensivi che hanno meno probabilità di causare ipotensione ortostatica. Nell'evenienza di sintomi invalidanti e qualora gli interventi soprariporati non abbiano avuto effetto, in particolare nei pazienti con ipotensione ortostatica neurogena,

le migliori evidenze indicano che la midodrina è efficace nel contrastare l'ipotensione ortostatica e può essere somministrata congiuntamente ai farmaci antipertensivi in caso di coesistente ipertensione supina⁹⁹. Un'opzione alternativa alla midodrina è rappresentata dalla droxidopa, anche se meno facilmente disponibile. Qualora nei soggetti con ipertensione supina vengano prescritti questi trattamenti per l'ipotensione ortostatica è prudente rivolgersi a uno specialista, in quanto questi agenti possono aumentare i valori pressori in posizione supina più di quelli in posizione eretta.

9.6. Diabete

9.6.1. Diabete e pressione arteriosa elevata/ipertensione

I pazienti con diabete (sia di tipo 1 che di tipo 2) presentano spesso PA elevata o ipertensione e hanno una probabilità quasi 2 volte superiore di sviluppare un evento CV maggiore nel medio-lungo termine rispetto a quelli senza diabete⁷³⁷. Il diabete rappresenta anche una delle principali cause di complicanze microvascolari, come retinopatia e nefropatia^{738,739}. Il rischio di MCV nei pazienti diabetici varia in funzione dei metodi di screening e diagnostici utilizzati^{740,741}, nonché della presenza di altri fattori di rischio CV^{740,742}; mediamente i pazienti diabetici presentano un rischio di MCV a 10 anni $\geq 10\%$. Tuttavia, nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 di età < 60 anni dovrebbe essere presa in considerazione la stima formale del rischio mediante il sistema SCORE2-Diabetes (vedi Sezione 6)^{164,739}.

9.6.2. Relazione a curva J tra valori pressori e rischio di malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici

Le evidenze sui valori soglia e sui target pressori nei pazienti diabetici sono state oggetto di dibattito. In alcuni report è stata documentata nei pazienti diabetici un'associazione a curva J tra valori pressori e rischio di MCV⁷⁴³, mentre alcune metanalisi non hanno riscontrato un chiaro beneficio del trattamento sugli outcome cardiaci per valori di PA più bassi⁷⁴⁴⁻⁷⁴⁶; ciò ha portato a formulare alcune raccomandazioni caute sul trattamento intensivo in questa popolazione di pazienti.

In una metanalisi di dati individuali condotta dalla Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, che ha valutato gli effetti del trattamento in 103 325 pazienti diabetici, non è emersa alcuna modifica dell'effetto nelle varie categorie di PA basale fino ad un limite di PA sistolica di 120 mmHg⁴⁴⁵. Nei pazienti diabetici una riduzione dei valori pressori si traduce in un minor rischio di complicanze correlate al diabete, come retinopatia, vasculopatia e nefropatia (albuminuria e malattia renale allo stadio terminale), rendendo ancor più importante conseguire una riduzione della PA in questi pazienti (vedi materiale supplementare online)⁷⁴⁵⁻⁷⁴⁷. Questa task force ha tenuto conto anche del fatto che un certo numero di pazienti diabetici presenta ipotensione ortostatica dovuta a neuropatia diabetica⁷⁴⁸, che potrebbe influire sulla tollerabilità della riduzione pressoria.

9.6.3. Gestione della pressione arteriosa nei pazienti diabetici

Si raccomanda che a tutti i pazienti diabetici venga proposto un trattamento farmacologico antipertensivo volto a conseguire un target di PA nel range di 120-129/70-79 mmHg, se fattibile e tollerato^{136,146,445,747,749-752}. Inoltre, la task force non ravvede l'esistenza di forti evidenze a supporto di un

target diverso di trattamento nei pazienti con o senza diabete^{136,146,445,746,747}. Nello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) non sono state riportate differenze nell'endpoint primario tra i pazienti diabetici del braccio sottoposto a terapia intensiva rispetto a quelli del braccio sottoposto a terapia standard, fatta eccezione per una marginale riduzione dell'incidenza di ictus nel gruppo randomizzato a terapia intensiva¹³⁷. Inoltre, al follow-up più esteso dell'ACCORD⁷⁵⁰, così come all'analisi della riduzione pressoria intensiva nei pazienti randomizzati a trattamento ipoglicemizzante standard⁷⁴⁹, è stato evidenziato un beneficio coerente con gli studi SPRINT, STEP ed ESPRIT (Effects of intensive Systolic blood Pressure lowering treatment in reducing Risk of vascular events)^{136,146,545}. Nel complesso, tutte le principali classi di farmaci antipertensivi sono efficaci nel prevenire l'insorgenza di MCV nei pazienti con o senza diabete, ma tenuto conto che i pazienti diabetici presentano più frequentemente albuminuria, i potenziali vantaggi degli ACE-inibitori e degli ARB potrebbero giustificare l'impiego di questi agenti per la riduzione dei valori pressori in questi pazienti (Tabella S10 del materiale supplementare online)⁷⁵³.

Esistono evidenze piuttosto limitate a supporto di un diverso approccio al trattamento antipertensivo nei pazienti con pre-diabete. Inoltre, l'effetto relativo di una riduzione della PA è grosso modo coerente nelle varie categorie di BMI, inteso come misura del grado di obesità^{754,755}. È inoltre da sottolineare che una PA elevata può di per sé aumentare il rischio di diabete⁷⁵⁵, il che valorizza il potenziale ruolo di una riduzione pressoria nella prevenzione del diabete oltre che nella prevenzione delle MCV. Tra le principali classi di farmaci antipertensivi, gli ACE-inibitori e gli ARB sono efficaci nel prevenire il diabete di nuova insorgenza e possono essere presi in considerazione nei pazienti a rischio di diabete e che hanno un'indicazione al trattamento antipertensivo^{164,755}.

Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti diabetici

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nella maggior parte dei soggetti adulti diabetici con PA elevata nonostante 3 mesi di interventi sullo stile di vita, per ridurre il rischio di MCV si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico antipertensivo in quelli in cui si riscontrino valori di PA clinica $\geq 130/80$ mmHg ^{445,749} .	I	A
Il trattamento farmacologico antipertensivo è raccomandato nei soggetti con pre-diabete od obesità nei quali si riscontrino valori di PA clinica $\geq 140/90$ mmHg o quando i valori di PA clinica siano 130-139/80-89 mmHg e il paziente presenta un rischio di MCV a 10 anni $\geq 10\%$ o condizioni di alto rischio nonostante 3 mesi di interventi sullo stile di vita ⁴⁴⁵ .	I	A
Nei soggetti diabetici in trattamento farmacologico antipertensivo si raccomanda di conseguire valori target di PA sistolica 120-129 mmHg, se tollerati ^{136,146,445,747,749-752} .	I	A

MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.7. Nefropatia cronica

9.7.1. Rapporto tra ipertensione e nefropatia cronica

Circa 850 milioni di persone nel mondo sono affette da CKD, di cui oltre l'80% è iperteso, e si prevede che la prevalenza raggiungerà 1.56 miliardi entro il 2025⁷⁵⁶⁻⁷⁵⁹. La patogenesi dell'ipertensione e della CKD sono strettamente interconnesse⁷⁶⁰. Nei pazienti con CKD si riscontrano frequentemente ipertensione resistente, ipertensione mascherata, HMOD e un aumento della PA notturna⁷⁶¹. Le MCV sono uno dei maggiori fattori di mortalità nei pazienti con CKD e l'ipertensione è uno dei principali fattori di rischio^{760,762}.

Nel contesto di queste linee guida, i soggetti adulti con CKD moderato-severa e PA elevata sono ritenuti a rischio sufficientemente elevato da rendere opportuno prendere in considerazione la terapia farmacologica antipertensiva, come indicato nella Sezione 8 e nell'Illustrazione centrale (Figura 19). Per la stima del rischio basato sulla presenza di CKD sono state utilizzate le categorie KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), e in queste linee guida la definizione di CKD moderato-severa si riferisce ai soggetti con valori di eGFR <60 ml/min/1.73 m² e/o di albuminuria ≥30 mg/g (≥3 mg/mmole)¹⁹. Nei soggetti con CKD lieve e PA elevata, per decidere l'opportunità o meno del trattamento antipertensivo, deve essere effettuata una valutazione del rischio di MCV.

9.7.2. Riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con nefropatia cronica

La riduzione della PA nei pazienti con CKD ha effetti favorevoli sugli eventi CV e sulla mortalità^{275,763-766}; inoltre contribuisce a rallentare la progressione della CKD e a diminuire l'incidenza di malattia renale allo stadio terminale, anche se tendenzialmente solo nei pazienti con proteinuria significativa al basale^{766,767}.

9.7.3. Gestione della pressione arteriosa nei pazienti con nefropatia cronica

I pazienti con CKD devono ricevere consigli sullo stile di vita, soprattutto per quanto riguarda la restrizione sodica. Le raccomandazioni per la supplementazione di potassio nell'alimentazione, riportate nella Sezione 8, devono applicarsi con cautela nei soggetti con CKD moderato-severa. Nei pazienti con CKD⁷⁶⁸ o dializzati⁷⁶⁹ l'esercizio fisico sembra avere uno scarso effetto sul miglioramento dei valori pressori, mentre nei pazienti con CKD il trattamento con ACE-inibitori in monoterapia ha un effetto protettivo su outcome renali avversi, eventi CV, mortalità CV e mortalità per tutte le cause^{770,771}. Sia gli ACE-inibitori che gli ARB determinano una riduzione del rischio di eventi CV e di insufficienza renale rispetto al placebo, con gli ACE-inibitori verosimilmente più efficaci degli ARB^{772,773}. Nei pazienti con CKD è generalmente necessaria una terapia di associazione da instaurare inizialmente con un inibitore del SRA combinato con un CCB o un diuretico. In presenza di valori di eGFR <30 ml/min/1.73 m², affinché l'ipertensione possa essere definita resistente si deve rendere necessaria la somministrazione di un diuretico dell'ansa a dosaggio adeguatamente titolato. Anche il clortalidone, solitamente aggiunto a un diuretico dell'ansa, è efficace nel ridurre sia i valori pressori sia la microalbuminuria nei pazienti con ipertensione resistente affetti da CKD in stadio 4 (eGFR 15-30 ml/min/1.73 m²)⁷⁷⁴. La combinazione di un ACE-inibitore con un ARB non è raccomandata nei pazienti con CKD o in qualsiasi altro scenario di trattamento della PA.

9.7.4. Target pressori nei pazienti con nefropatia cronica

Le evidenze relative ai target pressori nei pazienti con CKD sono complesse e controverse. Secondo le linee guida KDIGO del 2021, nei soggetti adulti con PA elevata e CKD si deve mirare a conseguire un target di PA sistolica <120 mmHg, se tollerato, sulla base di rilevazioni standardizzate della PA clinica (raccomandazione di Classe IIb)¹⁹. Tale indicazione si basa in parte sullo studio SPRINT⁵⁴⁵, anche se va sottolineato che in questo studio erano stati esclusi i pazienti con un'escrezione urinaria di proteine ≥1 g/die nelle 24h o valori di eGFR <20 ml/min/1.73 m². Ad un follow-up mediano di 3.3 anni, nei pazienti con CKD è stato riportato un hazard ratio di 0.81 (IC 95% 0.63-1.05) per l'outcome CV composito primario e di 0.72 (IC 95% 0.53-0.99) per la mortalità da ogni causa. Per quanto nello studio SPRINT un trattamento antipertensivo intensivo abbia comportato più rapidamente un declino maggiore dell'eGFR, a fronte di tale riduzione dell'eGFR non è stata documentata nessuna attenuazione degli effetti benefici dell'intervento sugli eventi CV o sulla mortalità⁷⁷⁵.

Alcune revisioni sistematiche hanno esaminato gli effetti di un controllo pressorio intensivo nei pazienti con CKD (vedi materiale supplementare online), in alcuni casi evidenziando

Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti con nefropatia cronica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con CKD diabetica o non diabetica di grado moderato-severo che presentano valori di PA ≥130/80 mmHg si raccomanda di ottimizzare lo stile di vita e di instaurare il trattamento antipertensivo per ridurre il rischio di MCV, a condizione che il trattamento sia ben tollerato ^{275,766} .	I	A
Nei soggetti adulti con CKD moderato-severa in trattamento con farmaci antipertensivi che presentano valori di eGFR >30 ml/min/1.73 m ² si raccomanda di conseguire valori target di PA sistolica 120-129 mmHg, se tollerati. Nei pazienti con valori di eGFR più bassi o sottoposti a trapianto renale si raccomandano target di PA personalizzati ^{274,779} .	I	A
Nei pazienti ipertesi con CKD e valori di eGFR >20 ml/min/1.73 m ² si raccomanda la somministrazione di inibitori di SGLT2 per migliorare l'outcome e in considerazione delle loro, seppur limitate, proprietà antipertensive ^{776,777} .	I	A
Gli ACE-inibitori e gli ARB sono più efficaci di altri agenti antipertensivi nel ridurre l'albuminuria e dovrebbero essere presi in considerazione quale parte integrante della strategia terapeutica nei pazienti ipertesi con microalbuminuria o proteinuria ⁷⁸⁰⁻⁷⁸² .	IIa	B

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; CKD, nefropatia cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; PA, pressione arteriosa; MCV, malattia cardiovascolare, SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

l'assenza di un beneficio sull'outcome renale^{764,767}, in altri riportando una minore mortalità rispetto ai pazienti non in trattamento intensivo²⁷⁵. È importante anche sottolineare gli effetti benefici esercitati dagli inibitori di SGLT2 nei pazienti con CKD^{776,777} e del finerenone in quelli con CKD e diabete^{460-462,778}, anche se questi farmaci non sono attualmente commercializzati per i soli effetti antipertensivi.

9.8. Malattia cardiaca

9.8.1. Valori soglia e target pressori nei pazienti con malattia cardiaca

I valori soglia raccomandati per instaurare la terapia antipertensiva e i target pressori raccomandati nei pazienti già in trattamento sono riportati nelle Sezioni 6 e 8. Tutti i pazienti con storia di MCV (compresa la malattia coronarica) sono ad aumentato rischio di MCV ricorrenti e, pertanto, si raccomanda che a fronte di valori basali di PA $\geq 130/80$ mmHg in questi pazienti venga iniziata una terapia antipertensiva mirata a conseguire i target indicati di 120-129/70-79 mmHg, a condizione che il trattamento sia tollerato (vedi Sezioni 6 e 8). Come riportato nella sezione 8, si rammenta che una PA sistolica di 120 mmHg (preferibilmente rilevata al di fuori dell'ambiente medico) rappresenta in linea di massima il valore ottimale nell'ambito del range pressorio raccomandato in queste linee guida. Oltre a ritenere i pazienti con MCV accertata a rischio sufficientemente elevato e quindi meritevoli di target pressori più intensivi, la task force ritiene che anche i pazienti con valvulopatia severa e scompenso cardiaco sintomatico debbano essere considerati a rischio sufficientemente elevato. Si sottolinea inoltre che non è raccomandata la combinazione di un beta-bloccante con un CCB non diidropiridinico, indipendentemente dal fatto se venga utilizzato per il controllo dell'angina o della PA.

9.8.2. Malattia coronarica con particolare riferimento alla curva J della pressione arteriosa

Nei pazienti con malattia coronarica è importante tenere in considerazione (a) la curva J della PA (in base alla quale un'eccessiva riduzione della PA può comportare in alcuni pazienti un aumento del rischio di MCV) e (b) le indicazioni assolute per determinate classi di farmaci antipertensivi.

Il fenomeno della curva J esprime l'aumento del rischio di MCV osservato nei pazienti con i valori pressori più bassi o più elevati in assoluto nell'ambito di un dataset, dove solitamente i migliori tassi di outcome CV si riscontrano nei soggetti che presentano una PA nel range di normalità (es. PA sistolica 100-120 mmHg e PA diastolica 60-80 mmHg). Per tale motivo, la curva J è talvolta denominata anche curva U e i due termini vengono di solito usati in modo intercambiabile^{697,783,784}.

Tuttavia, i dati osservazionali non dimostrano in modo coerente la presenza di una relazione a curva J tra PA e rischio di MCV⁶⁹⁷, essendo questa più frequentemente osservata nei pazienti con MCV clinica accertata, come quelli affetti da coronaropatia, o nelle coorti di prevenzione secondaria^{785,786}. Inoltre, la curva J si rileva più frequentemente quando vengono analizzati i valori di PA diastolica rispetto a quelli di PA sistolica, anche se è stata riportata in entrambi i casi^{114,697}. Questa relazione più forte con la PA diastolica ha indotto ad ipotizzare che la curva J possa essere causata da una ridotta perfusione dei principali organi in presenza di bassi valori pressori, che è particolarmente evidente per la PA diastolica nei vasi coronarici se si considerano gli eventi di cardiopatia

ischemica (in quanto il flusso coronarico è di gran lunga maggiore durante la diastole)^{786,787}.

Se è vero che un'eccessiva riduzione dei valori pressori comporta un aumento del rischio di eventi CV, di questo aspetto devono tenere conto le raccomandazioni relative al trattamento fornite dalle linee guida per la gestione della PA. Le linee guida ESC/ESH 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa hanno introdotto, per la prima volta, dei limiti inferiori di PA al di sotto dei quali deve essere attuata una de-intensificazione del trattamento antipertensivo (PA sistolica <120 mmHg di o PA diastolica <70 mmHg)¹. Anche le linee guida ESH 2023 sono concordi su questo aspetto⁷⁸⁸.

Tuttavia, a partire dal 2018, evidenze convincenti hanno dimostrato che la curva J della PA che si osserva nei dataset osservazionali è altamente improbabile che rifletta un processo causale ma è invece da attribuirsi a confondimento residuo e/o a causalità inversa^{33,114,115,546,697,789-793}.

Di conseguenza, sebbene bassi valori pressori possano essere indicativi di una condizione ad alto rischio, in particolare nei soggetti adulti di età avanzata e in quelli con comorbidità, non esistono evidenze che depongano per un fenomeno causale, anzi, qualora sussista un'altra indicazione per la terapia antipertensiva (es. in un paziente con elevata pressione differenziale e PA sistolica >140 mmHg ma PA diastolica <60 mmHg in condizioni basali), le evidenze indicano che è opportuno instaurare la terapia, se tollerata, allo scopo di ridurre il rischio di MCV.

C'è un limite entro il quale può essere ridotta la PA senza che la bilancia penda potenzialmente a favore di un danno CV anziché di un beneficio CV, ma non è chiaro quale sia questo limite e quanto possa variare in funzione delle comorbidità. Allo stato attuale, i dati non indicano una relazione causale tra un aumentato rischio di MCV e il trattamento di qualsiasi paziente con il target pressorio intensivo di 120/70 mmHg raccomandato da queste linee guida. Inoltre, non viene raccomandata la sospensione o la de-intensificazione della terapia antipertensiva nei pazienti asintomatici con una PA in trattamento di $<120/70$ mmHg, ma occorre tenere presente che non esistono dati solidi che dimostrino che una PA sistolica <90 mmHg o una PA diastolica <50 mmHg in corso di trattamento siano sicure dal punto di vista del rischio di MCV e che questi valori possano essere potenzialmente nocivi. Inoltre, va sottolineato che la discussione sulla curva J della PA sopra riportata si riferisce esclusivamente al rischio di MCV e non tiene in considerazione i noti effetti collaterali di natura non CV dei farmaci antipertensivi, come l'ipotensione ortostatica, la sincope e il danno renale. È noto che i pazienti trattati con il target pressorio più intensivo di 120/70 mmHg sono a maggior rischio di tali effetti collaterali⁵⁵⁰, motivo per il quale queste linee guida sottolineano che questo target più intensivo dovrebbe essere perseguito solo in coloro che tollerano il trattamento (Sezione 8).

Un'altra considerazione riguarda la gestione della PA nei pazienti con coronaropatia nei quali si raccomanda di utilizzare i farmaci antipertensivi con indicazioni assolute basate sugli studi che ne hanno documentato un beneficio in termini di outcome CV nel contesto della malattia coronarica. Queste raccomandazioni sono riportate nella successiva tabella delle raccomandazioni.

9.8.3. Valvulopatia

La maggior parte dei pazienti con malattia valvolare severa e scompenso cardiaco è da ritenersi ad aumentato rischio di

MCV, così come definito dalle linee guida ESC/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) del 2021 per il trattamento delle valvulopatie⁷⁹⁴. Di conseguenza, nei pazienti in cui siano stati confermati valori pressori basali >130/80 mmHg si raccomanda di instaurare la terapia antipertensiva mirando a conseguire un target pressorio di 120-129/70-79 mmHg, a condizione che il trattamento sia tollerato. Nei soggetti con malattia valvolare lieve-moderata occorre effettuare una valutazione del rischio di MCV prima di decidere i valori soglia e i target pressori del trattamento antipertensivo.

Gli ARB/ACE-inibitori vasodilatatori sono da preferire ai CCB diidropiridinici vasodilatatori in ragione del legame tra valvulopatia e successivo sviluppo di scompenso cardiaco e delle evidenze più forti a favore dell'efficacia degli ARB/ACE-inibitori nel contesto dello scompenso cardiaco⁷⁹⁵. In caso di stenosi valvolare aortica, la presenza concomitante di ipertensione influisce sia sulla radice aortica sia sulla valvola aortica, nonché sulla struttura e funzione ventricolare sinistra⁷⁹⁶. In questa categoria di pazienti dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento preferibilmente con ARB/ACE-inibitori. Qualora la PA rimanga >140/90 mmHg può essere aggiunto un beta-bloccante^{796,797}.

9.8.4. Scompenso cardiaco

I pazienti con scompenso cardiaco sintomatico sono ad aumentato rischio di MCV e, pertanto, in coloro in cui siano stati confermati valori pressori basali >130/80 mmHg si raccomanda di instaurare la terapia antipertensiva mirando a conseguire un target pressorio di 120-129/70-79 mmHg, a condizione che il trattamento sia tollerato e che i valori pressori in corso di trattamento vengano confermati con rilevazioni effettuate al di fuori dell'ambiente medico. Da sottolineare che molti pazienti con scompenso cardiaco sistolico che ricevono terapie massimali per lo scompenso cardiaco presentano una PA <120/70 mmHg e si raccomanda di non de-intensificare il trattamento a meno che non sopraggiungano effetti collaterali sintomatici. Oltre a fare riferimento alle nuove evidenze sulle terapie con ARNi e inibitori di SGLT2⁷⁹⁵, le raccomandazioni di queste linee guida per i pazienti con scompenso cardiaco sono sostanzialmente invariate rispetto alle linee guida ESC/ESH 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa. I CCB non diidropiridinici non dovrebbero essere utilizzati per il trattamento dello scompenso cardiaco. Nei pazienti di età avanzata con scompenso cardiaco nei quali si stia valutando l'opportunità della terapia con ARNi e inibitori di SGLT2 deve essere valutata la fragilità e il rischio di ipotensione, ed i pazienti anziani devono essere sottoposti ad uno stretto controllo per assicurarsi che tollerino il trattamento. Per ulteriori informazioni sulla gestione dello scompenso cardiaco si rimanda alle ultime linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico⁷⁹⁸.

Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti con malattia cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con storia di infarto miocardico che necessitano di trattamento antipertensivo si raccomanda la somministrazione di beta-bloccanti e di bloccanti del SRA quale parte integrante del trattamento ⁵³⁸ .	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con angina sintomatica che necessitano di trattamento antipertensivo si raccomanda la somministrazione di beta-bloccanti e/o CCB come parte integrante del trattamento ⁵³⁸ .	I	A
Nei pazienti con HFrEF/HFmrEF sintomatico si raccomandano i seguenti trattamenti con effetti antipertensivi per migliorare l'outcome: ACE-inibitori (o ARB in caso di intolleranza agli ACE-inibitori) o ARNi, beta-bloccanti, MRA e inibitori di SGLT2 ⁷⁹⁵ .	I	A
Nei pazienti ipertesi con HFpEF sintomatico si raccomanda la somministrazione di inibitori di SGLT2 per migliorare l'outcome in considerazione anche delle loro, seppur limitate, proprietà antipertensive ⁷⁹⁵ .	I	A
Nei pazienti con storia di stenosi e/o insufficienza aortica che necessitano di trattamento antipertensivo dovrebbero essere presi in considerazione i bloccanti del SRA come parte integrante del trattamento ^{794,796} .	IIa	C
Nei pazienti con storia di insufficienza mitralica moderato-severa che necessitano di trattamento antipertensivo dovrebbero essere presi in considerazione i bloccanti del SRA come parte integrante del trattamento ⁷⁹⁴ .	IIa	C
Nei pazienti con HFpEF sintomatico con PA superiore ai valori target può essere preso in considerazione il trattamento con ARB e/o MRA per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ed i valori pressori ^{795,799,800} .	IIb	B

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNi, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilina; CCB, calcio-antagonista; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; PA, pressione arteriosa; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SRA, sistema renina-angiotensina.
^aClasse della raccomandazione.
^bLivello di evidenza.

9.8.5. Disturbi del ritmo cardiaco (inclusa la FA)

Non tutti i pazienti con disturbi del ritmo cardiaco, compresi quelli con FA, sono ad aumentato rischio di MCV e, pertanto, in questa categoria di pazienti la gestione della PA dovrebbe essere analoga a quella prevista per la popolazione generale adulta⁴⁴³. Tuttavia, esiste una stretta relazione tra elevati valori pressori e rischio di FA, per cui è importante garantire un buon controllo della PA^{801,802}. Per la gestione dei disturbi del ritmo cardiaco ci si deve attenere a quanto raccomandato nelle linee guida specifiche per queste condizioni⁸⁰³.

9.9. Malattia cerebrovascolare cronica e/o decadimento cognitivo

9.9.1. Ruolo dell'ipertensione nella malattia cerebrovascolare cronica

L'ipertensione costituisce un fattore di rischio per malattia cerebrovascolare cronica a causa dei suoi effetti diretti sulla struttu-

ra e funzione microvascolare cerebrale. Nel contesto acuto questo può portare all'insorgenza di attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus, mentre l'ipertensione cronica può provocare nel corso del tempo ictus silente e lesioni ischemiche della materia bianca, con conseguente decadimento cognitivo e demenza vascolare progressiva⁸⁰⁴⁻⁸⁰⁸. L'ipertensione si associa anche ad aumentato rischio di malattia di Alzheimer⁸⁰⁹ e rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di FA, scompenso cardiaco e CKD, che comportano tutti un maggior rischio di deterioramento cognitivo e demenza⁸¹⁰⁻⁸¹³. Nel contesto di queste linee guida, i soggetti adulti con storia di ictus o TIA che presentano PA elevata sono da ritenersi a rischio sufficientemente elevato da rendere opportuno prendere in considerazione la terapia farmacologica antipertensiva, come indicato nella Sezione 8 e nell'Illustrazione centrale (Figura 19).

9.9.2. Trattamento nei pazienti con storia pregressa di ictus o attacco ischemico transitorio

Nei pazienti con storia pregressa di TIA o ictus ischemico, il trattamento antipertensivo riduce il rischio di ictus ricorrente del 20%⁸¹⁴⁻⁸¹⁷. L'eziologia dell'ictus può influire sull'entità di riduzione del rischio con il trattamento farmacologico, con riduzioni maggiori osservate per l'emorragia intracerebrale e le sindromi di ictus ischemico lacunare⁸¹⁸⁻⁸²⁰.

Nella maggior parte delle precedenti linee guida per i pazienti con storia pregressa di ictus viene raccomandato un target pressorio intensivo solitamente mediante una terapia di combinazione (ACE-inibitore/ARB più un CCB o un diuretico tiazidico), iniziando il trattamento immediatamente dopo il TIA ed entro pochi giorni dall'ictus ischemico (vedi materiale supplementare online e Sezione 10.3 per la gestione in acuto della PA durante l'ospedalizzazione per ictus)^{814,815,821-824}.

I regimi a base di ACE-inibitore e diuretico tiazidico o simil-tiazidico possono verosimilmente rivelarsi più efficaci dei beta-bloccanti nel ridurre il rischio di ictus^{825,826}. Relativamente al controllo pressorio intensivo post-ictus, tipicamente mirato a conseguire una PA sistolica <130 mmHg, i singoli studi sono stati piuttosto inconcludenti, ma una metanalisi ha mostrato una riduzione del rischio di ictus ricorrente del 22% nel gruppo randomizzato a trattamento intensivo volto a conseguire una PA sistolica di 120 mmHg^{543,824,827,828}. Una cautela per questa raccomandazione è relativa ai pazienti fragili, che hanno un tasso di ictus e di ictus ricorrente molto più elevato rispetto alla popolazione generale e sono più sensibili agli effetti avversi degli agenti antipertensivi (vedi Sezione 9.3)^{596,606,607,829}.

9.9.3. Trattamento dei pazienti con malattia cerebrovascolare cronica e decadimento cognitivo

Il trattamento dell'ipertensione rappresenta un intervento fondamentale per ridurre il carico globale della demenza a livello di popolazione⁸³⁰. Alcuni studi epidemiologici hanno riportato un'associazione tra l'ipertensione di mezza età e lo sviluppo di decadimento cognitivo in età avanzata, in base alla quale l'ipertensione di mezza età determina un aumento del rischio relativo di demenza nel corso della vita del 20-54%⁸³¹⁻⁸³⁷. In una metanalisi di studi osservazionali è stato evidenziato un aumentato rischio di demenza a fronte di valori di PA sistolica >130 mmHg⁸³¹.

Data l'eterogeneità delle popolazioni studiate e dei metodi utilizzati per la valutazione dello stato cognitivo, nonché l'uso variabile della demenza o del decadimento cognitivo o

di entrambi come outcome primario, esistono solamente pochi dati sull'opportunità di ridurre i valori pressori nell'ottica di diminuire il rischio di demenza^{838,839} e i risultati dei singoli studi non sono univoci (vedi materiale supplementare online)^{264,839-843}. Negli studi che hanno valutato gli effetti del trattamento antipertensivo sull'intensità della materia bianca, i pazienti randomizzati ad un controllo pressorio intensivo hanno mostrato una minore iperintensità della materia bianca rispetto a quelli randomizzati a trattamento standard^{841,844}. Negli studi che hanno incluso soggetti con ictus e TIA è stata riportata una riduzione del rischio di demenza e di decadimento cognitivo nel gruppo in trattamento attivo, anche se con risultati meno omogenei relativamente alla sola demenza^{841,845}. Tuttavia, è probabile che i singoli studi non fossero dotati di adeguata potenza statistica dato che le metanalisi più recenti hanno invece fornito evidenze convincenti a supporto dell'efficacia del trattamento antipertensivo nel ridurre il rischio di demenza^{610,611}, riportando nello specifico una riduzione del rischio di demenza incidente e di decadimento cognitivo del 7-13%^{610,611}. In uno studio i CCB a lunga durata d'azione si sono dimostrati maggiormente efficaci²⁶⁴, ma resta da chiarire se per la prevenzione della demenza e del decadimento cognitivo sia da prediligere un qualsiasi agente antipertensivo di prima linea^{846,847}.

I meccanismi di rischio concorrenziali, come l'ipotensione ortostatica⁸⁴⁸ e la variabilità pressoria⁸⁴⁹, possono avere un ruolo rilevante ai fini decisionali per il trattamento dei soggetti fragili, multimorbidi e/o affetti da malattia cerebrovascolare cronica.

Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti con malattia cerebrovascolare cronica e decadimento cognitivo

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che la strategia di trattamento farmacologico antipertensivo per la prevenzione delle recidive di ictus comprenda un bloccante del SRA in associazione ad un CCB o un diuretico simil-tiazidico ^{820,823,825,826} .	I	A
Nei pazienti con valori documentati di PA ≥130/80 mmHg e storia di TIA o ictus si raccomanda di conseguire valori target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg per migliorare l'outcome CV, a condizione che il trattamento sia tollerato ^{824,827,828} .	I	A

CCB, calcio-antagonista; CV, cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SRA, sistema renina-angiotensina; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.10. Aortopatia

9.10.1. Coartazione aortica

La coartazione aortica si associa a MCV a lungo termine, anche dopo trattamento chirurgico o percutaneo precoce, e le complicanze più comuni sono associate ad ipertensione, che è di frequente riscontro nei pazienti con coartazione aortica. Qualora la coartazione aortica non venga trattata, i pazienti sviluppano spesso ipertensione severa e HMOD (in particolare IVS e disfunzione ventricolare sinistra, aortopatia e complicanze cerebrovascolari)⁸⁵⁰⁻⁸⁵². Non sono stati condotti RCT specificamente volti a definire la strategia di trattamento ottimale

nel contesto della coartazione aortica, pertanto il trattamento antipertensivo nei pazienti già sottoposti o non idonei all'intervento deve attenersi a quanto indicato nell'algoritmo centrale per la popolazione generale.

9.10.2. Aortopatia correlata a bicuspidia aortica

La valvola aortica bicuspidale rappresenta la più comune cardiopatia congenita e in alcuni casi si associa ad aortopatia o coartazione aortica, oltre a comportare un maggior rischio di disfunzione valvolare e di eventi avversi aortici^{853,854} esacerbatosi dall'ipertensione.

Oltre alla dilatazione dell'aorta e alla formazione di aneurismi, la bicuspidia aortica è anche un fattore di rischio per dissezione e rottura dell'aorta⁸⁵⁵. La PA deve essere accuratamente monitorata e controllata⁸⁵⁶.

9.10.3. Prevenzione della dilatazione e dissezione aortica nei pazienti ad alto rischio

Una modesta dilatazione dell'aorta ascendente o della radice aortica si associa spesso ad ipertensione cronica e HMOD. Nei casi più gravi devono essere valutate ulteriori cause di aortopatia (valvola bicuspidale, coartazione, sindrome di Marfan o altre sindromi)⁸⁵⁷. Nei pazienti con dilatazione dell'aorta è importante conseguire un controllo ottimale dei valori pressori attenendosi a quanto indicato nell'algoritmo centrale per la popolazione generale.

Nei pazienti con sindrome di Marfan, l'impiego profilattico di ARB, ACE-inibitori o beta-bloccanti può ridurre le complicanze e la progressione della dilatazione aortica⁸⁵⁷⁻⁸⁶⁰. Per maggiori informazioni si rimanda alle linee guida ESC 2024 per la gestione delle patologie delle arterie periferiche e dell'aorta⁸⁶¹.

9.11. Diversi gruppi etnici

L'afflusso e l'insediamento di migranti in Europa hanno portato ad una crescita della popolazione a livello regionale con un cambiamento nella relativa composizione etnica⁸⁶². Nelle popolazioni appartenenti a minoranze etniche si riscontra una prevalenza di ipertensione e di complicanze mediate dall'ipertensione marcatamente più elevata rispetto alle popolazioni native europee e i dati indicano che le donne migranti rappresentano un gruppo particolarmente vulnerabile^{536,863}. Nello specifico, l'ipertensione è più diffusa nei soggetti di origine africana^{863,864}. Nei paesi europei il maggiore gruppo etnico nero è originario dell'Africa sub-sahariana⁸⁶³, ma mancano studi specifici sulla gestione e il controllo dell'ipertensione in questa popolazione e i dati sono spesso estrapolati da studi condotti nella popolazione afro-americana⁸⁶⁴. Per questo motivo, tali estrapolazioni necessitano di cautela data l'esistenza di differenze tra queste popolazioni in termini di rischio di MCV e status socioeconomico^{865,866}, nonché di risposta alla terapia farmacologica antipertensiva⁸⁶⁷.

I pazienti neri presentano una maggiore prevalenza di ipertensione associata a bassi livelli di renina e a sodio-sensibilità e possono essere più facilmente predisposti a sviluppare HMOD rispetto ai pazienti caucasici, in parte forse quale conseguenza di una maggiore rigidità vascolare^{864,868,869}. La restrizione sodica, i diuretici tiazidici o simil-tiazidici e i CCB sembrano particolarmente utili nei pazienti ipertesi neri, mentre la monoterapia con bloccanti del SRA può essere meno efficace⁸⁷⁰⁻⁸⁷³. Qualora si rendesse necessaria una terapia di combinazione, in un recente RCT condotto nei paesi dell'Africa

sub-sahariana, l'amlodipina in associazione a idroclorotiazide o perindopril si è dimostrata ugualmente efficace e superiore all'associazione di idroclorotiazide con perindopril⁸⁷⁴. Quando viene utilizzata una terapia di combinazione con bloccanti del SRA sono da prediligere gli ARB rispetto agli ACE-inibitori, in quanto questi ultimi nei pazienti neri provocano più frequentemente angioedema.

Nonostante alcuni recenti progressi⁸⁷⁵, i dati sull'epidemiologia e la gestione dell'ipertensione nei pazienti europei immigrati sono tuttora scarsi^{863,875-877}.

Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la gestione dell'ipertensione nei diversi gruppi etnici

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti neri dell'Africa sub-sahariana che necessitano di trattamento antipertensivo dovrebbe essere presa in considerazione la terapia di combinazione con un CCB e un diuretico tiazidico o un bloccante del SRA ⁸⁷⁴ .	Ila	B

CCB, calcio-antagonista; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.12. Ipertensione notturna

9.12.1. Definizione

L'ipertensione notturna è definita da valori notturni di PA sistolica >120 mmHg e/o di PA diastolica >70 mmHg all'ABPM delle 24 h e può manifestarsi come ipertensione sostenuta sia durante il giorno che durante la notte o come ipertensione notturna isolata (PA diurna <135/85 mmHg all'ABPM delle 24 h). Dal punto di vista fisiologico, la PA dovrebbe ridursi del 10-20% durante il sonno rispetto alla PA diurna⁸⁷⁸. I pattern di riduzione pressoria notturna vengono classificati in quattro gruppi^{879,880}:

- **"Dipping" inverso**: aumento notturno della PA (rapporto notte/giorno >1.0).
- **"Non-dipping"**: minore calo notturno della PA <10% (rapporto notte/giorno >0.9 e ≤1.0).
- **"Dipping" normale**: calo della PA notturna tra >10% e <20% (rapporto notte/giorno 0.8-0.9).
- **"Dipping" estremo**: marcato calo della PA notturna >20% (rapporto notte/giorno <0.8).

I pazienti con ipertensione notturna possono essere "dipper" o "non-dipper". Da sottolineare che la riproducibilità a lungo termine dei pattern "dipping" sembra essere bassa^{881,882}.

9.12.2. Epidemiologia

L'ipertensione notturna è stata osservata nella metà dei pazienti ipertesi⁸⁸³⁻⁸⁸⁶ e si associa ad aumentato HMOD⁸⁸³, compromissione della funzione renale e diabete mellito⁸⁸⁷. L'ipertensione notturna sembra essere più diffusa nelle popolazioni nere⁸⁸⁸⁻⁸⁹⁰ e asiatiche^{891,892}. L'ipertensione mascherata non controllata, che si verifica nel 30% dei pazienti in trattamento antipertensivo, è più frequentemente dovuta a un controllo subottimale della PA notturna rispetto alla PA diurna all'ABPM⁸⁹³.

Fattori ambientali, come durata del sonno e umidità elevata⁸⁹⁴, nicturia⁸⁹⁵, OSAS⁸⁹⁶, obesità, elevato introito di sale in pazienti sodio-sensibili⁸⁹⁷, ipotensione ortostatica, disfunzio-

ne autonoma, CKD⁸⁹⁸⁻⁹⁰⁰, neuropatia diabetica/diabete⁹⁰¹ ed età avanzata⁶², sono associati a "non-dipping". Inoltre, l'ipertensione notturna e l'assenza di "dipping" notturno sono più comuni nell'ipertensione secondaria^{902,903}.

9.12.3. Pressione arteriosa notturna quale fattore di rischio cardiovascolare

L'ipertensione notturna costituisce un fattore di rischio per eventi CV avversi⁹⁰⁴, malattia cerebrovascolare, come l'ictus⁹⁰⁵, e mortalità CV^{891,906,907}. La PA notturna può fornire maggiori informazioni prognostiche rispetto alla PA diurna, probabilmente perché meno dipendente dall'attività fisica. Anche il fenomeno del "non-dipping"⁹⁰⁸⁻⁹¹⁰ e del "dipping" inverso (innalzamento della PA notturna) possono verosimilmente associarsi ad aumentato rischio di MCV^{62,910-913}. Negli uomini di età avanzata, un innalzamento della PA notturna si associa ad aumentato rischio di demenza e di malattia di Alzheimer⁹¹⁴. Alcune evidenze mostrano che il "dipping" estremo, in particolare nei pazienti non trattati, si associa ad aumentato rischio di eventi CV^{35,886}.

9.12.4. Trattamento dell'ipertensione notturna

Non esistono evidenze solide a supporto della somministrazione di routine dei farmaci antipertensivi al momento di coricarsi. Per il timing di somministrazione diurna dei farmaci si rimanda alla Sezione 8.3.4. Nei pazienti con ipertensione secondaria, la causa sottostante (OSAS, iperaldo-steronismo primario) deve essere trattata come indicato nella Sezione 9.14.

9.13. Ipertensione resistente

9.13.1. Definizione di ipertensione resistente

L'ipertensione viene definita resistente quando i valori di PA rimangono al di sopra del target pressorio nonostante terapia con tre o più farmaci antipertensivi di classi diverse alle dosi massime tollerate, compreso un diuretico (Tabella 11)⁹¹⁵. L'ipertensione resistente dovrebbe essere gestita presso centri specialistici dotati dell'expertise e delle risorse necessarie per escludere la presenza di ipertensione pseudo-resistente (mediante valutazione dell'aderenza) ed eventuali cause di ipertensione secondaria⁹¹⁶.

9.13.2. Interventi non farmacologici

Nello studio TRIUMPH (Treating Resistant Hypertension Using Lifestyle Modification to Promote Health) è stata dimostrata una significativa riduzione della PA clinica e ambulatoria nei pazienti con ipertensione resistente che hanno aderito a modifiche dello stile di vita per 4 mesi, comprensive di interventi sull'alimentazione e sulla pratica dell'esercizio fisico, erogati nell'ambito di un programma di riabilitazione cardiaca⁹¹⁷.

9.13.3. Interventi farmacologici

Il trattamento dell'ipertensione resistente con combinazioni in compressa singola è raccomandato per ridurre il numero di compresse da assumere, aumentando di conseguenza l'aderenza e la persistenza alla terapia farmacologica⁴⁹².

L'ipertensione resistente, soprattutto nella CKD⁹¹⁸, è spesso dovuta ad uno stato di ritenzione salina e di espansione volumetrica secondari a un relativo eccesso di aldosterone^{516,919,920}, pertanto il controllo pressorio può essere migliorato passando dalla somministrazione di idroclorotiazide a diuretici simil-tiazidici a lunga durata d'azione, come il clortalidone^{921,922}. Tut-

tavia, in un recente studio di confronto tra clortalidone vs idroclorotiazide – nel quale probabilmente è stato incluso un numero considerevole di soggetti adulti con ipertensione resistente – non è stata osservata alcuna differenza nella PA sistolica o negli outcome CV tra i due farmaci. Nel sottogruppo di pazienti con pregressa MCV è stata evidenziata una tendenza verso un maggiore beneficio del clortalidone sull'outcome CV⁴⁴⁷. Da sottolineare che il rischio di ipokaliemia è risultato più elevato nel gruppo in trattamento con clortalidone rispetto a quello trattato con idroclorotiazide⁴⁴⁷. Nei pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73 m², la definizione di ipertensione resistente è subordinata alla necessità di un diuretico dell'ansa a dosaggio adeguatamente titolato.

Nella maggior parte dei pazienti con ipertensione resistente si rende necessaria la somministrazione aggiuntiva di farmaci antipertensivi non di prima linea (Figura 22), come lo spironolattone a basse dosi (25-50 mg/die) che dovrebbe essere preso in considerazione in prima istanza^{459,515,923-925}. Nei pazienti con ipertensione resistente e diabete di tipo 2, lo spironolattone (25-50 mg/die) si è dimostrato efficace nel ridurre i valori pressori e l'albuminuria⁹²⁶. Lo spironolattone può non essere tollerato a causa dei suoi effetti collaterali antiandrogeni che inducono tensione mammaria o ginecomastia (in circa il 6% dei casi), impotenza negli uomini e irregolarità del ciclo mestruale nelle donne⁹²⁷. L'efficacia e la sicurezza dello spironolattone per il trattamento dell'ipertensione resistente non sono state ancora accertate nei pazienti con significativa compromissione renale. Inoltre, lo spironolattone, soprattutto in aggiunta agli inibitori del SRA, comporta un aumento del rischio di iperkaliemia^{927,928}, pertanto la sua somministrazione dovrebbe essere circoscritta ai pazienti che presentano valori di eGFR ≥30 ml/min/1.73 m² ed una concentrazione sierica di potassio ≤4.5 mmol/l⁴⁵⁹. Gli MRA steroidei sono controindicati nei pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73 m². Subito dopo l'inizio del trattamento e regolarmente nelle fasi successive occorre monitorare gli elettroliti sierici e la funzionalità renale. Nei pazienti con ipertensione resistente e CKD (eGFR 25-45 ml/min/1.73 m²), la somministrazione di patiromer, un legante orale del potassio, ha fatto sì che un maggior numero di pazienti fosse in grado di proseguire il trattamento con spironolattone⁹²⁹.

In caso di intolleranza allo spironolattone per effetti collaterali antiandrogeni può essere utilizzato l'eplerenone, anche se per ottenere una riduzione della PA richiede probabilmente un dosaggio più elevato (es. 50-200 mg/die) e una bi-somministrazione giornaliera⁵⁰³. Da sottolineare che in molti paesi l'eplerenone non è autorizzato per il trattamento dell'ipertensione.

Se non già stati prescritti per altra indicazione specifica, per il trattamento dell'ipertensione resistente dovrebbero essere presi in considerazione i betabloccanti, anche se i loro effetti antipertensivi sembrano essere meno potenti dello spironolattone nel contesto dell'ipertensione resistente⁴⁵⁹.

Alcuni dati sull'impiego di amiloride e clonidina indicano che questi farmaci sono altrettanto efficaci dello spironolattone nel ridurre i valori pressori, anche se non sono disponibili dati di outcome. Alcuni farmaci antipertensivi utilizzati comprendono quelli ad azione centrale (es. metildopa), l'idralazina, l'aliskiren, il minoxidil, il triamterene e i diuretici dell'ansa (Figura 22)^{515,516}. Come riportato in precedenza, l'uso del minoxidil è gravato da effetti collaterali.

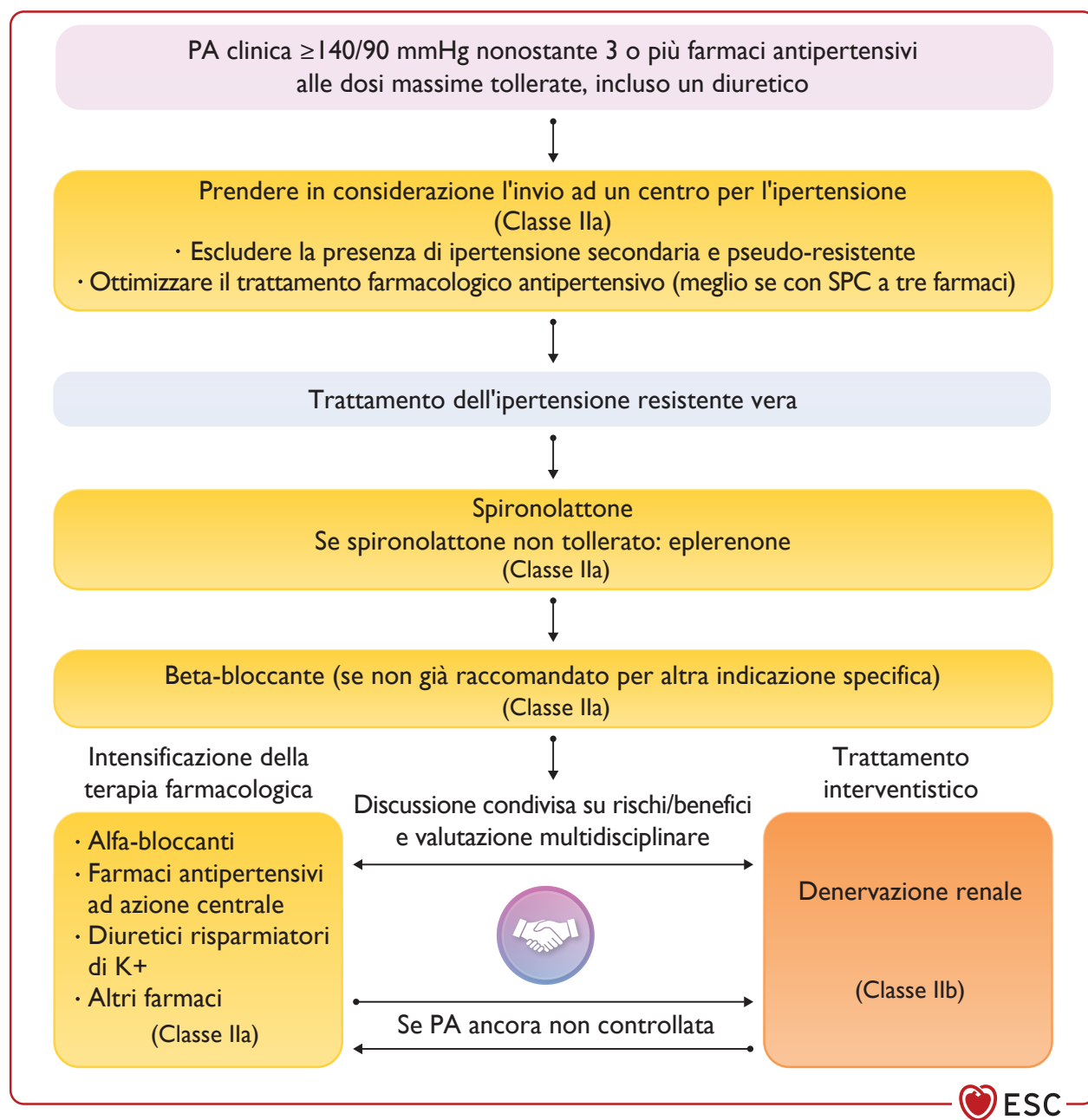


Figura 22. Gestione dell'ipertensione resistente.

K+, potassio; PA, pressione arteriosa; SPC, terapia di combinazione in compressa singola.

9.13.4. Dispositivi per la riduzione della pressione arteriosa

Per il trattamento dell'ipertensione resistente sono stati valutati diversi dispositivi, tra cui quelli per i quali esistono un maggior numero di evidenze riguardano la denervazione renale con catetere. Come riportato nella Sezione 8.6.1, alcuni studi randomizzati controllati vs "sham" hanno dimostrato l'efficacia della denervazione renale con catetere a radiofrequenza o ultrasuoni nel ridurre la PA delle 24h in un ampio spettro di soggetti ipertesi, compresi quelli con ipertensione resistente^{568,585}. Altri dispositivi sono attualmente in fase di studio e non sono raccomandati per l'utilizzo di routine nella pratica clinica (Sezione 8.6.2).

Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dell'ipertensione resistente (Tabelle 42 e 43 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ipertensione resistente e PA non controllata nonostante terapia antipertensiva di prima linea dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta dello spironolattone al trattamento in atto ^{459,515} .	IIa	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ipertensione resistente nei quali lo spironolattone non sia efficace o tollerato dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con eplerenone in sostituzione dello spironolattone ⁵⁰³ o l'aggiunta di un beta-bloccante se non già indicato ⁴⁵⁹ e, successivamente, un farmaco antipertensivo ad azione centrale ⁵¹⁵ , un alfa-bloccante ⁵¹⁵ , l'idralazina o un diuretico risparmiatore di potassio ⁵¹⁶ .	Ila	B
Allo scopo di ridurre la PA, nei pazienti con ipertensione resistente che presentano PA non controllata nonostante terapia di combinazione con tre farmaci antipertensivi può essere presa in considerazione la denervazione renale con catetere, se eseguita presso centri a medio-alto volume e quando il paziente scelga di sottoporsi all'intervento, previa discussione condivisa sui rischi e benefici dell'intervento e una valutazione multidisciplinare ^{564,566-568,586-590} .	Ilb	B

PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.^bLivello di evidenza.

9.14. Gestione di cause specifiche di ipertensione secondaria

9.14.1. Considerazioni generali

In queste linee guida vengono descritti solamente i principi generali della gestione delle forme più comuni di ipertensione secondaria. Nel caso di forme più rare di ipertensione secondaria, i pazienti dovrebbero essere indirizzati ad un centro specialistico.

Per definizione, nella maggior parte dei casi l'ipertensione secondaria dovrebbe essere trattata non appena sia stata identificata e rimossa in modo inequivocabile la causa sottostante, ma questo non si verifica sempre nella pratica clinica. Il rimodellamento vascolare, che si verifica frequentemente a causa della diagnosi tardiva di ipertensione secondaria, influisce sulla funzione renale ed è responsabile dell'elevata PA residua in alcuni pazienti con ipertensione secondaria. Il tasso di guarigione è più elevato quando la diagnosi viene fatta precocemente nel corso della malattia. Le forme più comuni di ipertensione secondaria sono elencate nella Tabella 13.

9.14.2. Iperaldosteronismo primario

L'iperaldosteronismo primario (sindrome di Conn) è la forma più comune di ipertensione secondaria. La gestione dell'iperaldosteronismo primario dipende dal suo sottotipo, in particolare se le lesioni surrenaliche siano unilaterali o bilaterali, in quanto le forme unilaterali sono suscettibili di trattamento chirurgico, mentre le seconde richiedono un trattamento medico a tempo indefinito. Nelle forme sporadiche, l'iperaldosteronismo primario unilaterale viene distinto dall'iperaldosteronismo primario bilaterale mediante il prelievo di campioni di vena surrenalica o l'imaging funzionale con traccianti radiomarcanti⁹³⁰⁻⁹³². Nelle forme familiari,

molto meno comuni (che richiedono l'anamnesi familiare), è necessario eseguire il test genetico per la ricerca di mutazioni germinali⁹³³.

Per l'iperaldosteronismo primario unilaterale generalmente viene presa in considerazione l'asportazione chirurgica della ghiandola surrenale interessata, a meno che il paziente non sia di età avanzata o presenti comorbidità critiche, mentre la chirurgia non rappresenta un'opzione per il trattamento dell'iperaldosteronismo primario bilaterale. Il trattamento medico si basa attualmente sugli MRA, fra i quali lo spironolattone è il più diffuso. La dose efficace, solitamente 50-100 mg/die, può essere titolata se necessario fino a 300-400 mg/die. Viene utilizzato anche l'eplerenone e, nonostante sia meno potente dello spironolattone e richieda una bi-somministrazione giornaliera, ha il vantaggio di essere associato negli uomini ad un minor rischio di ginecomastia e disfunzione erettile⁹³⁴. Per il trattamento dell'iperaldosteronismo primario sono in fase di sperimentazione anche nuovi agenti, come gli MRA non steroidei finerenone ed exarenone e l'inibitore dell'aldosterone sintetasi baxdrostat, che sono efficaci nel ridurre i valori pressori nell'ipertensione resistente^{326,474}. Tra le forme familiari, solo l'iperaldosteronismo primario glucocorticoido-correggibile, ora riclassificato come iperaldosteronismo familiare di tipo 1, può essere corretto con il desametasone⁹³⁵, di solito a basse dosi prive di effetti glucocorticoidi e utilizzabili in sicurezza in gravidanza⁹³⁶. Per informazioni dettagliate si rimanda alle ultime linee guida sull'iperaldosteronismo primario^{328,329}.

9.14.3. Ipertensione nefrovascolare

Nei pazienti con RVH deve essere somministrata in prima istanza la terapia farmacologica antipertensiva. L'angioplastica renale transluminale percutanea (PTRA) senza impianto di stent è il trattamento di scelta in caso di displasia fibromuscolare in quanto in grado di ripristinare la pressione di perfusione renale e ridurre i valori pressori⁹³⁷, ma qualora non sia fattibile, è da prediligere la terapia farmacologica con bloccanti del SRA, anche se è necessario uno stretto monitoraggio della funzione renale in quanto possono causare insufficienza renale acuta nei soggetti con stenosi bilaterale severa o stenosi dell'arteria renale in rene solitario. Occorre tenere conto anche del possibile coinvolgimento delle arterie carotidi, delle arterie coronarie e di altre arterie maggiori, che può portare a dissezione in caso di PA non controllata, dato che la displasia fibromuscolare è ormai riconosciuta come una malattia sistemica che interessa più letti vascolari.

I pazienti con stenosi aterosclerotica significativa dell'arteria renale sono ad altissimo rischio di eventi CV e renali. In considerazione dell'elevato rischio di restenosi si raccomanda che la PTRA e l'impianto di stent siano eseguiti in centri esperti. Sfortunatamente, anche se negli studi non sono stati inclusi esclusivamente pazienti con vera RVH aterosclerotica significativa, la pubblicazione di alcuni studi dai risultati neutri^{938,939} ha frenato l'entusiasmo per la valutazione della stenosi aterosclerotica dell'arteria renale, comportando di conseguenza un aumento dell'ipertensione non controllata, di insorgenza improvvisa di edema polmonare ricorrente (sindrome di Pickering) e di aggravamento della funzione renale e, in ultimo, di malattia renale allo stadio terminale⁹⁴⁰.

Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti con ipertensione nefrovascolare (Tabelle 44 e 45 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'angioplastica renale senza impianto di stent dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti ipertesi con stenosi dell'arteria renale emodinamicamente significativa dovuta a displasia fibromuscolare ⁹⁴¹ .	Ila	C
L'angioplastica renale con impianto di stent può essere presa in considerazione nei pazienti con stenosi dell'arteria renale aterosclerotica ed emodinamicamente significativa (stenosi del 70-99% o del 50-69% con dilatazione post-stenotica e/o gradiente pressorio trans-stenotico significativo) che presentano: - scompenso cardiaco ricorrente, angina instabile o insorgenza improvvisa di edema polmonare nonostante terapia medica alle dosi massime tollerate; - ipertensione resistente; - ipertensione con rene unilaterale di dimensioni insolitamente piccole o CKD; - stenosi bilaterale o unilaterale dell'arteria renale nel rene solitario funzionante^{942,943}.	Ilb	C
Nei pazienti con indicazione a rivascularizzazione dell'arteria renale ma tecnicamente non fattibile o eseguita senza successo può essere presa in considerazione l'angioplastica renale con impianto di stent o la rivascularizzazione chirurgica standard.	Ilb	C
L'angioplastica renale non è raccomandata nei pazienti senza evidenza di stenosi emodinamicamente significativa dell'arteria renale ^{c938,939} .	III	A

CKD, nefropatia cronica.

^aClasse della raccomandazione.^bLivello di evidenza.^cPer stenosi emodinamicamente significativa si intende generalmente un restringimento luminale >70% o del 50-70% con dilatazione post-stenotica.**9.14.4. Feocromocitoma/paraganglioma**

I feocromocitomi sono rari tumori surrenali che secernono catecolamine e si riscontrano in meno dello 0.2% dei pazienti ipertesi. Una limitata percentuale (<10%) di tumori che secernono catecolamine è localizzata a livello extra-surrenalico ed hanno origine dai nervi simpatici e non simpatici. Oltre il 35% dei PPGL non sindromici è dovuto a mutazioni germinali³³⁸, per le quali bisognerebbe eseguire il relativo screening in quanto, se identificate, possono guidare la gestione del probando e dei suoi familiari e contribuire a selezionare la metodica di imaging funzionale. Inoltre, alcune mutazioni germinali, come quelle che coinvolgono la succinato deidrogenasi B, comportano un rischio di tumori surrenalici maligni^{301,336}.

I PPGL secernenti sono generalmente di origine simpatica e si accompagnano ad ipertensione cronica, episodica o labile. Le crisi adrenergiche causano emergenze ipertensive e devono essere trattate con alfa-1-bloccanti e.v., come fenotolamina, doxazosina o terazosina, o labetalolo. Il labetalolo,

somministrato in bolo e.v. in 1 min (1-2 mg/kg) 2 volte alla settimana seguito da infusione continua, ha anche proprietà alfa-bloccanti e ha il vantaggio di consentire la titolazione dell'infusione in base alla risposta della PA e di prevenire l'insorgenza di tachicardia attraverso l'azione beta-bloccante.

L'identificazione di un singolo tumore implica l'asportazione chirurgica dopo adeguata preparazione farmacologica, in quanto i PPGL secernenti possono causare improvvisi eventi fatali. La somministrazione di doxazosina o terazosina, seguita da un beta-bloccante, è generalmente in grado di tenere sotto controllo la PA e le crisi adrenergiche. In considerazione del fatto che i PPGL si associano ad una ridistribuzione del volume dai distretti periferici al sistema cardiopolmonare⁹⁴⁴, i pazienti con PPGL presentano ipovolemia periferica che li espone al rischio di ipotensione profonda, in particolare subito dopo l'asportazione del tumore. Pertanto si raccomanda di gestire accuratamente un'adeguata somministrazione di liquidi.

9.14.5. Sindrome delle apnee ostruttive notturne

La gestione di questa condizione prevalente dovrebbe essere guidata dai risultati della polisonnografia, che dovrebbe fornire il valore dell'AHI (numero medio di episodi/ora) e la posizione del sonno in cui si verificano gli episodi apnoico-ipopnoici. Per l'OSAS lieve (AHI <15), generalmente sono sufficienti il calo ponderale e i consigli sull'igiene del sonno. Per l'OSAS moderata (AHI 15-30) e severa (AHI >30) è indicata la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), che solitamente determina un miglioramento del controllo pressorio e contribuisce alla risoluzione dell'ipertensione resistente. In caso di intolleranza alla CPAP, la sede dell'ostruzione delle vie aeree superiori deve essere determinata sulla base di una valutazione otorinolaringoiatrica mediante endoscopia durante il sonno indotta da farmaci, come potenziale step verso la chirurgia correttiva.

9.14.6. Ipertensione indotta da farmaci

I farmaci da banco, i farmaci prescritti e l'abuso di droghe (sostanze per uso ricreativo e abuso di farmaci) possono causare ipertensione (Tabella S4 del materiale supplementare online).

9.14.6.1. Ipertensione indotta da farmaci antitumorali

Sempre più evidenze indicano che i farmaci antitumorali e antiangiogenici contemporanei, pur migliorando la sopravvivenza, possono anche causare ipertensione (Tabella S4 del materiale supplementare online), in particolar modo nei pazienti trattati con inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare, nei quali si riscontra un aumento dei valori pressori nell'80-90% dei casi⁹⁴⁵. Anche gli inibitori della tirosin-chinasi e gli inibitori del proteasoma comportano un aumento pressorio, così come le terapie adiuvanti (corticosteroidi, inibitori della calcineurina, farmaci antinfiammatori non steroidei e terapia ormonale antiandrogena). L'ipertensione causata dai farmaci antitumorali è spesso correlata al dosaggio e può essere reversibile dopo l'interruzione o la sospensione della terapia. Non esistono studi clinici basati sull'evidenza che abbiano valutato specificamente i pazienti che hanno sviluppato ipertensione a seguito di una terapia antitumorale. Per la gestione dell'ipertensione in questa categoria di pazienti si raccomanda di attenersi a quanto indicato per la popolazione generale^{945,946}. La gestione di questi pazienti complessi necessita di un'assistenza sanitaria multidisciplinare con il coinvolgimento di un

oncologo, uno specialista dell'ipertensione, un cardiologo e un nefrologo^{945,946}, come riportato nelle linee guida ESC 2022 sulla cardio-oncologia⁹⁴⁶.

9.14.7. Altre forme di ipertensione secondaria

Altre forme di ipertensione secondaria, come quelle dovute a cause genetiche di ipertensione (sindrome di Liddle, iperaldo-steronismo sensibile ai glucocorticoidi), un eccessivo consumo di liquirizia, sindrome di Cushing, malattia tiroidea, iperparatiroidismo, coartazione aortica e acromegalia, sono rare. I pazienti affetti devono essere indirizzati a centri specialistici per il trattamento.

10. RIDUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA IN FASE ACUTA E A BREVE TERMINE

10.1. Gestione in acuto della pressione arteriosa nelle emergenze ipertensive

10.1.1. Definizione e caratteristiche delle emergenze ipertensive

L'emergenza ipertensiva è definita da valori di PA $\geq 180/110$ mmHg (Figura 10) associati a HMOD acuto ed è spesso sintomatica. Le emergenze ipertensive sono potenzialmente fatali e richiedono un immediato ma scrupoloso intervento volto a ridurre la PA, spesso mediante terapia e.v.

I sintomi delle emergenze ipertensive variano in funzione degli organi interessati ma possono comprendere cefalea, disturbi visivi, dolore toracico, dispnea, vertigini e altri deficit neurologici. Nei pazienti con encefalopatia ipertensiva, uno stato di sonnolenza o apatia, crisi tonico-cloniche ed episodi di cecità corticale possono precedere la perdita di coscienza; tuttavia, i deficit neurologici focali sono rari e devono indurre il sospetto di ictus.

Come riportato nella Sezione 7, nei pazienti con PA elevata cronica o ipertensione l'HMOD è definito dalla presenza di specifiche alterazioni cardiache, vascolari e renali^{31,159}, ma nel contesto delle emergenze ipertensive ai fini del trattamento hanno rilevanza manifestazioni più acute di danno d'organo, quali:

- Ipertensione acuta severa associata ad altre condizioni cliniche che necessitano verosimilmente di una riduzione pressoria urgente, come nel caso di insorgenza acuta di dissezione aortica, ischemia miocardica, eclampsia o scompenso cardiaco.
- Ipertensione maligna, definita da un'elevazione estrema della PA associata a danno microvascolare acuto (microangiopatia) con interessamento di più organi⁹⁴⁷. Il segno tipico di questa condizione è la presenza di necrosi fibrinoidi delle piccole arterie a livello renale, retinico e cerebrale. Dal punto di vista clinico, la microangiopatia acuta è caratterizzata da retinopatia (essudati a forma di stella, spot cotonosi e/o papilledema) ma altre manifestazioni comprendono la coagulazione intravascolare disseminata, l'encefalopatia (nel 15% circa dei casi), lo scompenso cardiaco acuto e un aggravamento acuto della funzione renale.
- Improvviso marcato innalzamento dei valori pressori dovuto a feocromocitoma, che può indurre danno d'organo severo.

L'espressione "urgenza ipertensiva" viene utilizzata per descrivere una condizione di ipertensione severa in quei pazienti che non presentano evidenze cliniche di danno d'organo acuto. In questi pazienti, che generalmente non necessitano di ricovero, deve essere conseguita una riduzione della PA preferibilmente mediante terapia orale da instaurare sulla base dell'algoritmo di trattamento farmacologico riportato nella Sezione 8 e dovrà essere effettuato un controllo ambulatoriale urgente per assicurarsi che i valori pressori si stiano normalizzando.

In alcuni casi, l'innalzamento improvviso e marcato della PA può essere indotto dall'assunzione di simpaticomimetici come le anfetamine o la cocaina, per cui è necessaria una certa cautela anche nell'uso di beta-bloccanti. Molti pazienti che giungono in Pronto Soccorso per dolore acuto o distress possono manifestare un'elevazione improvvisa dei valori pressori che, una volta che sia stato alleviato il dolore o il distress, non necessitano di particolari interventi.

Per i pazienti con sospetta emergenza ipertensiva è necessario un work-up diagnostico (Tabella S12 del materiale supplementare online).

10.1.2. Gestione in acuto delle emergenze ipertensive

Le principali considerazioni nel definire la strategia terapeutica sono le seguenti:

1. Identificare l'organo o gli organi interessati e verificare se siano necessari altri interventi specifici oltre alla riduzione dei valori pressori.
2. Determinare se possa esservi una causa precipitante alla base dell'innalzamento improvviso della PA e/o un'altra condizione di salute concomitante che possa influire sul programma di trattamento (es. gravidanza).
3. Stabilire il timing e l'entità della riduzione pressoria necessaria da essere conseguita in sicurezza.

Queste considerazioni contribuiranno a definire il tipo di trattamento antipertensivo richiesto. Relativamente alla terapia farmacologica, il trattamento ideale consiste nella somministrazione e.v. di farmaci a breve emivita in maniera da permettere un'accurata titolazione e successiva valutazione della risposta pressoria in unità subintensiva presso strutture attrezzate per il monitoraggio emodinamico continuo. Il trattamento farmacologico raccomandato nelle emergenze ipertensive è riportato nella Tabella S13 del materiale supplementare online.

Non è raccomandato di ridurre i valori pressori troppo rapidamente o in maniera non controllata ed eccessiva in quanto questo può determinare l'insorgenza di ulteriori complicanze. Nella maggior parte delle emergenze ipertensive è raccomandata la somministrazione e.v. della terapia farmacologica, ma in alcuni casi può essere efficace anche la terapia orale con ACE-inibitori, ARB o beta-bloccanti (formulazioni a breve durata d'azione come captopril o metoprololo). Tuttavia, la terapia iniziale deve essere instaurata a basse dosi poiché questi pazienti possono essere particolarmente sensibili a tali agenti e il trattamento deve essere somministrato presso una struttura ospedaliera. Per una trattazione più esaustiva sulla gestione clinica delle emergenze ipertensive si rimanda a precedenti pubblicazioni²⁴².

10.1.3. Prognosi e follow-up

Per quanto negli ultimi decenni si sia assistito ad un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con emergenze ipertensive, tali pazienti rimangono comunque ad alto rischio e devono essere sottoposti a screening per l'ipertensione secondaria.

10.2. Gestione in acuto della pressione arteriosa nei pazienti con emorragia intracerebrale acuta

Elevati valori pressori sono frequenti nell'emorragia intracerebrale acuta e si associano ad un aumentato rischio di espansione dell'ematoma e di morte, nonché ad una prognosi peggiore in termini di recupero delle funzioni neurologiche. Negli studi che hanno valutato una riduzione immediata della PA (entro 6 h) a valori target di PA sistolica <140 mmHg, nel gruppo di intervento sono stati conseguiti generalmente valori di PA sistolica 140-160 mmHg che sono risultati associati ad un minor rischio di espansione dell'ematoma^{948,949}. Dovrebbe essere evitato un calo improvviso ed eccessivo della PA sistolica (>70 mmHg) in quanto può comportare danno renale acuto e un precoce decadimento neurologico^{950,951}.

10.3. Gestione in acuto della pressione arteriosa nei pazienti con ictus ischemico acuto

I benefici di una riduzione dei valori pressori in caso di ictus ischemico acuto sono tuttora poco chiari. Nei pazienti non sottoposti a trombolisi e.v. o trombectomia meccanica, non esistono evidenze a supporto di una riduzione intensiva della PA a meno che non sia estremamente elevata (es. >220/120 mmHg). In caso di PA è estremamente elevata può essere presa in considerazione una riduzione relativa iniziale moderata del 10-15% per alcune ore⁹⁵². Questo approccio maggiormente conservativo alla gestione in acuto della PA è giustificato dal fatto che i pazienti con ictus acuto mostrano un'alterazione dell'autoregolazione cerebrale e il mantenimento della perfusione cerebrale si basa sulla PA sistemica.

Tabella 32 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione in acuto della pressione arteriosa nei pazienti con emorragia intracerebrale o ictus ischemico acuto

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ictus ischemico o TIA e un'indicazione al trattamento antipertensivo si raccomanda che la terapia venga iniziata prima della dimissione ospedaliera ^{819,820,823} .	I	B
Nei pazienti con ictus ischemico acuto dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento antipertensivo per ridurre precocemente i valori pressori nelle prime 24 h nei seguenti contesti:		
• Nei pazienti idonei alla terapia di riperfusione con trombolisi endovenosa o trombectomia meccanica, la PA dovrebbe essere ridotta con cautela e mantenuta a valori <180/105 mmHg almeno nelle prime 24 h post-trattamento ⁹⁵⁶⁻⁹⁶⁰ .	IIa	B
• Nei pazienti con ictus ischemico non candidati a terapia di riperfusione che presentano valori di PA ≥220/110 mmHg, la PA dovrebbe essere ridotta con cautela del 15% circa durante le prime 24 h dall'insorgenza dell'ictus ⁹⁵⁶⁻⁹⁶⁰ .	IIa	C
Nei pazienti con emorragia intracerebrale dovrebbe essere preso in considerazione di ridurre immediatamente i valori pressori (entro 6 h dall'insorgenza dei sintomi) a un target di PA sistolica nel range di 140-160 mmHg per prevenire l'espansione dell'ematoma e migliorare l'outcome funzionale ^{948,949} .	IIa	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con emorragia intracerebrale con valori di PA sistolica ≥220 mmHg non è raccomandato conseguire una riduzione in acuto della PA sistolica di oltre 70 mmHg rispetto ai valori iniziali nella prima ora dall'inizio del trattamento ^{950,951,960-963} .	III	B

PA, pressione arteriosa; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Al contrario, i pazienti trattati con trombolisi e.v. o trombectomia meccanica (o entrambi) devono essere sottoposti a una gestione più proattiva dell'ipertensione severa, in quanto presentano un elevato rischio di danno da riperfusione ed emorragia intracranica. Nei pazienti indirizzati a trombolisi e.v., la PA deve essere ridotta a valori <185/110 mmHg prima del trattamento e mantenuta a valori <180/105 mmHg nelle 24 h successive⁹⁵³. Nei pazienti candidati a trombectomia meccanica (con o senza trombolisi e.v.), anche se esistono solamente poche evidenze derivate dagli studi clinici, la PA deve essere ridotta prima dell'intervento e mantenuta a valori <180/105 mmHg nelle 24 h successive^{953,954}. Pertanto, i pazienti con ictus ischemico acuto e valori di PA <180/105 mmHg nelle prime 72 h dall'insorgenza dell'ictus non sembrano trarre alcun beneficio dall'avvio o dal ripristino della terapia antipertensiva⁹⁵⁵. Nei pazienti stabili che continuano ad avere valori pressori elevati (≥140/90 mmHg) dopo oltre 3 giorni dall'evento acuto si raccomanda di iniziare o ripristinare la terapia antipertensiva.

10.4. Gestione in acuto della pressione arteriosa nelle pazienti con preeclampsia e ipertensione severa in gravidanza

10.4.1. Preeclampsia

Questa sezione è focalizzata sulla gestione della preeclampsia nella fase acuta, mentre per gli altri aspetti si rimanda alla Sezione 9. La cura della preeclampsia consiste nell'induzione del parto. La maggior parte delle società internazionali, compresa l'ESC, raccomandano di adottare un approccio intensivo alla riduzione della PA nella preeclampsia^{89,964,965}. Nelle donne con preeclampsia e ipertensione severa si raccomanda di ridurre immediatamente i valori di PA sistolica e diastolica al di sotto di 160/105 mmHg nell'arco di 150-180 min mediante la somministrazione e.v. di labetalolo o nicardipina (con aggiunta di solfato di magnesio e.v. e prendendo in considerazione l'eventuale induzione del parto se opportuno), come indicato nelle linee guida ESC/ESH 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa e nelle linee guida ESC 2022 per la gestione delle MCV in gravidanza^{1,89}.

Per il trattamento dell'eclampsia e nelle donne con preeclampsia che presentano ipertensione severa e proteinuria o ipertensione con sintomi o segni neurologici è raccomandata la somministrazione di solfato di magnesio [4 g e.v. in 5 min seguiti da 1 g/h e.v.; oppure 5 g per via intramuscolare (i.m.) in ciascun gluteo seguiti da 5 g e.v. ogni 4 h]⁹⁶⁶. In caso di concomitante somministrazione di nifedipina può svilupparsi ipotensione⁹⁶⁷. Qualora non venga conseguito il controllo pressorio entro 360 min nonostante trattamento con due farmaci, si raccomanda di consultare l'assistenza critica per il ricovero in unità di terapia intensiva, la stabilizzazione e l'induzione del

parto (se appropriato)⁹⁶⁶. Deve essere evitata la terapia diuretica in quanto le donne che sviluppano preeclampsia presentano una riduzione del volume plasmatico.

10.4.2. Ipertensione severa acuta in gravidanza

L'ipertensione gestazionale severa (senza preeclampsia), definita da valori di PA sistolica e diastolica >160/110 mmHg, comporta la necessità di una riduzione della PA nella fase acuta in quanto si associa ad un outcome materno e perinatale sfavorevole, indipendentemente dalla presenza e dall'entità della preeclampsia^{89,968}.

Nell'ipertensione gestazionale severa sono state riportate delle differenze nei tassi di controllo pressorio tra labetalolo e idralazina e.v.⁹⁶⁹. L'idralazina sembrerebbe associarsi a un rischio più elevato di eventi avversi perinatali rispetto agli altri farmaci⁹⁷⁰, anche se le evidenze non sono univoche^{667,668}. La nifedipina sembra essere più efficace nel ridurre i valori pressori, oltre ad associarsi ad una minore incidenza di complicanze neonatali rispetto al labetalolo⁹⁷¹.

Tabella 33 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione in acuto della pressione arteriosa nelle pazienti con ipertensione gestazionale severa e preeclampsia (Tabella 46 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di preeclampsia o eclampsia associata a crisi ipertensiva si raccomanda la somministrazione e.v. di labetalolo o nicardipina e magnesio ⁹⁷¹ .	I	C
In caso di preeclampsia o eclampsia associata ad edema polmonare si raccomanda la somministrazione di nitroglicerina in infusione e.v. ²⁴² .	I	C
In caso di ipertensione gestazionale severa si raccomanda il trattamento farmacologico con labetalolo e.v., metildopa o nifedipina per via orale, oppure con idralazina e.v. come opzione di seconda scelta ^{666-668,969,971} .	I	C

e.v., per via endovenosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

10.5. Gestione perioperatoria acuta della pressione arteriosa elevata

Per informazioni dettagliate si rimanda alle linee guida ESC per la valutazione cardiovascolare e la gestione dei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca⁹⁷². Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico l'ipertensione, l'ipotensione e la variabilità pressoria in fase perioperatoria sono associate a instabilità emodinamica e ad outcome clinico sfavorevole⁹⁷³; pertanto, ai fini della gestione della PA la valutazione del rischio preoperatorio deve prevedere una disamina del danno d'organo sottostante e delle comorbidità⁹⁷⁴. Nei pazienti con un innalzamento dei valori pressori di entità lieve-moderata, che non sono quindi ad alto rischio CV, non è generalmente indicato differire l'esecuzione dell'intervento di chirurgia non cardiaca^{130,975}.

È importante evitare ampie fluttuazioni pressorie nel periodo perioperatorio e la pianificazione della strategia di trattamento deve tenere conto dei valori basali di PA clinica⁹⁷⁴⁻⁹⁷⁷.

Non esistono evidenze sufficienti a supporto del conseguimento di target pressori più bassi o più elevati nella fase perioperatoria rispetto ai target pressori standard al fine di ridurre il rischio di eventi perioperatori⁹⁷⁸. Nessun valore specifico di PA sembra essere maggiormente predittivo del rischio di eventi perioperatori⁹⁷⁵.

10.5.1. Terapia farmacologica antipertensiva nella fase perioperatoria

Nella fase perioperatoria non è necessario iniziare di routine il trattamento beta-bloccante⁹⁷⁹.

Nel caso di chirurgia non cardiaca ad alto rischio, la somministrazione preoperatoria della terapia beta-bloccante può essere presa in considerazione nei pazienti che presentano malattia coronarica nota, ischemia miocardica⁹⁸⁰ o due o più fattori di rischio clinico significativamente elevati, allo scopo di ridurre l'incidenza di infarto miocardico perioperatorio⁹⁷⁹. Nei pazienti già in trattamento con beta-bloccanti si raccomanda di proseguire la terapia nella fase perioperatoria⁹⁸¹.

Alcuni studi indicano che la prosecuzione del trattamento con ACE-inibitori comporta un rischio più elevato di ipotensione perioperatoria con conseguente danno d'organo, come danno renale, infarto miocardico e ictus⁹⁸². Nello studio PRE-OP-ACEI (Prospective Randomized Evaluation of Preoperative Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition), l'interruzione temporanea in fase preoperatoria della terapia con ACE-inibitori è risultata associata a un minor rischio di ipotensione intraoperatoria⁹⁸³. Anche in una successiva revisione sistematica è stata evidenziata una riduzione del rischio di ipotensione intraoperatoria con l'interruzione della terapia con ACE-inibitori/ARB prima dell'intervento chirurgico, anche se non è stata documentata un'associazione con una riduzione della mortalità o degli outcome CV avversi⁹⁸⁴. In ogni caso è opportuna un'accurata sorveglianza in quanto è stato dimostrato che la sospensione degli ACE-inibitori si associa ad un aumentato rischio di ipertensione postoperatoria⁹⁸⁵. Nei pazienti con scompenso cardiaco predisposti a sovraccarico di volume è opportuno non sospendere la somministrazione di diuretici dell'ansa⁹⁸⁶. I CCB sono generalmente considerati sicuri nella fase preoperatoria.

11. ASSISTENZA INCENTRATA SUL PAZIENTE NEL CONTESTO DELL'IPERTENSIONE

11.1. Definizione

L'assistenza incentrata sul paziente implica che l'atteggiamento del medico sia strettamente in linea con le preferenze e le esigenze del paziente⁹⁸⁷. Nell'approccio incentrato sul paziente (Figura 23), il paziente riveste un ruolo attivo nell'ambito delle strutture sanitarie, lavorando congiuntamente come partner insieme al professionista sanitario. L'approccio incentrato sul paziente si associa a tassi di soddisfazione più elevati, ad una maggiore aderenza alle raccomandazioni e alle prescrizioni e ad un'ottimizzazione del trattamento, in particolare nella gestione delle malattie croniche, come l'ipertensione⁹⁸⁸. Anche se esistono solamente limitate evidenze che dimostrano l'efficacia e l'efficienza di specifiche strategie di intervento condivise nella cura dell'ipertensione⁹⁸⁹, questo approccio è considerato un imperativo etico nella pratica sanitaria, nella politica sanitaria e nelle linee guida cliniche¹³⁰.

11.2. Comunicazione delle conseguenze del trattamento

In linea con l'assistenza incentrata sul paziente, è importante verificare che il paziente abbia compreso il rischio correlato all'ipertensione, il razionale alla base di qualsiasi trattamento dell'ipertensione, i benefici e gli effetti nocivi del trattamento dell'ipertensione, e che la strategia terapeutica sia definita tenendo conto di ciò che è più importante per il paziente. La comunicazione del rischio è problematica e, nel fornire rappresentazioni numeriche e visive più dettagliate del rischio e dei possibili effetti benefici o nocivi del trattamento, gli operatori devono tenere in considerazione le preferenze di ciascun paziente. Nella comunicazione tra paziente ed operatore sanitario occorre anche tenere conto delle differenze socio-demografiche nell'assistenza sanitaria^{990,991}.

Gli approcci standard utilizzati per comunicare le conseguenze del trattamento prevedono la stima del rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni mediante il sistema SCORE2 o SCORE2-OP. In alternativa, il rischio individuale e la riduzione del rischio possono essere espressi in termini di "età in funzione del rischio" o di "età in funzione delle condizioni cardiache" (Sezione 7.3).

Tabella 34 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la comunicazione delle conseguenze del trattamento (Tabella 47 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Quale parte integrante della gestione dell'ipertensione si raccomanda una discussione informata sul rischio di MCV e sui benefici del trattamento in funzione delle esigenze del paziente ⁹⁹² .	I	C
Nei pazienti ipertesi dovrebbe essere preso in considerazione il colloquio motivazionale in sede ospedaliera e nelle strutture sanitarie di comunità per aiutare i pazienti a tenere sotto controllo la PA e migliorare l'aderenza al trattamento ^{993,994} .	Ila	B
Le comunicazioni via web tra medico e paziente rappresentano uno strumento efficace che dovrebbe essere preso in considerazione nelle cure primarie, compresa la trasmissione dei valori pressori rilevati a domicilio ⁹⁹⁵ .	Ila	C

MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.



Figura 23. L'assistenza incentrata sul paziente.

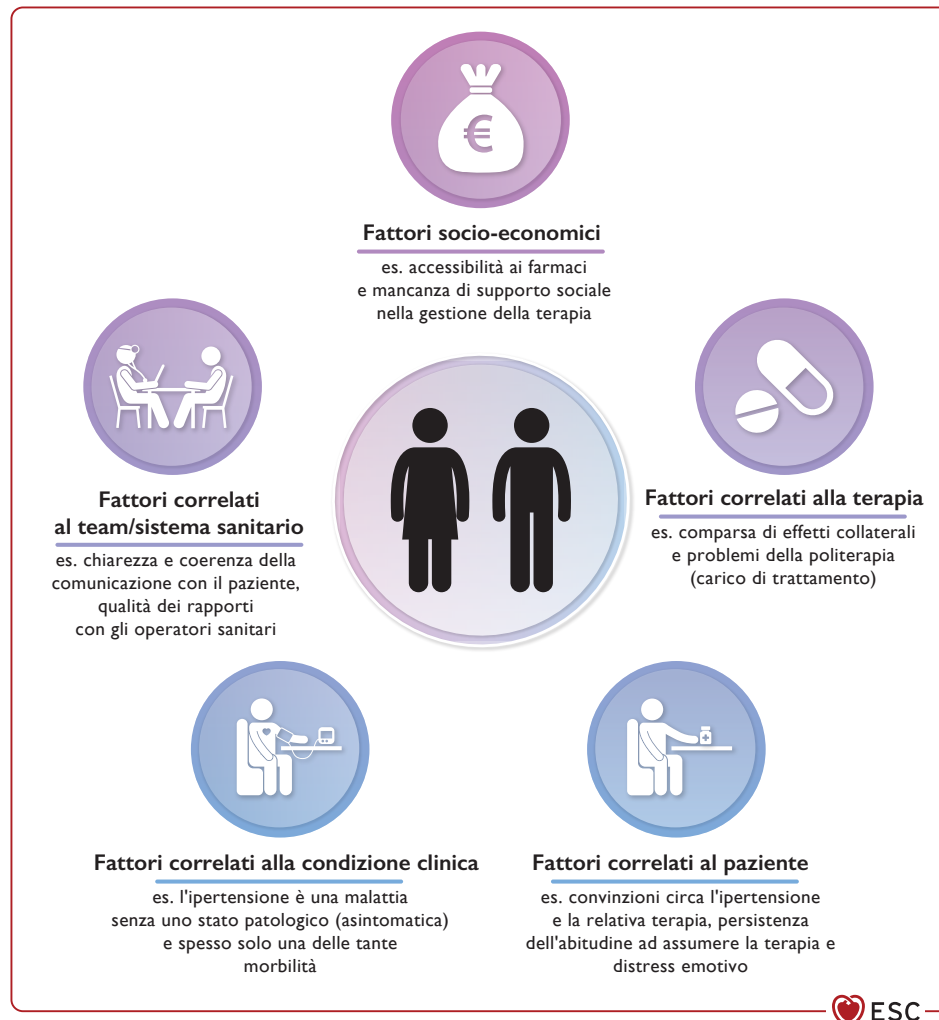


Figura 24. Le cinque dimensioni dell'aderenza (OMS, 2003) applicate al contesto dell'ipertensione. OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità.

11.3. Automisurazione e monitoraggio

L'autocura si riferisce alla responsabilità individuale nell'adottare uno stile di vita sano e nell'intraprendere le azioni necessarie alle proprie condizioni di salute^{996,997}. Nel contesto dell'ipertensione, ciò comprende anche l'autogestione e l'automisurazione della PA.

L'autogestione comprende i comportamenti relativi allo stile di vita (alimentazione, esercizio fisico, fumo, alcool), la co-gestione delle terapie mediche e il supporto per l'aderenza alla terapia prescritta⁹⁹⁸. L'automonitoraggio consente di individuare precocemente un innalzamento dei valori pressori⁹⁹⁹ e permette ai pazienti di gestire la terapia congiuntamente con il proprio operatore sanitario^{1000,1001}. I dispositivi digitali opportunamente validati, se utilizzati correttamente, possono essere in linea di massima di supporto alla gestione congiunta^{1002,1003}, facilitando il monitoraggio a distanza dei valori pressori^{76,81,1004}.

Tabella 35 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'automisurazione e l'automonitoraggio della pressione arteriosa (Tabella 48 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per un migliore controllo pressorio nella gestione dell'ipertensione si raccomanda l'automisurazione della PA a domicilio.	I	B
L'automisurazione, se effettuata in modo corretto, è raccomandata per i suoi effetti positivi sull'accettazione della diagnosi di ipertensione, sull'empowerment del paziente e sull'aderenza al trattamento ¹⁰⁰¹ .	I	C
Può essere preso in considerazione l'automonitoraggio della PA mediante dispositivo connesso ad un'applicazione dello smartphone, anche se le evidenze disponibili sembrano indicare che non sia più efficace dell'automonitoraggio standard ^{1005,1006} .	IIb	B

PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

11.4. Facilitazione dell'aderenza e della persistenza al trattamento

L'aderenza (Figura 24) ai regimi farmacologici antipertensivi nella pratica clinica è quasi sempre inferiore a quella osservata negli studi clinici¹⁰⁰⁷. La maggior parte dei casi di ipertensione apparentemente resistente al trattamento è imputabile alla mancata aderenza¹⁰⁰⁸. La valutazione dell'aderenza deve essere sempre condotta adottando un approccio non colpevolizzante. Esistono diversi metodi per valutare l'aderenza, descritti nel materiale supplementare online e nella Tabella S14e unitamente ai dettagli sugli ostacoli all'aderenza¹⁰⁰⁹.

L'aderenza può anche essere facilitata dalla prescrizione di un regime terapeutico ottimale, rivedendo la terapia ad intervalli di tempo appropriati e prendendo in considerazione alcuni aspetti come: (a) identificare i possibili eventi avversi correlati ai farmaci ed i dosaggi appropriati, (b) utilizzare farmaci a lunga durata d'azione che richiedono la somministrazione giornaliera (preferibilmente farmaci a lunga durata d'azione dalle proprietà farmacocinetiche piuttosto che preparazioni galeniche), (c) evitare schemi di somministrazione complicati, (d) utilizzare le combinazioni in compressa singola ogniqualvolta possibile, (e) tenere conto dell'impatto economico a carico del paziente di un determinato regime a lungo termine o di altri aspetti pertinenti relativi ai sistemi sanitari locali o nazionali, e (f) chiedere il supporto di un familiare o altro supporto sociale per favorire l'aderenza e la persistenza alla terapia (Tabella S15 del materiale supplementare online)¹⁰¹⁰.

Nonostante i progressi degli strumenti digitali a supporto dell'autogestione delle malattie croniche, come l'ipertensione, esistono solamente limitate evidenze di efficacia su questa tipologia di interventi e, pertanto, è prematuro formulare raccomandazioni sull'utilizzo di specifici strumenti digitali.

11.5. Gestione multidisciplinare

Un approccio collaborativo nella gestione dell'ipertensione fondato sull'assistenza in team con il coinvolgimento di medici, infermieri, farmacisti, dietologi e fisioterapisti, conferisce un beneficio significativo rispetto all'assistenza fornita dal solo medico. L'assistenza multidisciplinare, dalle funzioni collaborative e complementari alle periodiche cure mediche¹⁰¹¹ si associa ad una riduzione dei valori pressori^{227,229,1012,1013} e a un miglioramento degli outcome^{230,1014}.

Tabella 36 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la gestione multi/interdisciplinare della pressione arteriosa (Tabella 49 delle evidenze)

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Per migliorare il controllo pressorio si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nella gestione dei pazienti con PA elevata e ipertensione, compreso un appropriato e sicuro trasferimento dei compiti tra i diversi operatori sanitari ^{227,229,230,1012-1014,1016} .	I	A

PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Per fare fronte alla gestione di un'enorme quota di pazienti con PA elevata e ipertensione della popolazione generale, è imprescindibile il trasferimento dei compiti tra i diversi operatori sanitari¹⁰¹⁵. La prescrizione rimane un dovere del

medico, ma in molti paesi può essere effettuata nell'ambito di accordi di pratica collaborativa con il team multidisciplinare.

Ulteriori dettagli sull'assistenza incentrata sul paziente nell'ipertensione sono riportati nel materiale supplementare online.

12. MESSAGGI CHIAVE

1. In considerazione della transizione demografica e dell'invecchiamento della popolazione a livello mondiale, il numero di soggetti con PA elevata e ipertensione è in aumento in tutto il mondo.
2. La traiettoria del controllo pressorio sembra essere peggiore nel Nord-America, in alcuni (anche se non tutti) paesi europei e in altre parti del mondo.
3. Il rischio di MCV correlato ai valori di PA ha una relazione continua e non binaria (normotensione vs ipertensione).
4. I farmaci antipertensivi si dimostrano efficaci nel ridurre il rischio di MCV anche nei soggetti che non sono propriamente ipertesi secondo la classificazione tradizionale e, di conseguenza, è stata introdotta una nuova categoria di PA denominata "PA elevata", definita da valori clinici di PA sistolica nel range di 120-139 mmHg o di PA diastolica nel range di 70-89 mmHg. La definizione di ipertensione, rimasta invariata, è determinata dal riscontro di una PA clinica $\geq 140/90$ mmHg.
5. L'ipertensione nelle donne è stata oggetto di un numero limitato di studi di ricerca di base, clinici e di popolazione.
6. La presenza di HMOD è indicativa di ipertensione di lunga durata o severa e si associa ad aumentato rischio di MCV.
7. Nel valutare e gestire la PA elevata occorre tenere in considerazione il rischio assoluto di MCV.
8. Nonostante il crescente numero di linee guida sull'ipertensione, i tassi di diagnosi, trattamento e controllo dell'ipertensione (e della PA elevata) sono ancora subottimali. Uno dei principali fattori che sottendono tale fenomeno è la scarsa implementazione delle linee guida basate sull'evidenza nella pratica clinica del mondo reale.
9. Uno dei cambiamenti più importanti di queste linee guida consiste nella particolare attenzione rivolta alle evidenze che riguardano gli outcome CV degli interventi antipertensivi piuttosto che la sola riduzione della PA.
10. Indipendentemente dei valori soglia di PA al di sopra dei quali è raccomandato il trattamento antipertensivo (sia mediante modifiche dello stile di vita o con trattamento farmacologico o di altro tipo), in tutti i soggetti adulti deve essere perseguito un target di PA in trattamento 120-129/70-79 mmHg, a condizione che il trattamento sia ben tollerato, fatte salve alcune importanti eccezioni e fermo restando che deve essere data la massima priorità ad un processo decisionale individualizzato.

13. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

1. I fattori che inducono un peggioramento della traiettoria del controllo pressorio nelle donne e negli uomini.
2. Necessità di dati sesso-specifici relativi all'epidemiologia, ai fattori di rischio e alla fisiopatologia dell'ipertensione, così come ulteriori studi prospettici volti a valutare i fattori di rischio CV sesso-specifici nei soggetti adulti con PA elevata o ipertensione dovuta a condizioni fisiologiche

- e socioculturali. Ciò implica soppesare i fattori di rischio tradizionali in base al sesso, nonché considerare i fattori di rischio vascolare non tradizionali correlati al sesso, come lo stress, le condizioni socioeconomiche e numerosi altri^{1017,1018}. Mancano anche dati sesso-specifici sui meccanismi ormonali e genetici e sui meccanismi fisiopatologici nell'essere umano¹⁰¹⁹. Un'altra importante area che deve essere esplorata riguarda una migliore comprensione del ruolo del genere nella gestione della PA elevata e dell'ipertensione (compresi gli ostacoli correlati al genere nell'accesso all'assistenza medica e nell'aderenza).
3. Una validazione più diffusa dei dispositivi per la misurazione domiciliare della PA. Recentemente sono stati proposti dei protocolli di validazione per i dispositivi di misurazione della PA senza bracciale, che devono essere testati.
 4. L'efficacia clinica dell'HMOD nell'indirizzare l'intensità delle cure e gli approcci personalizzati nella gestione della PA elevata e dell'ipertensione.
 5. Le modalità pratiche ottimali per lo screening e la gestione dell'iperaldosteronismo primario.
 6. I benefici clinici conferiti dal trattamento nei soggetti con PA elevata ma a basso rischio di MCV, così come ulteriori dati a supporto dell'utilizzo della terapia farmacologica antipertensiva nei soggetti ad alto rischio con valori basali di PA sistolica 120-129 mmHg.
 7. Necessità di ulteriori dati sesso-specifici sul dosaggio ottimale, sui benefici e sugli effetti avversi dei farmaci antipertensivi¹⁰²⁰, in particolare derivati da studi prospettici randomizzati appositamente condotti.
 8. Una maggiore considerazione dell'outcome CV complessivo correlato agli interventi di riduzione della PA.
 9. Maggiori dati europei (RCT, mondo reale) sui possibili benefici derivanti dall'utilizzo della polipillola (comprensiva di farmaci non antipertensivi) nel trattamento dei pazienti con PA elevata e ipertensione.
 10. Dati di outcome CV sull'impiego degli MRA come terapia aggiuntiva esclusivamente nell'ipertensione resistente.
 11. Studi sugli effetti antipertensivi dei nuovi farmaci antidiabetici (come gli inibitori di SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP-1) o dei farmaci che sono attualmente indicati per altre patologie, come finerenone e sacubitril/valsartan.

12. I benefici derivanti da un maggiore introito di potassio con l'alimentazione e di altri interventi sullo stile di vita in termini di miglioramento della PA e dell'outcome CV, così come studi di confronto sugli effetti di una restrizione sodica vs la supplementazione di potassio sul controllo pressorio e sugli outcome CV.
13. RCT di confronto della terapia combinata in compressa singola a dosi fisse vs monoterapie multiple ed i loro effetti sull'outcome CV.
14. Studi di outcome CV sulla denervazione renale.
15. RCT sul trattamento antipertensivo in diversi gruppi etnici ed immigrati che vivono in Europa.
16. Gestione farmacologica della PA nei giovani adulti (età <40 anni) e migliori dati sull'efficacia di un approccio a tempo indefinito per la gestione farmacologica della PA¹⁰²¹.
17. Outcome CV nei soggetti con fragilità moderata-severa e/o molto anziani nei quali sia stata interrotta la prescrizione dei farmaci antipertensivi e l'impatto dei rischi concorrenti.
18. Gestione della malattia dell'arteria renale con stenosi emodinamicamente stabile ma severa (cioè senza caratteristiche di alto rischio).
19. Necessità di studi clinici sulla gestione dell'ipertensione nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico trattati con farmaci antitumorali o antirigetto.
20. Gestione dell'ipertensione nel contesto dei cambiamenti climatici, del riscaldamento globale, dell'inquinamento atmosferico e di altre forme di inquinamento, delle pandemie, delle zone di guerra e della limitata disponibilità di farmaci in alcuni paesi a reddito medio-basso.
21. Necessità di migliorare l'implementazione delle linee guida da parte degli operatori sanitari.
22. Come sviluppare un'assistenza sostenibile per l'ipertensione in un contesto caratterizzato da un numero crescente di pazienti e da risorse limitate.
23. Trial "treat-to-target" che valutino nello specifico i farmaci antipertensivi nei soggetti "naïve" alla relativa terapia con valori basali di PA 120-129 mmHg ed aumentato rischio di MCV.

14. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": I MESSAGGI DELLE LINEE GUIDA

Nella Tabella 15 è riportata una selezione dei principali messaggi di queste linee guida.

Tabella 15. "Cosa fare" e "cosa non fare".

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
5. Misurazione della pressione arteriosa		
Per la misurazione della PA si raccomanda di utilizzare un dispositivo validato e calibrato, di applicare la corretta tecnica di misurazione e di adottare sempre il medesimo approccio in ciascun paziente.	I	B
Si raccomanda che in tutti i pazienti adulti (età ≥18 anni) la misurazione della PA clinica e/o al di fuori dell'ambiente medico venga effettuata su base opportunistica e registrata nella cartella clinica e che il paziente sia consapevole dei propri valori pressori.	I	C
La misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico è raccomandata a fini diagnostici, in particolare perché consente di rilevare sia l'ipertensione da camice bianco sia l'ipertensione mascherata. Qualora la misurazione al di fuori dell'ambiente medico non sia logisticamente e/o economicamente possibile, si raccomanda di confermare la diagnosi sulla base di ripetute rilevazioni della PA clinica, utilizzando la corretta tecnica di misurazione standardizzata.	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC PA ELEVATA E IPERTENSIONE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di misurare la PA clinica su entrambe le braccia almeno in occasione della prima visita, in quanto una differenza >10 mmHg nei valori pressori fra le due braccia è associata ad un aumentato rischio di MCV e può essere indicativa di stenosi arteriosa.	I	B
Nel caso di una differenza di PA sistolica >10 mmHg tra le due braccia, si raccomanda di effettuare le successive misurazioni sul braccio con la PA più elevata.	I	B
La misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico è raccomandata nella gestione routinaria per quantificare gli effetti del trattamento e orientare la titolazione della terapia antipertensiva e/o individuare le possibili cause di effetti collaterali (es. ipotensione sintomatica). Qualora la misurazione al di fuori dell'ambiente medico non sia logisticamente e/o economicamente possibile, si raccomanda di basare la gestione routinaria su ripetute rilevazioni della PA clinica, utilizzando la corretta tecnica di misurazione standardizzata.	I	B
In tutti i pazienti sottoposti a misurazione della PA si raccomanda di rilevare anche la frequenza cardiaca a riposo mediante palpazione del polso e ricercare l'eventuale presenza di aritmie come la FA.	I	C
6. Definizione e classificazione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione		
Ai fini delle decisioni terapeutiche si raccomanda di classificare la PA in non elevata, elevata e indicativa di ipertensione.	I	B
Per il trattamento della PA elevata si raccomanda di utilizzare un approccio basato sul rischio e i soggetti affetti da CKD moderata o severa, MCV accertata, HMOD, diabete mellito o ipercolesterolemia familiare devono essere considerati ad aumentato rischio di eventi CV.	I	B
Il sistema SCORE2 è raccomandato per valutare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni nei soggetti di età 40-69 anni con PA elevata non ancora considerati ad aumentato rischio data l'assenza di CKD moderata o severa, MCV accertata, HMOD, diabete mellito o ipercolesterolemia familiare.	I	B
Il sistema SCORE2-OP è raccomandato per valutare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni nei soggetti di età ≥70 anni con PA elevata non ancora considerati ad aumentato rischio data l'assenza di CKD moderata o severa, MCV accertata, HMOD, diabete mellito o ipercolesterolemia familiare.	I	B
Indipendentemente dall'età, si raccomanda che i soggetti con PA elevata ed un rischio di MCV ≥10% calcolato con il sistema SCORE2 o SCORE2-OP siano considerati ad aumentato rischio di MCV ai fini della gestione della loro PA elevata basata sul rischio	I	B
7. Diagnosi di ipertensione e ricerca delle cause sottostanti		
Nei soggetti ad aumentato rischio di MCV con valori di PA clinica allo screening di 120-139/70-89 mmHg si raccomanda di misurare la PA al di fuori dall'ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM o, se non logisticamente possibile, effettuando misurazioni ripetute della PA clinica in occasione di più visite.	I	B
In caso di valori di PA clinica allo screening 140-159/90-99 mmHg, si raccomanda di basare la diagnosi di ipertensione sulla misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM e, se non logisticamente ed economicamente possibile, la diagnosi può essere posta sulla base di misurazioni ripetute della PA clinica in occasione di più visite	I	B
In presenza di valori di PA clinica allo screening ≥160/100 mmHg: - Si raccomanda che i valori di PA 160-179/100-109 mmHg siano confermati quanto prima possibile (es. entro 1 mese) preferibilmente mediante HBPM o ABPM. - Si raccomanda di escludere un'emergenza ipertensiva in caso di valori di PA ≥180/110 mmHg.	I	C
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda la determinazione di creatinina sierica, eGFR e ACR nelle urine.	I	A
Nei pazienti con diagnosi di CKD moderato-severa si raccomanda di ripetere la determinazione di creatinina sierica, eGFR e ACR nelle urine almeno una volta l'anno.	I	C
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda di eseguire un ECG a 12 derivazioni.	I	B
Nei pazienti ipertesi che presentano alterazioni ECG o segni e sintomi di malattia cardiaca si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico.	I	B
Nei pazienti con emergenza ipertensiva e ipertensione maligna nei quali si riscontrino durante il work-up valori di PA >180/110 mmHg, così come nei pazienti ipertesi affetti da diabete, si raccomanda di eseguire l'esame del fondo dell'occhio.	I	C
Nei pazienti ipertesi non è raccomandato eseguire di routine il test genetico.	III	C
Si raccomanda che i pazienti ipertesi che presentano segni, sintomi o anamnesi suggestivi di ipertensione secondaria siano sottoposti ad appropriato screening per ipertensione secondaria.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
8. Prevenzione e trattamento della pressione arteriosa elevata		
In tutti gli adulti con PA elevata e ipertensione si raccomanda di limitare possibilmente l'introito di sodio a circa 2 g/die [pari a circa 5 g/die di sale (cloruro di sodio) o circa un cucchiaino da tè o meno].	I	A
Per ridurre la PA e il rischio di MCV si raccomanda di praticare almeno 150 min/settimana (≥ 30 min, 5-7 giorni/settimana) di esercizio fisico aerobico di moderata intensità o, in alternativa, 75 min per 3 giorni/settimana di esercizio fisico aerobico di intensità vigorosa, da integrare con un allenamento di resistenza dinamico o isometrico di moderata o bassa intensità (2-3 volte/settimana).	I	A
Per ridurre la PA e il rischio di MCV si raccomanda di mirare a valori ideali e stabili di BMI (20-25 kg/m ²) e di circonferenza vita (<94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne).	I	A
Per favorire una riduzione della PA e del rischio di MCV si raccomanda di seguire un'alimentazione sana ed equilibrata, come la dieta mediterranea o la dieta DASH.	I	A
A tutti i soggetti di entrambi i sessi si raccomanda di mantenere il consumo di bevande alcoliche al di sotto del limite massimo di circa 100 g di alcool puro alla settimana. Come ciò si traduca in numero di bevande consentite dipende dalla quantità di alcool contenuta in ciascuna di esse (i cui standard variano da paese a paese), ma la maggior parte delle bevande contiene 8-14 g di alcool. Si raccomanda di astenersi dal consumo di alcool per conseguire il miglior outcome in termini di salute.	I	B
Si raccomanda di limitare il consumo di zuccheri liberi, in particolare di bevande zuccherate, a un massimo del 10% dell'apporto energetico. Si raccomanda inoltre di scoraggiare il consumo di bevande zuccherate, come bibite analcoliche e succhi di frutta, a partire dalla giovane età.	I	B
Si raccomanda di smettere di fumare, iniziare una terapia di supporto e partecipare a programmi di cessazione del fumo, in quanto l'uso di tabacco si associa in maniera forte e indipendente al rischio di MCV, di eventi CV e di mortalità per tutte le cause.	I	A
Fra tutti i farmaci antipertensivi, gli ACE-inibitori, gli ARB, i CCB diidropiridinici ed i diuretici (tiazidici e simil-tiazidici come il clortalidone e l'indapamide) si sono dimostrati efficaci nel ridurre i valori pressori e l'incidenza di eventi CV e, pertanto, sono raccomandati quale strategia primaria di trattamento antipertensivo.	I	A
Si raccomanda di associare i beta-bloccanti con una delle altre principali classi di farmaci antipertensivi in caso di indicazioni specifiche al loro utilizzo, es. in presenza di angina, nei pazienti post-infartuati o con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta o per il controllo della frequenza cardiaca.	I	A
Si raccomanda di assumere i farmaci nel momento della giornata più comodo per il paziente, in maniera da stabilire uno schema abituale di assunzione dei farmaci per migliorare l'aderenza.	I	B
In considerazione delle evidenze derivate dai trial che documentano un controllo più efficace della PA con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia, nella maggior parte dei pazienti con ipertensione accertata (PA $\geq 140/90$ mmHg) si raccomanda di iniziare il trattamento con un'associazione di due farmaci, prediligendo la combinazione di un bloccante del SRA (un ACE inibitore o un ARB) con un CCB diidropiridinico o un diuretico, fatta eccezione per i pazienti di età ≥ 85 anni, con ipotensione ortostatica sintomatica, fragilità moderato-severa o PA elevata (PA sistolica 120-139 mmHg o PA diastolica 70-89 mm) con una concomitante indicazione al trattamento.	I	B
Nei pazienti che ricevono un trattamento antipertensivo combinato si raccomanda la terapia di combinazione a dose fissa in compressa singola.	I	B
Qualora la terapia di associazione con due farmaci sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio, si raccomanda di intensificare il trattamento passando ad una triplice combinazione costituita generalmente da un bloccante del SRA associato a un CCB diidropiridinico e un diuretico tiazidico/simil-tiazidico, preferibilmente come terapia di combinazione in compressa singola.	I	B
La combinazione di due bloccanti del SRA (un ACE-inibitore e un ARB) non è raccomandata.	III	A
Nei soggetti adulti con PA elevata e rischio di MCV medio-basso (<10% a 10 anni), si raccomanda una riduzione dei valori pressori implementando le modifiche dello stile di vita che possono anche ridurre il rischio di MCV.	I	B
Nei soggetti adulti con PA elevata e un rischio di MCV ritenuto sufficientemente elevato, dopo 3 mesi di interventi sullo stile di vita si raccomanda di conseguire una riduzione dei valori pressori mediante trattamento farmacologico per ridurre il rischio di MCV in coloro nei quali sia stata documentata una PA $\geq 130/80$ mmHg.	I	A
Nei pazienti ipertesi nei quali sia stata documentata una PA $\geq 140/90$ mmHg, indipendentemente dal rischio di MCV, si raccomanda di implementare tempestivamente le modifiche dello stile di vita e il trattamento farmacologico antipertensivo per ridurre il rischio di MCV.	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di proseguire il trattamento farmacologico antipertensivo a tempo indefinito, anche nei soggetti di età >85 anni, se ben tollerato.	I	A
8. Prevenzione e trattamento della pressione arteriosa elevata (target pressori)		
Per ridurre il rischio di MCV, nella maggior parte dei soggetti adulti in trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg, a condizione che il trattamento sia ben tollerato.	I	A
In caso di scarsa tolleranza al trattamento antipertensivo e quando non sia possibile raggiungere il target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg, si raccomanda di mirare ai valori più bassi di PA ragionevolmente conseguibili (principio ALARA).	I	A
8. Prevenzione e trattamento della pressione arteriosa elevata (denervazione renale)		
In ragione della mancanza di studi di outcome dotati di adeguata potenza statistica che ne abbiano documentato la sicurezza e i benefici CV, la denervazione renale non è raccomandata quale intervento di prima scelta per ridurre i valori pressori nei pazienti ipertesi.	III	C
Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze, la denervazione renale non è raccomandata per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con compromissione moderato-severa della funzione renale (eGFR <40 ml/min/1.73 m ²) o con cause secondarie di ipertensione.	III	C
9. Gestione di categorie di pazienti e circostanze particolari		
Giovani adulti		
Negli adulti con diagnosi di ipertensione prima dei 40 anni è raccomandato uno screening completo per le principali cause di ipertensione secondaria, ad esclusione dei giovani adulti obesi nei quali si raccomanda di valutare inizialmente l'eventuale presenza di apnea ostruttiva notturna.	I	B
Ipertensione in gravidanza		
Nelle donne con ipertensione gestazionale si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico in presenza di valori di PA sistolica clinica ≥140 mmHg o di PA diastolica clinica ≥90 mmHg.	I	B
Nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico in presenza di valori di PA sistolica clinica ≥140 mmHg o di PA diastolica clinica ≥90 mmHg.	I	B
Nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica si raccomanda di ridurre la PA al di sotto di 140/90 mmHg ma non al di sotto di 80 mmHg per la PA diastolica.	I	C
I CCB diidropiridinici (preferibilmente nifedipina a rilascio prolungato), il labetalolo e la metildopa sono raccomandati quali farmaci di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza.	I	C
Previa consultazione con un medico ostetrico ed in assenza di controindicazioni, l'esercizio fisico di moderata-bassa intensità è raccomandato in tutte le donne in gravidanza per ridurre il rischio di ipertensione gestazionale e di preeclampsia.	I	B
I bloccanti del SRA non sono raccomandati in gravidanza.	III	B
Pazienti fragili e molto anziani; ipotensione ortostatica		
Nei pazienti anziani di età <85 anni che non presentano uno stato di fragilità moderata-severa, per il trattamento della PA elevata e dell'ipertensione si raccomanda di attenersi alle stesse linee guida previste per i pazienti più giovani, a condizione che il trattamento antipertensivo sia ben tollerato.	I	A
Si raccomanda di mantenere il trattamento farmacologico antipertensivo a tempo indefinito, anche oltre gli 85 anni, se ben tollerato.	I	A
Prima di instaurare o intensificare la terapia antipertensiva si raccomanda di verificare la presenza di ipotensione ortostatica, dopo che il paziente sia stato seduto o sdraiato per 5 min e misurando la pressione 1 e/o 3 min dopo l'assunzione della posizione eretta.	I	B
Nei soggetti che presentano ipertensione supina, come trattamento di prima scelta dell'ipotensione ortostatica si raccomanda di adottare un approccio non farmacologico. In questi pazienti si raccomanda anche di passare dall'impiego di farmaci che inducono un aggravamento dell'ipotensione ortostatica ad una terapia antipertensiva alternativa, evitando di limitarsi semplicemente a ridurre l'intensità del trattamento.	I	A
Diabete		
Nella maggior parte dei soggetti adulti diabetici con PA elevata nonostante 3 mesi di interventi sullo stile di vita, per ridurre il rischio di MCV si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico antipertensivo in quelli in cui si riscontrino valori di PA clinica ≥130/80 mmHg.	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il trattamento farmacologico antipertensivo è raccomandato nei soggetti con pre-diabete od obesità nei quali si riscontrino valori di PA clinica $\geq 140/90$ mmHg o quando i valori di PA clinica siano 130-139/80-89 mmHg e il paziente presenta un rischio di MCV a 10 anni $\geq 10\%$ o condizioni di alto rischio nonostante 3 mesi di interventi sullo stile di vita.	I	A
Nei soggetti diabetici in trattamento farmacologico antipertensivo si raccomanda di conseguire valori target di PA sistolica 120-129 mmHg, se tollerati.	I	A
Nefropatia cronica		
Nei pazienti con CKD diabetica o non diabetica di grado moderato-severo che presentano valori di PA $\geq 130/80$ mmHg si raccomanda di ottimizzare lo stile di vita e di instaurare il trattamento antipertensivo per ridurre il rischio di MCV, a condizione che il trattamento sia ben tollerato.	I	A
Nei soggetti adulti con CKD moderato-severa in trattamento con farmaci antipertensivi che presentano valori di eGFR >30 ml/min/1.73 m ² si raccomanda di conseguire valori target di PA sistolica 120-129 mmHg, se tollerati. Nei pazienti con valori di eGFR più bassi o sottoposti a trapianto renale si raccomandano target di PA personalizzati.	I	A
Nei pazienti ipertesi con CKD e valori di eGFR >20 ml/min/1.73 m ² si raccomanda la somministrazione di inibitori di SGLT2 per migliorare l'outcome e in considerazione delle loro, seppur limitate, proprietà antipertensive.	I	A
Malattia cardiaca		
Nei pazienti con storia di infarto miocardico che necessitano di trattamento antipertensivo si raccomanda la somministrazione di beta-bloccanti e di bloccanti del SRA quale parte integrante del trattamento.	I	A
Nei pazienti con angina sintomatica che necessitano di trattamento antipertensivo si raccomanda la somministrazione di beta-bloccanti e/o CCB come parte integrante del trattamento.	I	A
Nei pazienti con HFrEF/HFmrEF sintomatico si raccomandano i seguenti trattamenti con effetti antipertensivi per migliorare l'outcome: ACE-inibitori (o ARB in caso di intolleranza agli ACE-inibitori) o ARNi, beta-bloccanti, MRA e inibitori di SGLT2.	I	A
Nei pazienti ipertesi con HFpEF sintomatico si raccomanda la somministrazione di inibitori di SGLT2 per migliorare l'outcome in considerazione anche delle loro, seppur limitate, proprietà antipertensive.	I	A
Altre condizioni		
Si raccomanda che la strategia di trattamento farmacologico antipertensivo per la prevenzione delle recidive di ictus comprenda un bloccante del SRA in associazione ad un CCB o un diuretico simil-tiazidico.	I	A
Nei pazienti con valori documentati di PA $\geq 130/80$ mmHg e storia di TIA o ictus si raccomanda di conseguire valori target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg per migliorare l'outcome CV, a condizione che il trattamento sia tollerato.	I	A
L'angioplastica renale non è raccomandata nei pazienti senza evidenza di stenosi emodinamicamente significativa dell'arteria renale.	III	A
10. Riduzione della pressione arteriosa in fase acuta e a breve termine		
Emorragia intracranica e ictus ischemico acuto		
Nei pazienti con ictus ischemico o TIA e un'indicazione al trattamento antipertensivo si raccomanda che la terapia venga iniziata prima della dimissione ospedaliera.	I	B
Nei pazienti con emorragia intracerebrale con valori di PA sistolica ≥ 220 mmHg non è raccomandato conseguire una riduzione in acuto della PA sistolica di oltre 70 mmHg rispetto ai valori iniziali nella prima ora dall'inizio del trattamento.	III	B
Ipertensione gestazionale severa e preeclampsia		
In caso di preeclampsia o eclampsia associata a crisi ipertensiva si raccomanda la somministrazione e.v. di labetalolo o nicardipina e magnesio.	I	C
In caso di preeclampsia o eclampsia associata ad edema polmonare si raccomanda la somministrazione di nitroglicerina in infusione e.v.	I	C
In caso di ipertensione gestazionale severa si raccomanda il trattamento farmacologico con labetalolo e.v., metildopa o nifedipina per via orale, oppure con idralazina e.v. come opzione di seconda scelta.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
11. Assistenza incentrata sul paziente nel contesto dell'ipertensione		
Quale parte integrante della gestione dell'ipertensione si raccomanda una discussione informata sul rischio di MCV e sui benefici del trattamento in funzione delle esigenze del paziente.	I	C
Per un migliore controllo pressorio nella gestione dell'ipertensione si raccomanda l'automisurazione della PA a domicilio.	I	B
L'automisurazione, se effettuata in modo corretto, è raccomandata per i suoi effetti positivi sull'accettazione della diagnosi di ipertensione, sull'empowerment del paziente e sull'aderenza al trattamento.	I	C
Per migliorare il controllo pressorio si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nella gestione dei pazienti con PA elevata e ipertensione, compreso un appropriato e sicuro trasferimento dei compiti tra i diversi operatori sanitari.	I	A

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ACR, rapporto albumina/creatinina; ALARA, livello più basso ragionevolmente conseguibile; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNi, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; BMI, indice di massa corporea; CCB, calcio-antagonista; CKD, nefropatia cronica; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ESC, Società Europea di Cardiologia; e.v., per via endovenosa; FA, fibrillazione atriale; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; PA, pressione arteriosa; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic COronary Risk Evaluation 2-Older Persons; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SRA, sistema renina-angiotensina; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

15. TABELLE DELLE EVIDENZE

Le tabelle delle evidenze sono disponibili online sul sito dello *European Heart Journal*.

16. BIBLIOGRAFIA

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
- Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Mensah GA, Abate YH, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2350–473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>
- Johnson JL, Greaves L, Repta R. Better science with sex and gender: facilitating the use of a sex and gender-based analysis in health research. *Int J Equity Health* 2009;8:14. <https://doi.org/10.1186/1475-9276-8-14>
- Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* 2020;396:565–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0)
- Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW (eds). The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford University Press, 2018.
- Mayfield SK, Foti K, Moran AE, Blakeman DE, Frieden TR. Hypertension call to action: will we respond to the call with action? *Am J Hypertens* 2022;35:214–6. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab191>
- Muntner P. The continuing challenge of low rates of blood pressure control among US adults. *Am J Hypertens* 2022;35:839–41. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac075>
- Reuter H, Jordan J. Status of hypertension in Europe. *Curr Opin Cardiol* 2019;34:342–9. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000642>
- Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2020;173:10–20. <https://doi.org/10.7326/m20-0065>
- Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- Navaneethabalakrishnan S, Smith HL, Arenaz CM, Goodlett BL, McDermott JG, Mitchell BM. Update on immune mechanisms in hypertension. *Am J Hypertens* 2022; 35:842–51. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac077>
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990;322:1561–6. <https://doi.org/10.1056/nejm199005313222203>
- Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during

treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–6. <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2350>

15. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the cardiovascular health study. *Eur Heart J* 2008;29:741–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm605>

16. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001;104:2039–44. <https://doi.org/10.1161/hc4201.097944>

17. Hijazi Z, Verdecchia P, Oldgren J, Andersson U, Reboldi G, Di Pasquale G, et al. Cardiac biomarkers and left ventricular hypertrophy in relation to outcomes in patients with atrial fibrillation: experiences from the RE-LY trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010107. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.010107>

18. Siedlinski M, Carnevale L, Xu X, Carnevale D, Evangelou E, Caulfield MJ, et al. Genetic analyses identify brain structures related to cognitive impairment associated with elevated blood pressure. *Eur Heart J* 2023;44:2114–25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad101>

19. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International* 2021;99:S1–87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>

20. Subbiah A, Bhowmik D. KDIGO recommendations on blood pressure management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;101:1299. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.02.036>

21. Cheung CY, Biousse V, Keane PA, Schiffrin EL, Wong TY. Hypertensive eye disease. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:14. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00342-0>

22. 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;360:1903–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)

23. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005;46:200–4. <https://doi.org/10.1161/01.Hyp.0000168052.00426.65>

24. Gerds E, Izzo R, Mancusi C, Losi MA, Manzi MV, Cancellio G, et al. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol* 2018;258:257–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.086>

25. Gerds E, Okin PM, de Simone G, Cramariuc D, Wachtell K, Boman K, et al. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2008;51:1109–14. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.107474>

26. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Trial. *Hypertension* 2007;49:311–6. <https://doi.org/10.1161/01.Hyp.0000254322.96189.85>

27. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earli-

- est?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001;19:921–30. <https://doi.org/10.1097/00004872-200105000-00013>
28. Vasan RS, Pan S, Xanthakis V, Beiser A, Larson MG, Seshadri S, et al. Arterial stiffness and long-term risk of health outcomes: the Framingham heart study. *Hypertension* 2022;79:1045–56. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.18776>
29. Piskorz D. Hypertensive mediated organ damage and hypertension management. How to assess beneficial effects of antihypertensive treatments? *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:9–17. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00361-6>
30. Valielonga F, Cesareo M, Menon L, Airale L, Leone D, Astarita A, et al. Cardiovascular hypertension-mediated organ damage in hypertensive urgencies and hypertensive outpatients. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:889554. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.889554>
31. Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, Beiser A, DeCarli C, Mitchell GF, et al. Hypertension-mediated organ damage: prevalence, correlates, and prognosis in the community. *Hypertension* 2022;79:505–15. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.18502>
32. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet* 2014;383:1899–911. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60685-1)
33. Malik R, Georgakis MK, Vujkovic M, Damrauer SM, Elliott P, Karhunen V, et al. Relationship between blood pressure and incident cardiovascular disease: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses. *Hypertension* 2021;77:2004–13. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.16534>
34. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol* 2020;5:19–26. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5306>
35. Salles GF, Rebaldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension* 2016;67:693–700. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06981>
36. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844–51. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.3.844>
37. Mauck GW, Smith CR, Geddes LA, Bourland JD. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure—part ii. *J Biomech Eng* 1980;102:28–33. <https://doi.org/10.1115/1.3138195>
38. Clark CE, Warren FC, Boddy K, McDonagh STJ, Moore SF, Goddard J, et al. Associations between systolic interarm differences in blood pressure and cardiovascular disease outcomes and mortality: individual participant data meta-analysis, development and validation of a prognostic algorithm: the INTERPRESS-IPD collaboration. *Hypertension* 2021;77:650–61. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15997>
39. Picone DS, Deshpande RA, Schultz MG, Fonseca R, Campbell NRC, Delles C, et al. Nonvalidated home blood pressure devices dominate the online marketplace in Australia: major implications for cardiovascular risk management. *Hypertension* 2020; 75:1593–9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14719>
40. Picone DS, Campbell NRC, Schutte AE, Olsen MH, Ordunez P, Whelton PK, et al. Validation status of blood pressure measuring devices sold globally. *JAMA* 2022;327:680–1. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24464>
41. Stergiou GS, O'Brien E, Myers M, Palatini P, Parati G, Kollias A, et al. STRIDE BP international initiative for accurate blood pressure measurement: systematic review of published validation studies of blood pressure measuring devices. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019;21:1616–22. <https://doi.org/10.1111/jch.13710>
42. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) collaboration statement. *Hypertension* 2018;71:368–74. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10237>
43. Stergiou GS, Muckkamala R, Avolio A, Kyriakoulis KG, Mieke S, Murray A, et al. Cuffless blood pressure measuring devices: review and statement by the European Society of Hypertension working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens* 2022;40:1449–60. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003224>
44. Stergiou GS, Avolio AP, Palatini P, Kyriakoulis KG, Schutte AE, Mieke S, et al. European Society of Hypertension recommendations for the validation of cuffless blood pressure measuring devices: European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens* 2023;41:2074–87. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003483>
45. McAlister FA, Straus SE. Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review. *BMJ* 2001;322:908–11. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7291.908>
46. Fagius J, Karhuvaara S. Sympathetic activity and blood pressure increases with bladder distension in humans. *Hypertension* 1989;14:511–7. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.14.5.511>
47. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Destounis A, Karpettas N, Kalogeropoulos P, et al. Blood pressure measurement in atrial fibrillation: review and meta-analysis of evidence on accuracy and clinical relevance. *J Hypertens* 2019;37:2430–41. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002201>
48. Clark CE, McDonagh STJ, McManus RJ. Accuracy of automated blood pressure measurements in the presence of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2019;33:352–64. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0153-z>
49. Verberk WJ, Omboni S, Kollias A, Stergiou GS. Screening for atrial fibrillation with automated blood pressure measurement: research evidence and practice recommendations. *Int J Cardiol* 2016;203:465–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.182>
50. Manning DM, Kuchirka C, Kaminski J. Miscuffing: inappropriate blood pressure cuff application. *Circulation* 1983;68:763–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.68.4.763>
51. Irving G, Holden J, Stevens R, McManus RJ. Which cuff should I use? Indirect blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension in patients with obesity: a diagnostic accuracy review. *BMJ Open* 2016;6:e012429. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012429>
52. Keeley EC, Villanueva M, Chen YE, Gong Y, Handberg EM, Smith SM, et al. Attended vs unattended systolic blood pressure measurement: a randomized comparison in patients with cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22:1987–92. <https://doi.org/10.1111/jch.14037>
53. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Grant FC, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ* 2011;342:d286. <https://doi.org/10.1136/bmj.d286>
54. Clark CE. Inter-arm blood pressure difference, when is it a useful risk marker for cardiovascular events? *J Hum Hypertens* 2022;36:117–9. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00629-x>
55. Clark CE, Steele AM, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Interarm blood pressure difference in people with diabetes: measurement and vascular and mortality implications: a cohort study. *Diabetes Care* 2014;37:1613–20. <https://doi.org/10.2337/dc13-1576>
56. Juraschek SP, Appel LJ, Mitchell CM, Mukamal KJ, Lipsitz LA, Blackford AL, et al. Comparison of supine and seated orthostatic hypotension assessments and their association with falls and orthostatic symptoms. *J Am Geriatr Soc* 2022;70:2310–9. <https://doi.org/10.1111/jgs.17804>
57. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz J, Lurbe E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021;39:1293–302. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002843>
58. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa J, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021;39:1742–67. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002922>
59. Bradley CK, Choi E, Abdalla M, Mizuno H, Lam M, Cepeda M, et al. Use of different blood pressure thresholds to reduce the number of home blood pressure monitoring days needed for detecting hypertension. *Hypertension* 2023;80:2169–77. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21118>
60. Hodgkinson JA, Lee MM, Milner S, Bradburn P, Stevens R, Hobbs FDR, et al. Accuracy of blood-pressure monitors owned by patients with hypertension (ACCU-RATE study): a cross-sectional, observational study in central England. *Br J Gen Pract* 2020; 70:e548–54. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X710381>
61. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension* 2013;61:27–34. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.00100>
62. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359–66. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000221>
63. Yang WY, Thijs L, Zhang ZY, Asayama K, Boggia J, Hansen TW, et al. Evidence-based proposal for the number of ambulatory readings required for assessing blood pressure level in research settings: an analysis of the IDACO database. *Blood Press* 2018;27:341–50. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1476057>
64. Asayama K, Stolarz-Skrzypek K, Yang WY, Hansen TW, Brguljan-Hitij J, Odili AN, et al. What did we learn from the international databases on ambulatory and home blood pressure in relation to cardiovascular outcome? *Hypertens Res* 2023;46:934–49. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01191-4>
65. Drawz PE, Agarwal A, Dwyer JP, Horwitz E, Lash J, Lenoir K, et al. Concordance between blood pressure in the systolic blood pressure intervention trial and in routine clinical practice. *JAMA Intern Med* 2020;180:1655–63. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5028>
66. Jaeger BC, Bress AP, Bundy JD, Cheung AK, Cushman WC, Drawz PE, et al. Longer-term all-cause and cardiovascular mortality with intensive blood pressure control: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022;7:1138–46. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3345>
67. Ntineri A, Niiranen TJ, McManus RJ, Lindroos A, Julia A, Schwartz C, et al. Ambulatory versus home blood pressure monitoring: frequency and determinants of blood pressure difference and diagnostic disagreement. *J Hypertens* 2019;37:1974–81. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002148>
68. Sheppard JP, Fletcher B, Gill P, Martin U, Roberts N, McManus RJ. Predictors of the home-clinic blood pressure difference: a systematic review and

- meta-analysis. *Am J Hypertens* 2016;29:614–25. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv157>
69. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension* 2013;61:964–71. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.00289>
70. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, Coppola EL, Perdue LA, Weyrich MS. Screening for hypertension in adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2021;325:1657–69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21669>
71. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h158. <https://doi.org/10.1136/bmj.h158>
72. Antza C, Farmakis I, Doundoulakis I, Akrivos E, Stalikis N, Zafeiropoulos S, et al. Reproducibility of masked hypertension and office-based hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2022;40:1053–9. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000311>
73. Uhlig K, Patel K, Ip S, Kitsios GD, Balk EM. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:185–94. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00008>
74. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2017;14:e1002389. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002389>
75. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:949–59. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30309-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30309-x)
76. McManus RJ, Little P, Stuart B, Morton K, Raftery J, Kelly J, et al. Home and Online Management and Evaluation of Blood Pressure (HOME BP) using a digital intervention in poorly controlled hypertension: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372:m4858. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4858>
77. Li R, Liang N, Bu F, Hesketh T. The effectiveness of self-management of hypertension in adults using mobile health: a systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020;8:e17776. <https://doi.org/10.2196/17776>
78. Acharya S, Neupane G, Seals A, Madhav KC, Giustini D, Sharma S, et al. Self-measured blood pressure-guided pharmacotherapy: a systematic review and meta-analysis of US-based telemedicine trials. *Hypertension* 2024;81:648–57. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.22109>
79. Monahan M, Jowett S, Nickless A, Franssen M, Grant S, Greenfield S, et al. Cost-effectiveness of telemonitoring and self-monitoring of blood pressure for antihypertensive titration in primary care (TASMINH4). *Hypertension* 2019;73:1231–9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.12415>
80. Wood S, Greenfield SM, Sayeed Haque M, Martin U, Gill PS, Mant J, et al. Influence of ethnicity on acceptability of method of blood pressure monitoring: a cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract* 2016;66:e577–586. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X685717>
81. Stergiou GS, Karpettas N, Destounis A, Tzamouranis D, Nasothimiou E, Kollias A, et al. Home blood pressure monitoring alone vs. combined clinic and ambulatory measurements in following treatment-induced changes in blood pressure and organ damage. *Am J Hypertens* 2014;27:184–92. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpt206>
82. Staessen JA, 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;278:1065–72. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550130039034>
83. McEvoy JW, Leahy N, Parati G. The apples and oranges of blood pressure variability. *Hypertension* 2023;80:2556–8. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21927>
84. Ishikuro M, Obara T, Metoki H, Ohkubo T, Yamamoto M, Akutsu K, et al. Blood pressure measured in the clinic and at home during pregnancy among nulliparous and multiparous women: the BOSH study. *Am J Hypertens* 2013;26:141–8. <https://doi.org/10.1093/ajh/hps002>
85. Bello NA, Woolley JJ, Cleary KL, Falzon L, Alpert BS, Oparil S, et al. Accuracy of blood pressure measurement devices in pregnancy: a systematic review of validation studies. *Hypertension* 2018;71:326–35. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10295>
86. Tucker KL, Mort S, Yu LM, Campbell H, Rivero-Arias O, Wilson HM, et al. Effect of self-monitoring of blood pressure on diagnosis of hypertension during higher-risk pregnancy: the BUMP 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:1656–65. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4712>
87. Chappell LC, Tucker KL, Galal U, Yu L-M, Campbell H, Rivero-Arias O, et al. Effect of self-monitoring of blood pressure on blood pressure control in pregnant individuals with chronic or gestational hypertension: the BUMP 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:1666–78. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4726>
88. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386:1781–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>
89. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselin JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165–241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
90. Tikhonoff V, Kuznetsova T, Thijs L, Cauwenberghs N, Stolarz-Skrzypek K, Seidlerová J, et al. Ambulatory blood pressure and long-term risk for atrial fibrillation. *Heart* 2018; 104:1263–70. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312488>
91. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:891–911. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eux091>
92. Šelmytė-Besuparė A, Barysienė J, Petrikonytė D, Aidietis A, Marinskis G, Laucėvičius A. Auscultatory versus oscillometric blood pressure measurement in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:87. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0521-6>
93. Omboni S, Ballatore T, Rizzi F, Tomassini F, Campolo L, Panzeri E, et al. 24-Hour ambulatory blood pressure telemonitoring in patients at risk of atrial fibrillation: results from the TEMPLAR project. *Hypertens Res* 2022;45:1486–95. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00932-1>
94. Seccia TM, Letizia C, Muesan ML, Lerco S, Cesari M, Bisogni V, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: results of the prospective appraisal on the prevalence of primary aldosteronism in hypertensive (PAPPHY) study. *J Hypertens* 2020;38:332–9. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002250>
95. McDonagh STJ, Mejzner N, Clark CE. Prevalence of postural hypotension in primary, community and institutional care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2021;22:1. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01313-8>
96. Tran J, Hillebrand SL, Meskers CGM, Iseli RK, Maier AB. Prevalence of initial orthostatic hypotension in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2021; 50:1520–8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab090>
97. Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, Ishak AM, Mitra C, Lipsitz LA, et al. Orthostatic hypotension, hypertension treatment, and cardiovascular disease: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2023;330:1459–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18497>
98. Juraschek SP, Cortez MM, Flack JM, Ghazi L, Kenny RA, Rahman M, et al. Orthostatic hypotension in adults with hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2024;81:e16–30. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000236>
99. Raber I, Belanger MJ, Farahmand R, Aggarwal R, Chiu N, Al Rifai M, et al. Orthostatic hypotension in hypertensive adults: Harry Goldblatt award for early career investigators 2021. *Hypertension* 2022;79:2388–96. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.18557>
100. Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, van Wijnen VK, Harms MPM, Juraschek SP, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol* 2022;21:735–46. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00169-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00169-7)
101. Juraschek SP, Daya N, Rawlings AM, Appel LJ, Miller ER, Windham BG, et al. Association of history of dizziness and long-term adverse outcomes with early vs later orthostatic hypotension assessment times in middle-aged adults. *JAMA Intern Med* 2017;177:1316–23. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2937>
102. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, et al. Practical instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;39:e43–80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy071>
103. Rivasi G, Groppelli A, Brignole M, Soranna D, Zambon A, Bilo G, et al. Association between hypotension during 24 h ambulatory blood pressure monitoring and reflex syncope: the SynABPM 1 study. *Eur Heart J* 2022;43:3765–76. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac347>
104. Smith TO, Sillito JA, Goh CH, Abdel-Fattah A-R, Einarsson A, Soiza RL, et al. Association between different methods of assessing blood pressure variability and incident cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality: a systematic review. *Age Ageing* 2020;49:184–92. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz178>
105. Kim S, Xiao X, Chen J. Advances in photoplethysmography for personalized cardiovascular monitoring. *Biosensors (Basel)* 2022;12:863. <https://doi.org/10.3390/bios12100863>
106. Dagamseh A, Qananwah Q, Al Quran H, Shaker Ibrahim K. Towards a portable non-invasive blood pressure monitoring system utilizing the photoplethysmogram signal. *Biomed Opt Express* 2021;12:7732–51. <https://doi.org/10.1364/boe.444535>
107. Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, Benetos A, Blacher J, Blizzard CL, et al. Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J* 2017;38:2805–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw632>
108. Sharman JE, O'Brien E, Alpert B, Schutte AE, Delles C, Hecht Olsen M, et al. Lancet Commission on Hypertension group position statement on the global improvement of accuracy standards for devices that measure blood pressure. *J Hypertens* 2020; 38:21–9. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002246>
109. Lunardi M, Muhammad F, Shahzad A, Nadeem A, Combe L, Simpkin AJ, et al. Performance of wearable watch-type home blood pressure measurement devices in a real-world clinical sample. *Clin Res Cardiol* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02353-7>
110. Clark CE, Warren FC, Boddy K, McDonagh STJ, Moore SF, Teresa Alzamora M, et al. Higher arm versus lower arm systolic blood pressure and car-

- divascular outcomes: a meta-analysis of individual participant data from the INTERPRESS-IPD collaboration. *Hypertension* 2022;79:2328–35. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.18921>
111. Margolis KL, Dehmer SP, Sperl-Hillen J, O'Connor PJ, Asche SE, Bergdall AR, et al. Cardiovascular events and costs with home blood pressure telemonitoring and pharmacist management for uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2020;76:1097–103. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15492>
112. Sheppard JP, Tucker KL, Davison WJ, Stevens R, Aekplakorn W, Bosworth H B, et al. Self-monitoring of blood pressure in patients with hypertension-related multimorbidity: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Am J Hypertens* 2020;33:243–51. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz182>
113. Cooke G, Doust J, Sanders S. Is pulse palpation helpful in detecting atrial fibrillation? A systematic review. *J Fam Pract* 2006;55:130–4.
114. Arvanitis M, Qi G, Bhatt DL, Post WS, Chatterjee N, Battle A, et al. Linear and nonlinear Mendelian randomization analyses of the association between diastolic blood pressure and cardiovascular events: the J-curve revisited. *Circulation* 2021;143:895–906. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049819>
115. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. *JAMA Cardiol* 2020;5:1011–8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1731>
116. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Ramakrishnan R, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;397:1625–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00590-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0)
117. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. *Circulation* 2021;143:761–3. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049360>
118. Kringeland E, Tell GS, Midtbø H, Igland J, Haugsgjerd TR, Gerds E. Stage 1 hypertension, sex, and acute coronary syndromes during midlife: the Hordaland health study. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:147–54. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab068>
119. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH collaborative research group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–24. <https://doi.org/10.1056/nejm199704173361601>
120. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;11:207. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-207>
121. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:184–91. <https://doi.org/10.7326/m14-0773>
122. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
123. Muntner P, Whelton PK. Using predicted cardiovascular disease risk in conjunction with blood pressure to guide antihypertensive medication treatment. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2446–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.066>
124. Herrett E, Strongman H, Gadd S, Tomlinson L, Nitsch D, Bhaskaran K, et al. The importance of blood pressure thresholds versus predicted cardiovascular risk on subsequent rates of cardiovascular disease: a cohort study in English primary care. *Lancet Healthy Longev* 2022;3:e22–30. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00281-6](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00281-6)
125. Navar AM, Pencina MJ, Peterson ED. Assessing cardiovascular risk to guide hypertension diagnosis and treatment. *JAMA Cardiol* 2016;1:864–71. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2861>
126. Kovell LC, Ahmed HM, Misra S, Whelton SP, Prokopowicz GP, Blumenthal RS, et al. US hypertension management guidelines: a review of the recent past and recommendations for the future. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002315. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002315>
127. McEvoy JW, Martin SS, Dardari ZA, Miedema MD, Sandfort V, Yeboah J, et al. Coronary artery calcium to guide a personalized risk-based approach to initiation and intensification of antihypertensive therapy. *Circulation* 2017;135:153–65. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.025471>
128. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonney-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1534–44. <https://doi.org/10.1177/2047487319846715>
129. Ioannidis JPA. Diagnosis and treatment of hypertension in the 2017 ACC/AHA guidelines and in the real world. *JAMA* 2018;319:115–6. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19672>
130. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2018;138:e484–594. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000596>
131. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Wamil M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1053–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8)
132. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:28–36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015>
133. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD004349. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004349.pub3>
134. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;11:CD010315. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010315.pub5>
135. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
136. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111437>
137. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
138. Ferrucci L, Furberg CD, Penninx BW, DiBari M, Williamson JD, Guralnik JM, et al. Treatment of isolated systolic hypertension is most effective in older patients with high-risk profile. *Circulation* 2001;104:1923–6. <https://doi.org/10.1161/hc4101.097520>
139. Leening MJ, Ferket BS, Steyerberg EW, Kavousi M, Deckers JW, Nieboer D, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5992. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5992>
140. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322:1381–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>
141. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham study. *Am J Hypertens* 2000;13:53–10. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00252-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00252-6)
142. Weycker D, Nichols GA, O'Keefe-Rosetti M, Edelsberg J, Khan Z, Kaura S, et al. Risk-factor clustering and cardiovascular disease risk in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007;20:599–607. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.10.013>
143. Constanti M, Floyd CN, Glover M, Boffa R, Wierzbicki AS, McManus RJ. Cost-effectiveness of initiating pharmacological treatment in stage one hypertension based on 10-year cardiovascular disease risk: a Markov modeling study. *Hypertension* 2021;77:682–91. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14913>
144. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017;317:165–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>
145. Karmali KN, Ning H, Goff DC, Lloyd-Jones DM. Identifying individuals at risk for cardiovascular events across the spectrum of blood pressure levels. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002126. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002126>
146. Liu J, Li Y, Ge J, Yan X, Zhang H, Zheng X, et al. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet* 2024;404:245–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01028-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01028-6)
147. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837–47. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.18.1837>
148. Sussman J, Vijan S, Hayward R. Using benefit-based tailored treatment to improve the use of antihypertensive medications. *Circulation* 2013;128:2309–17. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.002290>
149. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, van der Leeuw J, Goff DC, Yusuf S, Zanchetti A, et al. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: a meta-analysis of individual participant data. *PLoS Med* 2018;15:e1002538. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002538>
150. Gaziano TA, Steyn K, Cohen DJ, Weinstein MC, Opie LH. Cost-effectiveness analysis of hypertension guidelines in South Africa: absolute risk versus blood pressure level. *Circulation* 2005;112:3569–76. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.535922>
151. Basu S, Sussman JB, Hayward RA. Black-white cardiovascular disease disparities after target-based versus personalized benefit-based lipid and blood pressure treatment. *MDM Policy Pract* 2017;2:2381468317725741. <https://doi.org/10.1177/2381468317725741>
152. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
153. Klooster CCV, Bhatt DL, Steg PG, Massaro JM, Dorresteijn JAN, Westerink J, et al. Predicting 10-year risk of recurrent cardiovascular events and cardiovascular interventions in patients with established cardiovascular disease: re-

- sults from UCC-SMART and REACH. *Int J Cardiol* 2021;325:140–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.053>
154. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJG, Kastelein JJP, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population. *Circulation* 2016;134:1419–29. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.021314>
155. Eisen A, Bhatt DL, Steg PG, Eagle KA, Goto S, Guo J, et al. Angina and future cardiovascular events in stable patients with coronary artery disease: insights from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004080. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004080>
156. Taylor CJ, Roalke AK, Iles R, Hobbs FD. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:176–84. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr170>
157. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2476–86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074>
158. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study. *Circulation* 1998;98:946–52. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946>
159. Pandey A, Patel KV, Vongpatanasin W, Ayers C, Berry JD, Mentz RJ, et al. Incorporation of biomarkers into risk assessment for allocation of antihypertensive medication according to the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline: a pooled cohort analysis. *Circulation* 2019;140:2076–88. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.043337>
160. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, et al. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the general practice research database. *Diabetologia* 2008;51:1639–45. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1076-y>
161. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006;29:798–804. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1433>
162. Wong ND, Glovaci D, Wong K, Malik S, Franklin SS, Wygant G, et al. Global cardiovascular disease risk assessment in United States adults with diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:146–52. <https://doi.org/10.1177/1479164112436403>
163. Paquette M, Bernard S, Cariou B, Hegele RA, Genest J, Trinder M, et al. Familial hypercholesterolemia-risk-score: a new score predicting cardiovascular events and cardiovascular mortality in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:2632–40. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.121.316106>
164. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;44:2544–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
165. SCORE Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
166. SCORE OP working group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42:2455–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
167. Pignone M, Phillips CJ, Elasy TA, Fernandez A. Physicians' ability to predict the risk of coronary heart disease. *BMC Health Serv Res* 2003;3:13. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-3-13>
168. Grover SA, Lowensteyn I, Esrey KL, Steinert Y, Joseph L, Abrahamowicz M. Do doctors accurately assess coronary risk in their patients? Preliminary results of the coronary health assessment study. *BMJ* 1995;310:975–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6985.975>
169. Friedmann PD, Brett AS, Mayo-Smith MF. Differences in generalists' and cardiologists' perceptions of cardiovascular risk and the outcomes of preventive therapy in cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1996;124:414–21. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00005>
170. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
171. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435–43. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00805-3)
172. Herrett E, Gadd S, Jackson R, Bhaskaran K, Williamson E, van Staa T, et al. Eligibility and subsequent burden of cardiovascular disease of four strategies for blood pressure-lowering treatment: a retrospective cohort study. *Lancet* 2019;394:663–71. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31359-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31359-5)
173. Matsushita K, Kaptoge S, Hageman SHJ, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, et al. Including measures of chronic kidney disease to improve cardiovascular risk prediction by SCORE2 and SCORE2-OP. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:8–16. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac176>
174. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:4777–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>
175. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013;28:1–19. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9762-6>
176. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2743–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.052>
177. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, Gonzalez-Izquierdo A, Prieto-Merino D, Casas JP, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large UK pregnancy cohort of linked electronic health records: a CALIBER study. *Circulation* 2019;140:1050–60. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038080>
178. Haug EB, Horn J, Markovitz AR, Fraser A, Klykken B, Dalen H, et al. Association of conventional cardiovascular risk factors with cardiovascular disease after hypertensive disorders of pregnancy: analysis of the Nord-Trøndelag health study. *JAMA Cardiol* 2019;4:628–35. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1746>
179. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003497. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.116.003497>
180. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;62:905–14. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4840-2>
181. Kyriacou H, Al-Mohammad A, Muehlschlegel C, Foster-Davies L, Bruco MEF, Legard C, et al. The risk of cardiovascular diseases after miscarriage, stillbirth, and induced abortion: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Open* 2022;2:e0065. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac065>
182. Kessour R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Holcberg G, Sheiner E. An association between preterm delivery and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:368.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.041>
183. Markovitz AR, Stuart JJ, Horn J, Williams PL, Rimm EB, Missmer SA, et al. Does pregnancy complication history improve cardiovascular disease risk prediction? Findings from the HUNT study in Norway. *Eur Heart J* 2019;40:1113–20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy863>
184. Saei Ghare Naz M, Sheidaei A, Aflatounian A, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Does adding adverse pregnancy outcomes improve the Framingham cardiovascular risk score in women? Data from the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e022349. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.022349>
185. Gladstone RA, Pudwell J, Nerenberg KA, Grover SA, Smith GN. Cardiovascular risk assessment and follow-up of women after hypertensive disorders of pregnancy: a prospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41:1157–67.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.10.024>
186. Patel AP, Wang M, Kartoun U, Ng K, Khera AV. Quantifying and understanding the higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease among South Asian individuals: results from the UK Biobank prospective cohort study. *Circulation* 2021;144:410–22. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052430>
187. Tillin T, Hughes AD, Whincup P, Mayet J, Sattar N, McKeigue PM, et al. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE—Southall And Brent REvisited). *Heart* 2014;100:60–7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304474>
188. Rabanal KS, Igland J, Tell GS, Jenum AK, Klemsdal TO, Ariansen I, et al. Validation of the cardiovascular risk model NORRISK 2 in South Asians and people with diabetes. *Scand Cardiovasc J* 2021;55:56–62. <https://doi.org/10.1080/14017431.2020.1821909>
189. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancina G, Cesana G, et al. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Prev Med* 2014;64:75–80. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.04.007>
190. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJP, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2010;96:1985–9. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.210740>
191. Kimenai DM, Pironcini L, Gregson J, Prieto D, Pocock SJ, Perel P, et al. Socioeconomic deprivation: an important, largely unrecognized risk factor in primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2022;146:240–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.060042>
192. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1524–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis2011-200726>
193. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2012;110:420–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.044>
194. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, Semb A G, Toms T, Kitagawa G D, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:668–74. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204024>
195. Arts EE, Popa CD, Den Broeder AA, Donders R, Sandoo A, Toms T, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis* 2016;75:674–80. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206879>
196. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk

- of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735–41. <https://doi.org/10.1001/jama.296.14.1735>
- 197.** Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1014–24. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.053>
- 198.** Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham risk score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1990–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203433>
- 199.** Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000062. <https://doi.org/10.1161/jaha.113.000062>
- 200.** Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1073–113. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.058>
- 201.** Lu X, Wang Y, Zhang J, Pu D, Hu N, Luo J, et al. Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2021;94:107466. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107466>
- 202.** Drosos GC, Konstantonis G, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Underperformance of clinical risk scores in identifying vascular ultrasound-based high cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Eur J Prev Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1177/2047487320906650>
- 203.** Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018;138:1100–12. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.033369>
- 204.** Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. *Circulation* 2018;137:2203–14. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028975>
- 205.** Triant VA, Lyass A, Hurley LB, Borowsky LH, Ehrbar RQ, H W, et al. Cardiovascular Risk Estimation Is Suboptimal in People With HIV. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:e029228. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029228>
- 206.** Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163–80. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>
- 207.** Lambert AM, Parretti HM, Pearce E, Price MJ, Riley M, Ryan R, et al. Temporal trends in associations between severe mental illness and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2022;19:e1003960. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003960>
- 208.** Cunningham R, Poppe K, Peterson D, Every-Palmer S, Soosay I, Jackson R. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: a cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0221521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221521>
- 209.** Yeboah J, Young R, McClelland RL, Delaney JC, Polonsky TS, Dawood FZ, et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:139–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.058>
- 210.** Akintoye E, Afonso L, Bengaluru Jayanna M, Bao W, Briassoulis A, Robinson J, et al. Prognostic utility of risk enhancers and coronary artery calcium score recommended in the 2018 ACC/AHA multisociety cholesterol treatment guidelines over the pooled cohort equation: insights from 3 large prospective cohorts. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019589. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.019589>
- 211.** Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177–84. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300747>
- 212.** Nicolaides AN, Panayiotou AG, Griffin M, Tyllis T, Bond D, Georgiou N, et al. Arterial ultrasound testing to predict atherosclerotic cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1969–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.352>
- 213.** Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: the AWHs study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1263–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.056>
- 214.** López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, García-Ruiz JM, Peñalvo JL, Gómez-Talavera S, et al. Subclinical atherosclerosis burden by 3D ultrasound in midlife: the PESA study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:301–13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.033>
- 215.** Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
- 216.** Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y, et al. Brachial-Ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Hypertension* 2017;69:1045–52. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09097>
- 217.** Stone K, Veerasingam D, Meyer ML, Heffernan KS, Higgins S, Maria Bruno R, et al. Reimagining the value of brachial-ankle pulse wave velocity as a biomarker of cardiovascular disease risk—a call to action on behalf of VascA-geNet. *Hypertension* 2023;80:1980–92. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21314>
- 218.** An DW, Hansen TW, Aparicio LS, Chori B, Huang Q-F, Wei F-F, et al. Derivation of an outcome-driven threshold for aortic pulse wave velocity: an individual-participant meta-analysis. *Hypertension* 2023;80:1949–59. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21318>
- 219.** de Lemos JA, Ayers CR, Levine BD, deFilippi CR, Wang TJ, Hundley W, et al. Multimodality strategy for cardiovascular risk assessment: performance in 2 population-based cohorts. *Circulation* 2017;135:2119–32. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.027272>
- 220.** Hageman SHJ, Petitjean C, Pennells L, Kaptoge S, Pajouheshnia R, Tillmann T, et al. Improving 10-year cardiovascular risk prediction in apparently healthy people: flexible addition of risk modifiers on top of SCORE2. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:1705–14. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad187>
- 221.** McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, Ballantyne CM, Sharrett AR, Appel LJ, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and risk of hypertension. *Circulation* 2015;132:825–33. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.014364>
- 222.** Hussain A, Sun W, Deswal A, de Lemos JA, McEvoy JW, Hoogeveen RC, et al. Association of NT-ProBNP, blood pressure, and cardiovascular events: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:559–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.063>
- 223.** Stuart JJ, Tanz LJ, Cook NR, Spiegelman D, Missmer SA, Rimm EB, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and 10-year cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1252–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.077>
- 224.** Timpka S, Fraser A, Schyman T, Stuart JJ, Åsvold BO, Mogren I, et al. The value of pregnancy complication history for 10-year cardiovascular disease risk prediction in middle-aged women. *Eur J Epidemiol* 2018;33:1003–10. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0429-1>
- 225.** Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, Ojeda F, Wild P, Lackner KJ, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomCarE consortium. *Eur Heart J* 2016;37:2428–37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw172>
- 226.** Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM biomarker project Scottish cohort. *Eur Heart J* 2014;35:271–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd406>
- 227.** Schoenthaler AM, Lancaster KJ, Chaplin W, Butler M, Forsyth J, Ogedegbe G, et al. Cluster randomized clinical trial of FAITH (faith-based approaches in the treatment of hypertension) in blacks. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004691. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.118.004691>
- 228.** Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, Borghi C, Burger D, Charchar F, et al. May Measurement Month 2019: the global blood pressure screening campaign of the international society of Hypertension. *Hypertension* 2020;76:333–41. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14874>
- 229.** Victor RG, Lynch K, Li N, Blyler C, Muhammad E, Handler J, et al. A cluster-randomized trial of blood-pressure reduction in black barbershops. *N Engl J Med* 2018;378:1291–301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717250>
- 230.** Sun Y, Mu J, Wang DW, Ouyang N, Xing L, Guo X, et al. A village doctor-led multifaceted intervention for blood pressure control in rural China: an open, cluster randomised trial. *Lancet* 2022;399:1964–75. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00325-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00325-7)
- 231.** Schmidt BM, Durao S, Toews I, Bavuma CM, Hohlfeld A, Nury E, et al. Screening strategies for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD013212. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013212.pub2>
- 232.** Kaczorowski J, Chambers LW, Dolovich L, Paterson JM, Karwalajtys T, Gierman T, et al. Improving cardiovascular health at population level: 39 community cluster randomised trial of Cardiovascular Health Awareness Program (CHAP). *BMJ* 2011;342:d442. <https://doi.org/10.1136/bmj.d442>
- 233.** Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, Mejlal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-year outcomes of the Danish cardiovascular screening (DANCAS) trial. *N Engl J Med* 2022;387:1385–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
- 234.** Sheppard JP, Schwartz CL, Tucker KL, McManus RJ. Modern management and diagnosis of hypertension in the United Kingdom: home care and self-care. *Ann Glob Health* 2016;82:274–87. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2016.02.005>
- 235.** Andersson H, Hedström L, Bergman S, Bergh H. The outcome of two-step blood pressure screening in dental healthcare. *Scand J Public Health* 2018;46:623–9. <https://doi.org/10.1177/1403494818759840>
- 236.** Zhang H, Thijs L, Kuznetsova T, Fagard RH, Li X, Staessen JA. Progression to hypertension in the non-hypertensive participants in the Flemish study on environment, genes and health outcomes. *J Hypertens* 2006;24:1719–27. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000242395.07473.92>
- 237.** Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, Li Y, Boggia J, Asayama K, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. *Hypertension* 2014;64:1073–9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.03957>
- 238.** Karnjanapiboonwong A, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U, Dejthavorn C, Attia J, Thakkestian A. Diagnostic performance of clinic and home blood pressure measurements compared with ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:491. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01736-2>
- 239.** Viera AJ, Yano Y, Lin FC, Simel DL, Yun J, Dave G, et al. Does this adult patient have hypertension?: The rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2021;326:339–47. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4533>

240. Green BB, Anderson ML, Cook AJ, Ehrlich K, Hall YN, Hsu C, et al. Clinic, home, and kiosk blood pressure measurements for diagnosing hypertension: a randomized diagnostic study. *J Gen Intern Med* 2022;37:2948–56. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07400-z>
241. Kim JS, Rhee MY, Kim CH, Kim YR, Do U, Kim J-H, et al. Algorithm for diagnosing hypertension using out-of-office blood pressure measurements. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2021;23:1965–74. <https://doi.org/10.1111/jch.14382>
242. van den Born BH, Lip GH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. ESC Council on Hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:37–46. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy032>
243. Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens* 2004;18:607–13. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001721>
244. Hagger MS, Koch S, Chatzisarantis NLD, Orbell S. The common sense model of selfregulation: meta-analysis and test of a process model. *Psychol Bull* 2017;143:1117–54. <https://doi.org/10.1037/bul0000118>
245. Meyer D, Leventhal H, Gutmann M. Common-sense models of illness: the example of hypertension. *Health Psychol* 1985;4:115–35. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.4.2.115>
246. O'Carroll RE, Chambers JA, Dennis M, Sudlow C, Johnston M. Improving adherence to medication in stroke survivors: a pilot randomised controlled trial. *Ann Behav Med* 2013;46:358–68. <https://doi.org/10.1007/s12160-013-9515-5>
247. Hollands GJ, Usher-Smith JA, Hasan R, Alexander F, Clarke N, Griffin SJ. Visualising health risks with medical imaging for changing recipients' health behaviours and risk factors: systematic review with meta-analysis. *PLoS Med* 2022;19:e1003920. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003920>
248. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2006;19:1190–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.04.006>
249. Parati G, Gonçalves A, Soergel D, Bruno RM, Caiati EG, Gerdtz E. New perspectives for hypertension management: progress in methodological and technological developments. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:48–60. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac203>
250. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882–7.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.013>
251. Chang TE, Ritchey MD, Park S, Chang A, Odom EC, Durthaler J, et al. National rates of nonadherence to antihypertensive medications among insured adults with hypertension, 2015. *Hypertension* 2019;74:1324–32. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13616>
252. Qvarnström M, Kahan T, Kieler H, Brandt L, Hasselström J, Bengtsson Boström K, et al. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1955–64. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1555-z>
253. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res* 2019;124:1124–40. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313220>
254. Curneen JMG, Rabbitt L, Browne D, O'Donoghue DF, Alansari Y, Harhen B, et al. Major disparities in patient-reported adherence compared to objective assessment of adherence using mass spectrometry: a prospective study in a tertiary-referral hypertension clinic. *Br J Clin Pharmacol* 2022;89:1948–55. <https://doi.org/10.1111/bcp.15292>
255. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zamboni A, Merlino L, Cesana G, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328342ca97>
256. Kim S, Shin DW, Yun JM, Hwang Y, Park SK, Ko Y-J, et al. Medication adherence and the risk of cardiovascular mortality and hospitalization among patients with newly prescribed antihypertensive medications. *Hypertension* 2016;67:506–12. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06731>
257. Lane D, Lawson A, Burns A, Azizi M, Burnier M, Jones DJL, et al. Nonadherence in hypertension: how to develop and implement chemical adherence testing. *Hypertension* 2022;79:12–23. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.17596>
258. Marshall IJ, Wolfe CD, McKevitt C. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research. *BMJ* 2012;345:e3953. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3953>
259. Schoenthaler A, Knäfl GJ, Fiscella K, Ogedegbe G. Addressing the social needs of hypertensive patients: the role of patient-provider communication as a predictor of medication adherence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003659. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.117.003659>
260. Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillesen A, et al. Improved persistence to medication, decreased cardiovascular events and reduced all-cause mortality in hypertensive patients with use of single-pill combinations: results from the START-study. *Hypertension* 2023;80:1127–35. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.20810>
261. Ruzicka M, Leenen FHH, Ramsay T, Bugeja A, Edwards A, McCormick B, et al. Use of directly observed therapy to assess treatment adherence in patients with apparent treatment-resistant hypertension. *JAMA Intern Med* 2019;179:1433–4. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.1455>
262. Pio-Abreu A, Trani-Ferreira F, Silva GV, Bortolotto LA, Drager LF. Directly observed therapy for resistant/refractory hypertension diagnosis and blood pressure control. *Heart* 2022;108:1952–6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-320802>
263. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014;100:855–61. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305063>
264. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046–52. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.18.2046>
265. Näslund U, Ng N, Lundgren A, Fhärm E, Grönlund C, Johansson H, et al. Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:133–42. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32818-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32818-6)
266. Bengtsson A, Norberg M, Ng N, Carlberg B, Grönlund C, Hultdin J, et al. The beneficial effect over 3 years by pictorial information to patients and their physician about subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk: results from the VIPVIZA randomized clinical trial. *Am J Prev Cardiol* 2021;7:100199. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100199>
267. Sjölander U, Carlberg B, Norberg M, Näslund U, Ng N. Prescription of lipid-lowering and antihypertensive drugs following pictorial information about subclinical atherosclerosis: a secondary outcome of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2121683. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21683>
268. Muiases ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731–8. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000121223.44837.de>
269. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987–92. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.7.987>
270. Cardoso CRL, Salles GF. Prognostic value of changes in aortic stiffness for cardiovascular outcomes and mortality in resistant hypertension: a cohort study. *Hypertension* 2022;79:447–56. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.18498>
271. Laurent S, Chatellier G, Azizi M, Calvet D, Choukroun G, Danchin N, et al. SPARTE study: normalization of arterial stiffness and cardiovascular events in patients with hypertension at medium to very high risk. *Hypertension* 2021;78:983–95. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.17579>
272. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013;3:5–14. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.77>
273. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514–25. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00040-6)
274. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2812–23. <https://doi.org/10.1681/asn.2017020148>
275. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:1498–505. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4377>
276. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825–30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
277. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
278. Iribarren C, Round AD, Lu M, Okin PM, McNulty EJ. Cohort study of ECG left ventricular hypertrophy trajectories: ethnic disparities, associations with cardiovascular outcomes, and clinical utility. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004954. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004954>
279. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Dahlöf B. Baseline characteristics in relation to electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in hypertension study. *Hypertension* 2000;36:766–73. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.5.766>
280. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Circulation* 2009;119:1883–91. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.812313>
281. Lehtonen AO, Puukka P, Varis J, Porthan K, Tikkanen JT, Nieminen MS, et al. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. *J Hypertens* 2016;34:959–66. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000882>
282. Pewsner D, Jüni P, Egger M, Battaglia M, Sundström J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy

- in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007;335:711. <https://doi.org/10.1136/bmj.39276.636354.AE>
- 283.** Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, Cauwenberghs N, Petit T, Gu Y-M. Longitudinal changes in left ventricular diastolic function in a general population. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002882. <https://doi.org/10.1161/circimaging.114.002882>
- 284.** Zhao L, Zierath R, Claggett B, Dorbala P, Matsushita K, Kitzman D. Longitudinal changes in left ventricular diastolic function in late life: the ARIC study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:1133–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.02.022>
- 285.** Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.194>
- 286.** Sundström J, Lind L, Arnlöv J, Zethelius B, Andrén B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001;103:2346–51. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.19.2346>
- 287.** Seko Y, Kato T, Yamaji Y, Haruna Y, Nakane E, Haruna T, et al. Discrepancy between left ventricular hypertrophy by echocardiography and electrocardiographic hypertrophy: clinical characteristics and outcomes. *Open Heart* 2021;8:e001765. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001765>
- 288.** Modin D, Biering-Sørensen SR, Mogelvang R, Landler N, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Prognostic value of echocardiography in hypertensive versus nonhypertensive participants from the general population. *Hypertension* 2018;71:742–51. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10674>
- 289.** Armstrong AC, Jacobs DR Jr, Gidding SS, Colangelo LA, Gjesdal O, Lewis CE, et al. Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study. *Int J Cardiol* 2014;172:350–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.003>
- 290.** Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, Herbots L, Zhang Z, Staessen JA. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000789. <https://doi.org/10.1161/jaha.114.000789>
- 291.** Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:577–605. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev076>
- 292.** Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. A report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:229–67. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.12.008>
- 293.** van Rosendaal AR, Bax AM, Smit JM, van den Hoogen IJ, Ma X, Al'Aref S, et al. Clinical risk factors and atherosclerotic plaque extent to define risk for major events in patients without obstructive coronary artery disease: the long-term coronary computed tomography angiography CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:479–88. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez322>
- 294.** Mehta A, Pandey A, Ayers CR, Khera A, Sperling LS, Szklo M, et al. Predictive value of coronary artery calcium score categories for coronary events versus strokes: impact of sex and race: MESA and DHS. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010153. <https://doi.org/10.1161/circimaging.119.010153>
- 295.** Bengtsson A, Lindvall K, Norberg M, Fähr E. Increased knowledge makes a difference! —general practitioners' experiences of pictorial information about subclinical atherosclerosis for primary prevention: an interview study from the VIPVIZA trial. *Scand J Prim Health Care* 2021;39:77–84. <https://doi.org/10.1080/02813432.2021.1882083>
- 296.** Ibanez B, Fernández-Ortiz A, Fernández-Friera L, García-Lunar I, Andrés V, Fuster V. Progression of early subclinical atherosclerosis (PESA) study: JACC focus seminar 7/8. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:156–79. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.011>
- 297.** Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796–803. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.9630>
- 298.** Downie LE, Hodgson LA, DSylva C, McIntosh RL, Rogers SL, Connell P, et al. Hypertensive retinopathy: comparing the Keith-Wagener-Barker to a simplified classification. *J Hypertens* 2013;31:960–5. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835efea3>
- 299.** Liew G, Xie J, Nguyen H, Keay L, Kamran Ikram M, McGeehan K, et al. Hypertensive retinopathy and cardiovascular disease risk: 6 population-based cohorts meta-analysis. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* 2023;17:200180. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2023.200180>
- 300.** Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res* 2015;116:937–59. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.303647>
- 301.** Casey R, Neumann HPH, Maher ER. Genetic stratification of inherited and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma: implications for precision medicine. *Hum Mol Genet* 2020;29:R128–137. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa201>
- 302.** Rossi GP, Ceolotto G, Caroccia B, Lenzini L. Genetic screening in arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:289–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.196>
- 303.** Cascón A, Calsina B, Monteagudo M, Mellid S, Díaz-Talavera A, Curás-Freixes M, et al. Genetic bases of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Mol Endocrinol* 2023;70:e220167. <https://doi.org/10.1530/jme-22-0167>
- 304.** Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003;361:1629–41. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13302-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13302-8)
- 305.** Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915–42. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
- 306.** Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015;386:801–12. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61468-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61468-9)
- 307.** Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016;134:441–50. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018912>
- 308.** Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, Staessen JA. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:428–41. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0006-6>
- 309.** Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb Cheryl R, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72:e53–90. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000084>
- 310.** Carey RM, Sakhya S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. *Hypertension* 2019;73:424–31. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.12191>
- 311.** Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA* 2014;311:2216–24. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5180>
- 312.** Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957–65. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61942-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61942-5)
- 313.** Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293–300. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.059>
- 314.** Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811–7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.179788>
- 315.** Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthymiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008;371:1921–6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60834-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60834-x)
- 316.** Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1811–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.052>
- 317.** Käyser SC, Deinum J, de Grauw WJ, Schalk BWM, Bor HJH, Lenders JWM, et al. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2018;68:e114–22. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X694589>
- 318.** Rimoldi SF, Scherrer J, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014;35:1245–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf534>
- 319.** Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, et al. Practice recommendations for diagnosis and treatment of the most common forms of secondary hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:547–60. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
- 320.** Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892–6. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000040261.30455.b6>
- 321.** Jaffe G, Gray Z, Krishnan G, Stedman M, Zheng Y, Han J, et al. Screening rates for primary aldosteronism in resistant hypertension: a cohort study. *Hypertension* 2020;75:650–9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.14359>
- 322.** Hundemer GL, Imsirovic H, Vaidya A, Yozamp N, Goupil R, Madore F, et al. Screening rates for primary aldosteronism among individuals with hypertension plus hypokalemia: a population-based retrospective cohort study. *Hypertension* 2022;79:178–86. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.18118>
- 323.** Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:41–50. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30319-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30319-4)
- 324.** Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2013;62:331–6. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.01060>
- 325.** Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981;141:1589–93. <https://doi.org/10.1001/archinte.1981.00340130033011>

326. Rossi GP. Primary aldosteronism: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2799–811. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.057>
327. Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Seccia TM. Effects of mineralocorticoid and AT1 receptor antagonism on the aldosterone-renin ratio in primary aldosteronism—the EMIRA study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:2060–7. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa080>
328. Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, Bacca AV, Belfiore A, Cesari M, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens* 2020;5:100029. <https://doi.org/10.1016/j.ijch.2020.100029>
329. Faconti L, Kulkarni S, Delles C, Kapil V, Lewis P, Glover M, et al. Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 2024;38:8–18. <https://doi.org/10.1038/s41371-023-00875-1>
330. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1048–78. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c>
331. Faconti L, Morselli F, Sinha M, Chrysochou C, Chowienczyk PJ. Fibromuscular dysplasia and hypertension—a statement on behalf of the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 2021;35:1051–3. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00456-6>
332. Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M, et al. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2019;37:229–52. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002019>
333. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth* 2010;57:423–38. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9280-x>
334. Chai-Coetzer CL, Antic NA, Hamilton GS, McArdle N, Wong K, Yee BJ, et al. Physician decision making and clinical outcomes with laboratory polysomnography or limited-channel sleep studies for obstructive sleep apnea: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;166:332–40. <https://doi.org/10.7326/m16-1301>
335. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67139-5)
336. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020;38:1443–56. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002438>
337. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999;141:619–24. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1410619>
338. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med* 2019;381:552–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1806651>
339. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:51–9. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30367-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30367-4)
340. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365:434–41.
341. Yang L, Sun J, Zhao M, Liang Y, Bovet P, Xi B. Elevated blood pressure in childhood and hypertension risk in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020;38:2346–55. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002550>
342. Allen NB, Krefman AE, Labarthe D, Greenland P, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular health trajectories from childhood through middle age and their association with subclinical atherosclerosis. *JAMA Cardiol* 2020;5:557–66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0140>
343. de Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, et al. Hypertension in children and adolescents. *Eur Heart J* 2022;43:3290–301. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac328>
344. Falkstedt D, Koupil I, Hemmingsson T. Blood pressure in late adolescence and early incidence of coronary heart disease and stroke in the Swedish 1969 conscription cohort. *J Hypertens* 2008;26:1313–20. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282ff17e>
345. Jacobs DR Jr, Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M, et al. Childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events. *N Engl J Med* 2022;386:1877–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109191>
346. Oikonen M, Nuotio J, Magnusson CG, Viikari JSA, Taittonen L, Laitinen T, et al. Repeated blood pressure measurements in childhood in prediction of hypertension in adulthood. *Hypertension* 2016;67:41–7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06395>
347. Garcia-Lunar I, van der Ploeg HP, Fernández Alviria JM, van Nassau F, Castellano Vázquez JM, van der Beek AJ, et al. Effects of a comprehensive life-style intervention on cardiovascular health: the TANSNIP-PESA trial. *Eur Heart J* 2022;43:3732–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac378>
348. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2021;385:1067–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105675>
349. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:632–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.055>
350. Ma Y, He FJ, Sun Q, Yuan C, Kieneker LM, Curhan GC, et al. 24-Hour urinary sodium and potassium excretion and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;386:252–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109794>
351. Ma H, Xue Q, Wang X, Li X, Franco OH, Li Y, et al. Adding salt to foods and hazard of premature mortality. *Eur Heart J* 2022;43:2878–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac208>
352. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, M Woodward, N Campbell, D Lackland, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2020;368:m315. <https://doi.org/10.1136/bmj.m315>
353. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Jürgens G, Taylor RS. Dose-response relation between dietary sodium and blood pressure: a meta-regression analysis of 133 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1273–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy384>
354. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD004022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004022.pub5>
355. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Naska A, Orsini N, Vinceti M. Blood pressure effects of sodium reduction: dose–response meta-analysis of experimental studies. *Circulation* 2021;143:1542–67. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050371>
356. Gupta DK, Lewis CE, Varady KA, Su YR, Madhur MS, Lackland DT, et al. Effect of dietary sodium on blood pressure: a crossover trial. *JAMA* 2023;330:2258. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.23651>
357. He J, Gu D, Chen J, Jaquish CE, Rao DC, Hixson JE, et al. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens* 2009;27:48–54. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328316bb87>
358. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10. <https://doi.org/10.1056/nejm200101043440101>
359. MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, Cappuccio FP. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989;2:1244–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91852-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91852-7)
360. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998;279:839–46. <https://doi.org/10.1001/jama.279.11.839>
361. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f1325. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1325>
362. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerová J, Richart T, et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 2011;305:1777–85. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.574>
363. Messerli FH, Hofstetter L, Syrogiannoulis L, Rexhaj E, Siontis GCM, Seiler C, et al. Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality. *Eur Heart J* 2021;42:2103–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa947>
364. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018;392:496–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31376-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31376-x)
365. Au Yeung SL, Schooling CM. Impact of urinary sodium on cardiovascular disease and risk factors: a 2 sample Mendelian randomization study. *Clin Nutr* 2021;40:1990–6. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.018>
366. Zanetti D, Bergman H, Burgess S, Assimes TL, Bhalla V, Ingelsson E. Urinary albumin, sodium, and potassium and cardiovascular outcomes in the UK Biobank: observational and Mendelian randomization analyses. *Hypertension* 2020;75:714–22. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.14028>
367. Nolan P, McEvoy JW. Salt restriction for treatment of hypertension—current state and future directions. *Curr Opin Cardiol* 2024;39:61–7. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000001098>
368. Yuan Y, Jin A, Neal B, Feng X, Qiao Q, Wang H, et al. Salt substitution and salt-supply restriction for lowering blood pressure in elderly care facilities: a cluster-randomized trial. *Nat Med* 2023;29:973–81. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02286-8>
369. Lechner K, Schunkert H. Recommendations on sodium intake for cardiovascular health: conviction or evidence? *Eur Heart J* 2020;41:3374–5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa545>
370. O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, Brady A, Diaz R, Gupta R, et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J* 2020;41:3363–73. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa586>
371. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;346:f1378. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1378>
372. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:612–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311889>

373. Wouda RD, Boekholdt SM, Khaw KT, Wareham NJ, de Borst MH, Hoorn EJ, et al. Sex-specific associations between potassium intake, blood pressure, and cardiovascular outcomes: the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* 2022;43:2867–75. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac313>
374. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C, et al. Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015719. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.015719>
375. O'Donnell M, Yusuf S, Vogt L, Mente A, Messerli FH. Potassium intake: the Cinderella electrolyte. *Eur Heart J* 2023;44:4925–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad628>
376. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1–290. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.03.006>
377. Ndanuko RN, Ibrahim R, Hapsari RA, Neale EP, Raubenheimer D, Charlton KE. Association between the urinary sodium to potassium ratio and blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 2021;12:1751–67. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab036>
378. Messerli FH, O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Settling the controversy of salt substitutes and stroke: sodium reduction or potassium increase? *Eur Heart J* 2022;43:3365–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac160>
379. Yin X, Paige E, Tian M, Li Q, Huang L, Yu J, et al. The proportion of dietary salt replaced with potassium-enriched salt in the SSaSS: implications for scale-up. *Hypertension* 2023;80:956–65. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.20115>
380. Xu X, Zeng L, Jha V, Cobb LK, Shibuya K, Appel LJ, et al. Potassium-enriched salt substitutes: a review of recommendations in clinical management guidelines. *Hypertension* 2024;81:400–14. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21343>
381. Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, Moholdt T, Simonenko M, Kränkel N, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a consensus document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:205–15. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa141>
382. Van Hoof R, Hespel P, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Amery A. Effect of endurance training on blood pressure at rest, during exercise and during 24 hours in sedentary men. *Am J Cardiol* 1989;63:945–9. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90145-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90145-8)
383. MacDonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, Livingston J, Forsyth KC, Kraemer WJ, et al. Dynamic resistance training as stand-alone antihypertensive lifestyle therapy: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003231. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.003231>
384. Hansford HJ, Parmenter BJ, McLeod KA, Wewege MA, Smart NA, Schutte AE, et al. The effectiveness and safety of isometric resistance training for adults with high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 2021;44:1373–84. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00720-3>
385. Van Hoof R, Macor F, Lijnen P, Staessen J, Thijs L, Vanhees L, et al. Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. *Int J Sports Med* 1996;17:415–22. <https://doi.org/10.1055/s-2007-972871>
386. Leal JM, Galliano LM, Del Vecchio FB. Effectiveness of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2020;22:26. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1030-z>
387. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012;30:1277–88. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283544669>
388. Cuspidi C, Gherbesi E, Faggiano A, Sala C, Carugo S, Grassi G, et al. Masked hypertension and exaggerated blood pressure response to exercise: a review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2023;13:1005. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061005>
389. Mariampillai JE, Liestøl K, Kjeldsen SE, Prestgaard EE, Engeseth K, Bodegard J, et al. Exercise systolic blood pressure at moderate workload is linearly associated with coronary disease risk in healthy men. *Hypertension* 2020;75:44–50. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13528>
390. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Björjesson M, Caselli S. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
391. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451–62. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
392. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ramírez-Jiménez M, Morales JS, Castillo-García A, Blumenthal JA, et al. Acute aerobic exercise induces short-term reductions in ambulatory blood pressure in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2021;78:1844–58. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.18099>
393. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334–59. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213febf>
394. Edwards JJ, Deenmamode AHP, Griffiths M, Arnold O, Cooper NJ, Wiles JD, et al. Exercise training and resting blood pressure: a large-scale pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2023;57:1317–26. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106503>
395. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873–934. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829b5b44>
396. Craft BB, Carroll HA, Lustyk MK. Gender differences in exercise habits and quality of life reports: assessing the moderating effects of reasons for exercise. *Int J Lib Arts Soc Sci* 2014;2:65–76.
397. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Després JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009;53:577–84. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.108.110320>
398. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:997–1002. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.057>
399. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–84. <https://doi.org/10.1161/01.Hyp.0000094221.86888.Ae>
400. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satyrganova A, Schnecke V, McEwan P. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *Int J Obes (Lond)* 2021;45:1249–58. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00788-4>
401. Moore LL, Visoni AJ, Qureshi MM, Bradlee ML, Ellison RC, D'Agostino R. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study. *Arch Intern Med* 2005;165:1298–303. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.11.1298>
402. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17:1001–11. <https://doi.org/10.1111/obr.12433>
403. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, Hazuda HP, Knowler WC, Pownall HJ, et al. Association of weight loss maintenance and weight regain on 4-year changes in CVD risk factors: the action for health in diabetes (Look AHEAD) clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39:1345–55. <https://doi.org/10.2337/dc16-0509>
404. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4849. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4849>
405. Semlitsch T, Krenn C, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Siebenhofer A. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:CD008274. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008274.pub4>
406. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
407. Pagidipati NJ, Phelan M, Page C, Clowse M, Henao R, Peterson ED, et al. The importance of weight stabilization amongst those with overweight or obesity: results from a large health care system. *Prev Med Rep* 2021;24:101615. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101615>
408. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
409. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet* 2022;399:1876–85. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00122-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00122-2)
410. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin P-H, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010;170:126–35. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.470>
411. Juraschek SP, Miller ER III, Weaver CM, Appel LJ. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2841–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.011>
412. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of different dietary interventions on blood pressure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2016;67:733–9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06853>
413. Siebenhofer A, Winterholer S, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Krenn C, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;1:CD007654. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007654.pub5>
414. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21:201–23. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>
415. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
416. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-

- bo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:971–84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00213-0)
417. Tassim S, Tang C, Musini VM, Wright JM. Effect of alcohol on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD012787. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012787.pub2>
418. Liu F, Liu Y, Sun X, Yin Z, Li H, Deng K, et al. Race- and sex-specific association between alcohol consumption and hypertension in 22 cohort studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1249–59. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.03.018>
419. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015–35. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31310-2)
420. D'Elia L, La Fata E, Galletti F, Scalfi L, Strazzullo P. Coffee consumption and risk of hypertension: a dose–response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2019;58:271–80. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1591-z>
421. Hodgson JM, Puddey IB, Woodman RJ, Mulder TPJ, Fuchs D, Scott K, et al. Effects of black tea on blood pressure: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:186–8. <https://doi.org/10.1001/archinte.172.2.186>
422. Shah SA, Chu BW, Lacey CS, Riddick IC, Lee M, Dargush AE. Impact of acute energy drink consumption on blood pressure parameters: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2016;50:808–15. <https://doi.org/10.1177/1060028016656433>
423. Shah SA, Szeto AH, Farewell R, Shek A, Fan D, Quach KN, et al. Impact of high volume energy drink consumption on electrocardiographic and blood pressure parameters: a randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011318. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011318>
424. Basrai M, Schweinlin A, Menzel J, Mielke H, Weikert C, Dusemund B, et al. Energy drinks induce acute cardiovascular and metabolic changes pointing to potential risks for young adults: a randomized controlled trial. *J Nutr* 2019;149:441–50. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy303>
425. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1037–42. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27140>
426. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, et al. Association between soft drink consumption and mortality in 10 European countries. *JAMA Intern Med* 2019;179:1479–90. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2478>
427. Farhangi MA, Nikniaz L, Khodarahmi M. Sugar-sweetened beverages increases the risk of hypertension among children and adolescence: a systematic review and dose–response meta-analysis. *J Transl Med* 2020;18:344. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02511-9>
428. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86–97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>
429. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005>
430. Thomson B, Emberson J, Lacey B, Lewington S, Peto R, Jemal A. Association between smoking, smoking cessation, and mortality by race, ethnicity, and sex among US adults. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2231480. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31480>
431. Yang JJ, Yu D, Shu XO, Wen W, Rahman S, Abe S. Reduction in total and major cause-specific mortality from tobacco smoking cessation: a pooled analysis of 16 population-based cohort studies in Asia. *Int J Epidemiol* 2022;50:2070–81. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab087>
432. Martinez-Morata I, Sanchez TR, Shimbo D, Navas-Acien A. Electronic cigarette use and blood pressure endpoints: a systematic review. *Curr Hypertens Rep* 2020;23:2. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01119-0>
433. Kim SY, Jeong SH, Joo HJ, Park M, Park E-C, Kim JH, et al. High prevalence of hypertension among smokers of conventional and e-cigarette: using the nationally representative community dwelling survey. *Front Public Health* 2022;10:919585. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.919585>
434. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495–9. <https://doi.org/10.1097/00004872-199205000-00014>
435. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001;37:187–93. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.187>
436. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD000165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000165.pub4>
437. Rasmussen M, Lauridsen SV, Pedersen B, Backer V, Tønnesen H. Intensive versus short face-to-face smoking cessation interventions: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2022;31:220063. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2022>
438. Filippou CD, Thomopoulos CG, Kouremeti MM, Sotiropoulou LI, Nihoyannopoulos PI, Tousoulis DM, et al. Mediterranean diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2021;40:3191–200. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.030>
439. Cowell OR, Mistry N, Deighton K, Matu J, Griffiths A, Minihane AM, et al. Effects of a Mediterranean diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Hypertens* 2021;39:729–39. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002667>
440. Roerecke M, Tobe SW, Kaczorowski J, Bacon SL, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Sex-specific associations between alcohol consumption and incidence of hypertension: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008202. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.008202>
441. Ding C, O'Neill D, Bell S, Stamatakis E, Britton A. Association of alcohol consumption with morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease: original data and meta-analysis of 48,423 men and women. *BMC Med* 2021;19:167. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02040-2>
442. Marklund M, Singh G, Greer R, Cudhea F, Matsushita K, Micha R, et al. Estimated population wide benefits and risks in China of lowering sodium through potassium enriched salt substitution: modelling study. *BMJ* 2020;369:m824. <https://doi.org/10.1136/bmj.m824>
443. Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Copland E, Canoy D, Nazarzadeh M, Ramakrishnan R, et al. Blood pressure-lowering treatment for the prevention of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2021;18:e1003599. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003599>
444. Bidel Z, Nazarzadeh M, Canoy D, Copland E, Gerds E, Woodward M, et al. Sex-specific effects of blood pressure lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Hypertension* 2023;80:2293–302. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21496>
445. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Bennett DA, Dehghan A, et al. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:645–54. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00172-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00172-3)
446. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:195–211. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000447>
447. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, Lew RA, Woods P, Glassman PA, et al. Chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for hypertension-cardiovascular events. *N Engl J Med* 2022;387:2401–10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212270>
448. Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DJ, Ruschitzka F, Francis DP, et al. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med* 2020;18:103. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01564-3>
449. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens* 2020;38:1669–81. <https://doi.org/10.1097/hjh.00000000000002523>
450. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized betablocker treatment for high blood pressure dictated by medical comorbidities: indications beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension* 2022;79:1153–66. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.19020>
451. Bradley HA, Wiyongse CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24:2131–41. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000249685.58370.28>
452. Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD002003. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002003.pub5>
453. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60108-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60108-1)
454. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254–62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.05.057>
455. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009;54:388–92. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.133116>
456. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41–6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00158-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00158-x)
457. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000039288.86470.dd>
458. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:699–703. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.25.4.699>
459. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–68. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00257-3)
460. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>

461. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Haller H, Schmieder RE, Anker SD, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2023;41:295–302. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003330>
462. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
463. The ALLHAT Officers Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967–75. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.1967>
464. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010;375:1255–66. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61966-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61966-8)
465. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
466. Rakugi H, Kario K, Yamaguchi M, Sasajima T, Gotou H, Zhang J. Efficacy of sacubitril/valsartan versus olmesartan in Japanese patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study. *Hypertens Res* 2022;45:824–33. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00819-7>
467. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen H-D, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021;42:3741–52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab499>
468. Kario K, Sun N, Chiang FT, Supasindh O, Baek SH, Inubushi-Molessa A, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension* 2014;63:698–705. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.02002>
469. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, Zappe DH, Brunel PC, Wang Q, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertension* 2017;69:411–20. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08556>
470. Herrington WG, Savarese G, Haynes R, Marx N, Mellbin L, Lund LH, et al. Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1260–75. <https://doi.org/10.1002/ehf.2286>
471. Gupta R, Maitz T, Egeler D, Mehta A, Nyaeme M, Hajra A, et al. SGLT2 inhibitors in hypertension: role beyond diabetes and heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2022;33:479–86. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.05.005>
472. Kario K, Ferdinand KC, Vongpatanasin W. Are SGLT2 inhibitors new hypertension drugs? *Circulation* 2021;143:1750–3. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.053709>
473. Yan C, Thijs L, Cao Y, Trenson S, Zhang Z-Y, Janssens S, et al. Opportunities of antidiabetic drugs in cardiovascular medicine: a meta-analysis and perspectives for trial design. *Hypertension* 2020;76:420–31. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14791>
474. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213169>
475. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, Vaidya A, Weir MR, Rajicic N, et al. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: the target-HTN randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:1140–50. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16029>
476. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaïetash P, Bakris GL, Flack JM, et al. Dual endothelin antagonist apocritentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1927–37. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02034-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02034-7)
477. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *N Engl J Med* 2023;389:228–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208391>
478. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1427>
479. Mahmud A, Feely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents—a preliminary report. *Hypertension* 2007;49:272–5. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000254479.66645.a3>
480. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
481. Chow CK, Thakkar J, Bennett A, Hillis G, Burke M, Usherwood T, et al. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *Lancet* 2017;389:1035–42. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30260-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30260-x)
482. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, Nelson MR, Reid CM, Schlaich MP, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet* 2021;398:1043–52. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01922-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01922-x)
483. Webster R, Salam A, de Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:566–79. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10359>
484. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, et al. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006986. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.006986>
485. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019;37:1768–74. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002096>
486. Zhang ZY, Yu YL, Asayama K, Hansen TW, Maestre GE, Staessen JA. Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy: controversies in hypertension—con side of the argument. *Hypertension* 2021;77:788–98. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.12858>
487. Kahan T. Low-dose combination of blood pressure-lowering medicines. *Lancet* 2021;398:1022–3. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01964-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01964-4)
488. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancía G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension* 2018;72:846–53. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11308>
489. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59:1124–31. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.112.194167>
490. Sundström J, Lind L, Nowrouzi S, Hagström E, Held C, Lyts P, et al. Heterogeneity in blood pressure response to 4 antihypertensive drugs: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329:1160–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.3322>
491. Tsioufis K, Kreutz R, Sykara G, van Vugt J, Hassan T. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens* 2020;38:1016–28. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002381>
492. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2021;77:692–705. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15781>
493. Egan BM, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Kreutz R, Burnier M. Single-pill combinations, hypertension control and clinical outcomes: potential, pitfalls and solutions. *Blood Press* 2022;31:164–8. <https://doi.org/10.1080/08037051.2022.2095254>
494. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;384:216–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028220>
495. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, Hemming K, Kamangar F, Gharavi A, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet* 2019;394:672–83. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31791-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31791-x)
496. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1133–46. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01827-4)
497. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugs J, Fox K, Mourad J-J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088–97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075>
498. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208799>
499. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth V, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>
500. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317>
501. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.139816>
502. Gnanenthiran SR, Wang N, Di Tanna GL, Salam A, Webster R, de Silva HA, et al. Association of low-dose triple combination therapy vs usual care with time at target blood pressure: a secondary analysis of the TRIUMPH randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022;7:645–50. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0471>
503. Tam TS, Wu MH, Masson SC, Tsang MP, Stabler SN, Kinkade A, et al. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD008996. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008996.pub2>
504. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:269–77. <https://doi.org/10.1007/s11906-007-0050-2>
505. Sica DA. Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:283–7. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2004.03585.x>

506. Muñoz D, Uzoije P, Reynolds C, Miller R, Walkley D, Pappalardo S, et al. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. *N Engl J Med* 2019;381:1114–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815359>
507. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>
508. González-Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, Masana L, Dalmau R, Ruiz E, et al. The CNIC-polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: the NEPTUNO study. *Int J Cardiol* 2022;361:116–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.05.015>
509. Jowett S, Barton P, Roalfe A, Fletcher K, Hobbs FDR, McManus RJ, et al. Cost-effectiveness analysis of use of a polypill versus usual care or best practice for primary prevention in people at high risk of cardiovascular disease. *PLoS One* 2017;12:e0182625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182625>
510. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Tele-monitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:163–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60964-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60964-6)
511. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3995. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3995>
512. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022;400:1417–25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01786-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-x)
513. Conn VS, Ruppar TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:94. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0606-5>
514. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584–90. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328339f9fa>
515. Krieger EM, Dräger LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (resistant hypertension optimal treatment). *Hypertension* 2018;71:681–90. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10662>
516. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:464–75. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30071-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30071-8)
517. 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;372:547–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
518. Jones DW, Whelton PK, Allen N, Clark D III, Gidding SS, Muntner P, et al. Management of stage 1 hypertension in adults with a low 10-year risk for cardiovascular disease: filling a guidance gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2021;77:e58–67. <https://doi.org/10.1161/hyp.000000000000195>
519. Ali DH, Kiliç B, Hart HE, Bots ML, Biermans MCJ, Spiering W, et al. Therapeutic inertia in the management of hypertension in primary care. *J Hypertens* 2021;39:1238–45. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002783>
520. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083–93. <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2083>
521. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455–64. <https://doi.org/10.1001/jama.294.19.2455>
522. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:2150–60. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001547>
523. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>
524. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the hypertension in the very elderly trial. *J Hypertens* 2014;32:1478–87; discussion 1487. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000195>
525. Jowett S, Kodabuckus S, Ford GA, Hobbs FDR, Lown M, Mant J, et al. Cost-effectiveness of antihypertensive deprescribing in primary care: a Markov modelling study using data from the OPTiMISE trial. *Hypertension* 2022;79:1122–31. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.18726>
526. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, et al. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subclinical strokes trial. *Hypertension* 2016;67:63–9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06480>
527. Chen T, Shao F, Chen K, Wang Y, Wu Z, Wang Y, et al. Time to clinical benefit of intensive blood pressure lowering in patients 60 years and older with hypertension: a secondary analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2022;182:660–7. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.1657>
528. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. Treatment of mild hypertension study research group. *JAMA* 1993;270:713–24. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510060059034>
529. Wu J, Kraja AT, Oberman A, Lewis C, Ellison R, Arnett D, et al. A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure. *Am J Hypertens* 2005;18:935–42. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.01.011>
530. Canoy D, Copland E, Nazarzadeh M, Ramakrishnan R, Pinho-Gomes A-C, Salam A, et al. Antihypertensive drug effects on long-term blood pressure: an individual-level data meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2022;108:1281–9. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320171>
531. Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M, Barceló MA, Rodríguez JJ, Castro S, et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4071. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004071>
532. Morales-Salinas A, Kones R. Concerning the degradation of β -blocker use in the 2018 ESC/ESH hypertension guidelines. *Eur Heart J* 2019;40:2091. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz125>
533. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67573-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67573-3)
534. Larochelle P, Tobe SW, Lacourcière Y. β -Blockers in hypertension: studies and meta-analyses over the years. *Can J Cardiol* 2014;30:S16–22. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.02.012>
535. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic review for the 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e116–35. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000067>
536. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD001841. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001841.pub3>
537. Johnston GD. Dose-response relationships with antihypertensive drugs. *Pharmacol Ther* 1992;55:53–93. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(92\)90029-y](https://doi.org/10.1016/0163-7258(92)90029-y)
538. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.b1665>
539. Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. *Eur Heart J* 2015;36:576–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu467>
540. Lasserson DS, Budlin T, Glasziou P. How quickly should we titrate antihypertensive medication? Systematic review modelling blood pressure response from trial data. *Heart* 2011;97:1771–5. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.221473>
541. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–95. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000378>
542. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61340-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61340-4)
543. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SP3S randomised trial. *Lancet* 2013;382:507–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60852-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60852-1)
544. Vaduganathan M, Claggett BL, Juraschek SP, Solomon SD. Assessment of long-term benefit of intensive blood pressure control on residual life span: secondary analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *JAMA Cardiol* 2020;5:576–81. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.6192>
545. Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2021;384:1921–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901281>
546. Beddhu S, Chertow GM, Cheung AK, Cushman WC, Rahman M, Greene T, et al. Influence of baseline diastolic blood pressure on effects of intensive compared with standard blood pressure control. *Circulation* 2018;137:134–43. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.030848>
547. McEvoy JW, Daya N, Rahman F, Hoogeveen RC, Blumenthal RS, Shah AM, et al. Association of isolated diastolic hypertension as defined by the 2017 ACC/AHA blood pressure guideline with incident cardiovascular outcomes. *JAMA* 2020;323:329–38. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21402>
548. Jacobsen AP, Al Rifai M, Arps K, Whelton SP, Budoff MJ, Nasir K, et al. A cohort study and meta-analysis of isolated diastolic hypertension: searching for a threshold to guide treatment. *Eur Heart J* 2021;42:2119–29. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab111>
549. McEvoy JW, Yang WY, Thijs L, Zhang Z-Y, Melgarejo JD, Boggia J, et al. Isolated diastolic hypertension in the IDACO study: an age-stratified anal-

- ysis using 24-hour ambulatory blood pressure measurements. *Hypertension* 2012;78:1222–31. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.17766>
550. Albari A, Hattle M, Koshiric C, Dunnigan A, Paxton B, Fox SE, et al. Association between antihypertensive treatment and adverse events: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021;372:n189. <https://doi.org/10.1136/bmj.n189>
551. Savoia C, Volpe M, Grassi G, Borghi C, Agabiti Rosei E, Touyz RM, et al. Personalized medicine-a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:2671–85. <https://doi.org/10.1042/cs20160407>
552. Egan BM, Basile JN, Rehman SU, Davis PB, Grob CH 3rd, Riehle JF, et al. Plasma renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2009;22:792–801. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.63>
553. Huang KY, Tseng PT, Wu YC, Tu YK, Stubbs B, Su KP, et al. Do beta-adrenergic blocking agents increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2021;11:452. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79837-3>
554. Bennett M, Chang CL, Tatley M, Savage R, Hancox RJ. The safety of cardioselective β 1-blockers in asthma: literature review and search of global pharmacovigilance safety reports. *ERJ Open Res* 2021;7:00801-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00801-2020>
555. Assimes TL, Elstein E, Langenble A, Suissa S. Long-term use of antihypertensive drugs and risk of cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:1039–49. <https://doi.org/10.1002/pds.1656>
556. Zhang Y, Song M, Chan AT, Meyerhardt JA, Willett WC, Giovannucci EL. Long-term use of antihypertensive medications, hypertension and colorectal cancer risk and mortality: a prospective cohort study. *Br J Cancer* 2022;127:1974–82. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01975-4>
557. Grossman E, Messerli FH. Long-term safety of antihypertensive therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2006.06.002>
558. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:1133–7. <https://doi.org/10.1111/jch.13304>
559. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:643–54. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00690-0>
560. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:614–28. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0364-1>
561. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device therapy of hypertension. *Circ Res* 2021;128:1080–99. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318091>
562. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 2013;61:556–60. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.00633>
563. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R245–253. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00647.2009>
564. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1444–51. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30554-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30554-7)
565. Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, Radhakrishnan J, Das T, Berk M, et al. The REDUCE HTN: REINFORCE: randomized, sham-controlled trial of bipolar radiofrequency renal denervation for the treatment of hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:461–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.10.061>
566. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018;391:2346–55. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30951-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30951-6)
567. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2335–45. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31082-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31082-1)
568. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021;397:2476–86. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00788-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00788-1)
569. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the global SYMPLICITY registry. *Eur Heart J* 2019;40:3474–82. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz118>
570. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 trial. *Lancet* 2022;400:1405–16. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01787-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01787-1)
571. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2022;399:1401–10. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00455-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00455-x)
572. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, Daemen J, Lurz P, Sayer J, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention* 2022;18:e677–85. <https://doi.org/10.4244/eij-d-22-00305>
573. Al Ghorani H, Kulenthiran S, Recktenwald MJM, Lauder L, Kunz M, Göttinger F, et al. 10-year outcomes of catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:517–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.038>
574. Stone P, Campbell J, Thompson S, Walker J. A prospective, randomized study comparing ultrasound versus fluoroscopic guided femoral arterial access in noncardiac vascular patients. *J Vasc Surg* 2020;72:259–67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.09.051>
575. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–20. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60404-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60404-2)
576. Townsend RR, Walton A, Hettick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention* 2020;16:89–96. <https://doi.org/10.4244/eij-d-19-00902>
577. Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, Gremmels H, Bots ML, Pisano A, et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1440–7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx088>
578. Ahmad Y, Francis DP, Bhatt DL, Howard JP. Renal denervation for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:2614–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.09.020>
579. Chowdhury EK, Reid CM, Zomer E, Kelly DJ, Liew D. Cost-effectiveness of renal denervation therapy for treatment-resistant hypertension: a best case scenario. *Am J Hypertens* 2018;31:1156–63. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy108>
580. Sharp ASP, Cao KN, Esler MD, Kandzari DE, Lobo MD, Schmieder RE, et al. Cost-effectiveness of catheter-based radiofrequency renal denervation for the treatment of uncontrolled hypertension: an analysis for the UK based on recent clinical evidence. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2024;qcae001. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae001>
581. Fengler K, Reimann P, Rommel KP, Kresoja K-P, Blazek S, Unterhuber M, et al. Comparison of long-term outcomes for responders versus non-responders following renal denervation in resistant hypertension. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e022429. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.022429>
582. Mahfoud F, Mancía G, Schmieder RE, Ruilope L, Narkiewicz K, Schlaich M, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1871–80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.802>
583. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
584. Singh RR, Denton KM. Renal denervation. *Hypertension* 2018;72:528–36. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.10265>
585. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, Lauder L, Böhm M, Brouwers S, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2023;44:1313–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad054>
586. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402670>
587. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhrert K, Sonnabend M, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015;65:1202–8. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05283>
588. Mathiasen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016;34:1639–47. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000977>
589. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017;390:2160–70. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32281-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32281-x)
590. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, Fujihara M, Ogoyama Y, Yamamoto E, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res* 2022;45:221–31. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00754-7>
591. Neuzil P, Merkely B, Erglis A, Marinskis G, de Groot JR, Schmidinger H, et al. Pacemaker-mediated programmable hypertension control therapy. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006974. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.006974>
592. Kalarus Z, Merkely B, Neuzil P, Grabowski M, Mitkowski P, Marinskis G, et al. Pacemaker-based cardiac neuromodulation therapy in patients with hypertension: a pilot study. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e020492. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.020492>
593. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Pui L, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD000028. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000028.pub3>
594. Musini VM, Gueyffier F, Pui L, Salzwedel DM, Wright JM. Pharmacother-

- apy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD008276. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008276.pub2>
595. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:1921–32. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001052>
596. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res* 2019;124:1045–60. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313236>
597. Frey L, Gravestock I, Pichieri G, Steurer J, Burgstaller JM. Serious adverse events in patients with target-oriented blood pressure management: a systematic review. *J Hypertens* 2019;37:2135–44. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002176>
598. Palmer SC, Sciancalepore M, Strippoli GF. Trial quality in nephrology: how are we measuring up? *Am J Kidney Dis* 2011;58:335–7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.06.006>
599. Carriazo S, Sarafidis P, Ferro CJ, Ortiz A. Blood pressure targets in CKD 2021: the never-ending guidelines debacle. *Clin Kidney J* 2022;15:845–51. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac014>
600. Kessler A, Solie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int* 2019;124:587–99. <https://doi.org/10.1111/bju.14813>
601. Doumas M, Douma S. The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:359–64. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.05285.x>
602. Ismail SB, Noor NM, Hussain NH, Sulaiman Z, Shamsudin MA, Irfan M. Angiotensin receptor blockers for erectile dysfunction in hypertensive men: a brief meta-analysis of randomized control trials. *Am J Mens Health* 2019;13:1557988319892735. <https://doi.org/10.1177/1557988319892735>
603. Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, Cappuccio FP, George S, Hinton T, et al. Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens* 2020;38:1165–73. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002398>
604. Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, Ferdinand KC, Pavlik VN, Egan BM, et al. Medication adherence and blood pressure control: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension* 2022;79:e1–14. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000203>
605. Liao CT, Toh HS, Sun L, Yang C-T, Hu A, Wei D, et al. Cost-effectiveness of intensive vs standard blood pressure control among older patients with hypertension. *JAMA Netw Open* 2023;6:e230708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0708>
606. O'Donoghue P, O'Halloran AM, Kenny RA, Romero-Ortuno R. Do the frail experience more adverse events from intensive blood pressure control? A 2-year prospective study in the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *EclinicalMedicine* 2022;45:101304. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101304>
607. Sexton DJ, Canney M, O'Connell MDL, Moore P, Little MA, O'Seaghdha CM, et al. Injurious falls and syncope in older community-dwelling adults meeting inclusion criteria for SPRINT. *JAMA Intern Med* 2017;177:1385–7. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2924>
608. Masoli JAH, Sheppard JP, Rajkumar C. Hypertension management in older patients—are the guideline blood pressure targets appropriate? *Age Ageing* 2022;51:afab226. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab226>
609. Richter D, Guasti L, Walker D, Lambrinou E, Lionis C, Abreu A, et al. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPCCS). *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:216–27. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa167>
610. Hughes D, Judge C, Murphy R, Loughlin E, Costello M, Whiteley W, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2020;323:1934–44. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4249>
611. Peters R, Xu Y, Fitzgerald O, Aung HL, Beckett N, Bulpitt C, et al. Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43:4980–90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac584>
612. Pathak A, Poulter NR, Kavanagh M, Kreutz R, Burnier M. Improving the management of hypertension by tackling awareness, adherence, and clinical inertia: a symposium report. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022;22:251–61. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00505-6>
613. Sheppard JP, Lown M, Burt J, Temple E, Lowe R, Ashby H, et al. Generalizability of blood pressure lowering trials to older patients: cross-sectional analysis. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:2508–15. <https://doi.org/10.1111/jgs.16749>
614. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events—meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:1451–63. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000972>
615. Jordan J, Tank J, Reuter H. Risk-benefit assessment of intense blood pressure lowering. *Hypertension* 2019;74:1302–4. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13835>
616. Rietz H, Pennlert J, Nordström P, Brunström M. Prevalence, time-trends and clinical characteristics of hypertension in young adults: nationwide cross-sectional study of 1.7 million Swedish 18-year-olds, 1969–2010. *J Hypertens* 2022;40:1231–8. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003141>
617. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension prevalence among adults aged 18 and over: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief* 2020;364:1–8.
618. O'Neil A, Scovelle AJ, Milner AJ, Kavanagh A. Gender/sex as a social determinant of cardiovascular risk. *Circulation* 2018;137:854–64. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028595>
619. Bruno RM, Pucci G, Rosticci M, Guarino L, Guglielmo C, Agabiti Rosei C, et al. Association between lifestyle and systemic arterial hypertension in young adults: a national, survey-based, cross-sectional study. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016;23:31–40. <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0135-6>
620. Suzuki Y, Kaneko H, Yano Y, Okada A, Itoh H, Matsuoka S, et al. Association of cardiovascular health metrics with risk of transition to hypertension in non-hypertensive young adults. *Am J Hypertens* 2022;35:858–66. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac057>
621. Haggart RC, Bartels CM, Smith MA, Johnson HM. Sociodemographics and hypertension control among young adults with incident hypertension: a multidisciplinary group practice observational study. *J Hypertens* 2018;36:2425–33. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001872>
622. Liu J, Bu X, Wei L, Wang X, Lai L, Dong C, et al. Global burden of cardiovascular diseases attributable to hypertension in young adults from 1990 to 2019. *J Hypertens* 2021;39:2488–96. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002958>
623. Zhang Y, Moran AE. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among young adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension* 2017;70:736–42. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09801>
624. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:327–35. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.060>
625. Noilhan C, Barigou M, Bieler L, Amar J, Chamontin B, Bouhanick B, et al. Causes of secondary hypertension in the young population: a monocentric study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2016;65:159–64. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2016.04.016>
626. Jones ESW, Esack I, Mangena P, Rayner BL. Hypertension in adolescents and young adults referred to a tertiary hypertension clinic in Cape Town, South Africa. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e23137. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000023137>
627. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94:483–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.3.483>
628. Lubiánca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception* 2003;67:19–24. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(02\)00429-8](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(02)00429-8)
629. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 206: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2019;133:e128–50. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003072>
630. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Aslanaj E, Rojas LZ, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1042–52. <https://doi.org/10.1177/2047487318774847>
631. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception* 2015;92:439–44. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.07.014>
632. Pappacogli M, Di Monaco S, Warchol-Celińska E, Lorthioir A, Amar L, Aparicio LS, et al. The European/International Fibromuscular Dysplasia Registry and Initiative (FEIRI)—clinical phenotypes and their predictors based on a cohort of 1000 patients. *Cardiovasc Res* 2021;117:950–9. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa102>
633. Thompson P, Logan I, Tomson C, Sheerin N, Ellam T. Obesity, sex, race, and early onset hypertension: implications for a refined investigation strategy. *Hypertension* 2020;76:859–65. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15557>
634. Saladini F, Fania C, Mos L, Mazzer A, Casiglia E, Palatini P. Office pulse pressure is a predictor of favorable outcome in young- to middle-aged subjects with stage 1 hypertension. *Hypertension* 2017;70:537–42. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09516>
635. Hoeltzenbein M, Tissen-Diataté T, Fietz AK, Zinke S, Kayser A, Meister R, et al. Increased rate of birth defects after first trimester use of angiotensin converting enzyme inhibitors—treatment or hypertension related? An observational cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:65–71. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.04.022>
636. Ahmed B, Tran DT, Zoega H, Kennedy SE, Jorm LR, Havard A. Maternal and perinatal outcomes associated with the use of renin-angiotensin system (RAS) blockers for chronic hypertension in early pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2018;14:156–61. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.09.010>
637. Cifková R, Johnson MR, Kahan T, Brgljan J, Williams B, Coca A, et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council

- on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:384–93. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz082>
- 638.** Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupta S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2022;27:148–69. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>
- 639.** Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA, Dandona L, Gething PW, Hay SI, et al. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388:1775–812. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31470-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31470-2)
- 640.** Garovic VD, White WM, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O, et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2323–34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.028>
- 641.** Heida KY, Franx A, van Rijn BB, Eijkemans MJC, Boer JMA, Verschuren MWM, et al. Earlier age of onset of chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus after a hypertensive disorder of pregnancy or gestational diabetes mellitus. *Hypertension* 2015;66:1116–22. <https://doi.org/10.1161/hypertension.115.06005>
- 642.** Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, Hunt SC, Weder AB, Curb D, et al. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens* 2010;28:826–33. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328335c29a>
- 643.** Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72:24–43. <https://doi.org/10.1161/hypertension.117.10803>
- 644.** Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens* 2008;26:295–302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f1a953>
- 645.** Davis GK, Roberts LM, Mangos GJ, Brown MA. Comparisons of auscultatory hybrid and automated sphygmomanometers with mercury sphygmomanometry in hypertensive and normotensive pregnant women: parallel validation studies. *J Hypertens* 2015;33:499–505; discussion 505–496. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000420>
- 646.** Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric acid determination in gestational hypertension: is it as effective a delineator of risk as proteinuria in high-risk women? *Reprod Sci* 2015;22:1212–9. <https://doi.org/10.1177/1933719115572477>
- 647.** Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>
- 648.** Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ* 2008;336:968–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.39540.657928.BE>
- 649.** Jeon HR, Jeong DH, Lee JY, Woo EY, Shin GT, Kim S-Y. sFlt-1/PIGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2021;47:2318–23. <https://doi.org/10.1111/jog.14815>
- 650.** Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Myhre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:134.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.878>
- 651.** Zhou J, Azizan EAB, Cabrera CP, Fernandes-Rosa FL, Boulkroun S, Argentesi G, et al. Somatic mutations of GNA11 and GNAQ in CTNNB1-mutant aldosterone-producing adenomas presenting in puberty, pregnancy or menopause. *Nat Genet* 2021;53:136–72. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00906-y>
- 652.** Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48:605–17. <https://doi.org/10.1016/j.2019.05.006>
- 653.** Bancos I, Atkinson E, Eng C, Young WF Jr, Neumann HPH, Yukina M, et al. Maternal and fetal outcomes in pheochromocytoma and pregnancy: a multicentre retrospective cohort study and systematic review of literature. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:13–21. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30363-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30363-6)
- 654.** Martínez-Vizcaino V, Sanabria-Martínez G, Fernández-Rodríguez R, Cavaero-Redondo I, Pascual-Morena C, Álvarez-Bueno C, et al. Exercise during pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders: an umbrella review of randomised controlled trials and an updated meta-analysis. *Bjog* 2023;130:264–75. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17304>
- 655.** Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, Davies GA, Poitras VJ, Gray CE, et al. 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *Br J Sports Med* 2018;52:1339–46. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100056>
- 656.** Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60712-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60712-0)
- 657.** Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD004659. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004659.pub3>
- 658.** Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD001059. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub5>
- 659.** Dwarkanath P, Muhihi A, Sudfeld CR, Wylie BJ, Wang M, Perumal N, et al. Two randomized trials of low-dose calcium supplementation in pregnancy. *N Engl J Med* 2024;390:143–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307212>
- 660.** Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD002252. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002252.pub4>
- 661.** Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404595>
- 662.** Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976;2:753–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)90597-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)90597-3)
- 663.** Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)92202-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)92202-4)
- 664.** Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:525–37. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.016>
- 665.** Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541–7. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00031-x](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00031-x)
- 666.** Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1906–16. <https://doi.org/10.1111/bcp.13649>
- 667.** Bhat AD, Keasler PM, Kolluru L, Dombrowski MM, Palanisamy A, Singh PM, et al. Treatment of acute-onset hypertension in pregnancy: a network meta-analysis of randomized controlled trials comparing anti-hypertensives and route of administration. *Pregnancy Hypertens* 2023;34:74–82. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2023.10.005>
- 668.** Ehikioya E, Okobi OE, Beeko MAE, Abanga R, Abah NNI, Briggs L, et al. Comparing intravenous labetalol and intravenous hydralazine for managing severe gestational hypertension. *Cureus* 2023;15:e42332. <https://doi.org/10.7759/cureus.42332>
- 669.** Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM, et al. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:457–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.075>
- 670.** Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, et al. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. *Circulation* 2015;132:1726–33. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.015721>
- 671.** Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ* 2017;358:j3078. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3078>
- 672.** Barrett PM, McCarthy FP, Evans M, Kubickas M, Perry U, Stenvinkel P, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of chronic kidney disease: a Swedish registry-based cohort study. *PLoS Med* 2020;17:e1003255. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003255>
- 673.** Giorgione V, Ridder A, Kalafat E, Khalil A, Thilaganathan B. Incidence of postpartum hypertension within 2 years of a pregnancy complicated by pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021;128:495–503. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16545>
- 674.** Benschop L, Duvekot JJ, Versmissen J, van Broekhoven V, Steegers EAP, Roeters van Lennep JE, et al. Blood pressure profile 1 year after severe pre-eclampsia. *Hypertension* 2018;71:491–8. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10338>
- 675.** Kitt J, Fox R, Frost A, Shanyinde M, Tucker K, Bateman PA, et al. Long-term blood pressure control after hypertensive pregnancy following physician-optimized self-management: the POP-HT randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:1991–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.21523>
- 676.** van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DNM, Brown MA, Byaruhanga RN, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:624.e1–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.009>
- 677.** Brown MA, Mackenzie C, Dunsmuir W, Roberts L, Ikin K, Matthews J, et al. Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestational hypertension? *BJOG* 2007;114:984–93. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01376.x>
- 678.** Heimberger S, Perdigao JL, Mueller A, Shahul S, Naseem H, Minhas R, et al. Effect of blood pressure control in early pregnancy and clinical outcomes in African American women with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2020;20:102–7. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.03.008>
- 679.** Salazar MR, Espeche WG, Balbin E, Leiva Sinsieque CE, Leiva Sinsieque BC, Stavile RN, et al. Office blood pressure values and the necessity of out-of-office measurements in high-risk pregnancies. *J Hypertens* 2019;37:1838–44. <https://doi.org/10.1097/hjh.00000000000002140>
- 680.** Buawangpong N, Teekachunhatean S, Koonrungsesomboon N. Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect* 2020;8:e00644. <https://doi.org/10.1002/prp2.644>
- 681.** Weber-Schoendorfer C, Kayser A, Tissen-Diabaté T, Winterfeld U, Eleftheriou G, Te Winkel B, et al. Fetotoxic risk of AT1 blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. *J Hypertens* 2020;38:133–41. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002233>

682. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 2014;9:433–41. <https://doi.org/10.2147/cia.S45300>
683. Rodriguez-Mañas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. *Lancet* 2015;385:e7–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61595-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61595-6)
684. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
685. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelman MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the cardiovascular health study. *JAMA* 1998;279:585–92. <https://doi.org/10.1001/jama.279.8.585>
686. Martens DS, Thijs L, Latosinska A, Trenson S, Siwy J, Zhang Z-Y, et al. Urinary peptidomic profiles to address age-related disabilities: a prospective population-based study. *Lancet Healthy Longev* 2021;2:e690–703. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00226-9](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00226-9)
687. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R3–R12. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00031.2007>
688. Paleczny B, Niewiński P, Rydlewska A, Piepoli MF, Borodulin-Nadzieja L, Jankowska EA, et al. Age-related reflex responses from peripheral and central chemoreceptors in healthy men. *Clin Auton Res* 2014;24:285–96. <https://doi.org/10.1007/s10286-014-0263-9>
689. Anker D, Santos-Eggimann B, Zwahlen M, Santschi V, Rodondi N, Wolfson C, et al. Blood pressure in relation to frailty in older adults: a population-based study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019;21:1895–904. <https://doi.org/10.1111/jch.13722>
690. Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, Charlton J, Jackson SHD, Dregan A, et al. Systolic blood pressure trajectory, frailty, and all-cause mortality >80 years of age: cohort study using electronic health records. *Circulation* 2017;135:2357–68. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.026687>
691. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008;8:24. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-24>
692. Clegg A, Bates C, Young J, Ryan R, Nichols L, Ann Teale E, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing* 2016;45:353–60. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw039>
693. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489–95. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>
694. Nguyen TN, Harris K, Woodward M, Chalmers J, Cooper M, Hamet P, et al. The impact of frailty on the effectiveness and safety of intensive glucose control and blood pressure-lowering therapy for people with type 2 diabetes: results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2021;44:1622–9. <https://doi.org/10.2337/dc20-2664>
695. Masoli JAH, Delgado J, Pilling L, Strain D, Melzer D. Blood pressure in frail older adults: associations with cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Age Ageing* 2020;49:807–13. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa028>
696. Aparicio LS, Thijs L, Boggia J, Jacobs L, Barochiner J, Odili AN, et al. Defining thresholds for home blood pressure monitoring in octogenarians. *Hypertension* 2015;66:865–73. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05800>
697. Gaffney B, Jacobsen AP, Pallippattu AW, Leahy N, McEvoy JW. The diastolic blood pressure J-curve in hypertension management: links and risk for cardiovascular disease. *Integr Blood Press Control* 2021;14:179–87. <https://doi.org/10.2147/ibpc.S286957>
698. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015;13:78. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0328-1>
699. Todd OM, Wilkinson C, Hale M, Wong NL, Hall M, Sheppard JP, et al. Is the association between blood pressure and mortality in older adults different with frailty? A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2019;48:627–35. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz072>
700. Li Y, Thijs L, Zhang ZY, Asayama K, Hansen TW, Boggia J, et al. Opposing age-related trends in absolute and relative risk of adverse health outcomes associated with out-of-office blood pressure. *Hypertension* 2019;74:1333–42. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.12958>
701. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>
702. Peters R, Beckett N, McCormack T, Fagard R, Fletcher A, Bulpitt C. Treating hypertension in the very elderly—benefits, risks, and future directions, a focus on the hypertension in the very elderly trial. *Eur Heart J* 2014;35:1712–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf464>
703. Travers J, Romero-Ortuno R, Bailey J, Cooney MT. Delaying and reversing frailty: a systematic review of primary care interventions. *Br J Gen Pract* 2019;69:e61–9. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X700241>
704. Bogaerts JMK, von Ballmoos LM, Achterberg WP, Gussekloo J, Streit S, van der Ploeg MA, et al. Do we AGREE on the targets of antihypertensive drug treatment in older adults: a systematic review of guidelines on primary prevention of cardiovascular diseases. *Age Ageing* 2022;51:afab192. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab192>
705. Sheppard JP, Benetos A, McManus RJ. Antihypertensive deprescribing in older adults: a practical guide. *Curr Hypertens Rep* 2022;24:571–80. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01215-3>
706. McDonnell CC, Rogers KC, Regen SM, Finks SW. The Fall Risk with Alpha blockers Given Initial dose or Elderly status (FRAGILE) study. *Ann Pharmacother* 2020;54:226–31. <https://doi.org/10.1177/1060028019880305>
707. Hiremath S, Ruzicka M, Petrich W, McCallum MK, Hundemer GL, Tanuseputro P, et al. Alpha-blocker use and the risk of hypotension and hypotension-related clinical events in women of advanced age. *Hypertension* 2019;74:645–51. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13289>
708. Li H, Xu TY, Li Y, Chia Y-C, Buranakitjaroen P, Cheng H-M, et al. Role of β 1-blockers in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022;24:1180–6. <https://doi.org/10.1111/jch.14556>
709. Ravindrarajah R, Dregan A, Hazra NC, Hamada S, Jackson SHD, Gulliford MC, et al. Declining blood pressure and intensification of blood pressure management among people over 80 years: cohort study using electronic health records. *J Hypertens* 2017;35:1276–82. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001291>
710. Chun S, Han K, Lee S, Cho M-H, Jeong S-M, Jung H-W, et al. Impact of frailty on the relationship between blood pressure and cardiovascular diseases and mortality in young-old adults. *J Pers Med* 2022;12:418. <https://doi.org/10.3390/jpm12030418>
711. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737–42. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060110>
712. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPfrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing* 2017;46:600–7. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx005>
713. Eeftink Schattenkerk DW, van Gorp J, Vogt L, Peters RJ, van den Born BH. Isolated systolic hypertension of the young and its association with central blood pressure in a large multi-ethnic population. The HELIUS study. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1351–9. <https://doi.org/10.1177/2047487318777430>
714. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001;37:869–74. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.3.869>
715. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>
716. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010;31:2338–50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
717. Li Y, Wei FF, Thijs L, Boggia J, Asayama K, Hansen TW, et al. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. *Circulation* 2014;130:466–74. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.004876>
718. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Hond ED, Boissel J-P, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07330-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07330-4)
719. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension* 2005;46:221–6. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000165310.84801.e0>
720. Palatini P, Rosei EA, Avolio A, Bilo G, Casiglia E, Ghiadoni L, et al. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1222–36. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001726>
721. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334–57. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026>
722. Yano Y, Chang Kim H, Lee H, Azahar N, Ahmed S, Kitaoka K, et al. Response to isolated diastolic hypertension and risk of cardiovascular disease: controversies in hypertension—con side of the argument. *Hypertension* 2022;79:1579. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.19493>
723. Jacobsen AP, McKitterick M, Daya N, Al Rifai M, McEvoy JW. Isolated diastolic hypertension and risk of cardiovascular disease: controversies in hypertension—con side of the argument. *Hypertension* 2022;79:1571–8. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.18458>
724. Blank SG, Mann SJ, James GD, West JE, Pickering TG. Isolated elevation of diastolic blood pressure. Real or artifactual? *Hypertension* 1995;26:383–9. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.26.3.383>
725. Cho SMJ, Lee H, Koyama S, Zou RS, Schuermans A, Ganesh S, et al. Cumulative diastolic blood pressure burden in normal systolic blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension* 2024;81:273–81. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.22160>
726. Grobman B, Turkson-Ocran RN, Staessen JA, Yu Y-L, Lipsitz LA, Mukkamal KJ, et al. Body position and orthostatic hypotension in hypertensive adults: results from the Syst-Eur trial. *Hypertension* 2023;80:820–7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.20602>

727. Juraschek SP, Taylor AA, Wright JT Jr, Evans GW, Miller ER, Plante TB, et al. Orthostatic hypotension, cardiovascular outcomes, and adverse events: results from SPRINT. *Hypertension* 2020;75:660–7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.14309>
728. Juraschek SP, Daya N, Appel LJ, Miller ER, McEvoy JW, Matsushita K, et al. Orthostatic hypotension and risk of clinical and subclinical cardiovascular disease in middle-aged adults. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008884. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.008884>
729. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, Barzilay J, Basile JN, Bigger JT, et al. Orthostatic hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance. *Hypertension* 2016;68:888–95. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07474>
730. Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, Ishak A, Mita C, Lipsitz LA, et al. Effects of intensive blood pressure treatment on orthostatic hypotension: a systematic review and individual participant-based meta-analysis. *Ann Intern Med* 2021;174:58–68. <https://doi.org/10.7326/m20-4298>
731. Ylitalo A, Airaksinen KE, Sellin L, Huikuri HV. Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999;83:885–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)01067-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)01067-4)
732. Ganjehi L, Massumi A, Razavi M, Wilson JM. Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency. *Tex Heart Inst J* 2012;39:722–3.
733. Shimbo D, Barrett Bowling C, Levitan EB, Deng L, Sim JJ, Huang L, et al. Short-term risk of serious fall injuries in older adults initiating and intensifying treatment with antihypertensive medication. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:222–9. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.115.002524>
734. Krediet CT, van Lieshout JJ, Bogert LW, Immink RV, Kim Y-S, Wieling W, et al. Leg crossing improves orthostatic tolerance in healthy subjects: a placebo-controlled crossover study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1768–72. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00287.2006>
735. Okamoto LE, Diedrich A, Baudenbacher FJ, Harder R, Whitfield JS, Iqbal F, et al. Efficacy of servo-controlled splanchnic venous compression in the treatment of orthostatic hypotension: a randomized comparison with midodrine. *Hypertension* 2016;68:418–26. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07199>
736. Okamoto LE, Celedonio JE, Smith EC, Gamboa A, Shibao CA, Diedrich A, et al. Local passive heat for the treatment of hypertension in autonomic failure. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018979. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.018979>
737. Buyken AE, von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Type 2 diabetes mellitus and risk of coronary heart disease: results of the 10-year follow-up of the PROCAM study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:230–6. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3280142037>
738. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676–85. <https://doi.org/10.1056/nejm199306103282306>
739. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
740. Pylypchuk R, Wells S, Kerr A, Poppe K, Harwood M, Mehta S, et al. Cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes before and after widespread screening: a derivation and validation study. *Lancet* 2021;397:2264–74. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00572-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00572-9)
741. Danaei G, Fahimi S, Lu Y, Zhou B, Hajifathalian K, Di Cesare M, et al. Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: a pooled analysis of 96 population-based studies with 331288 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:624–37. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00129-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00129-1)
742. Wright AK, Suarez-Ortega MF, Read SH, Kontopantelis E, Buchan I, Emsley R, et al. Risk factor control and cardiovascular event risk in people with type 2 diabetes in primary and secondary prevention settings. *Circulation* 2020;142:1925–36. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046783>
743. Adamsson Eryd S, Gudbjörnsdóttir S, Manhem K, Rosengren A, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. *BMJ* 2016;354:i4070. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4070>
744. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i717. <https://doi.org/10.1136/bmj.i717>
745. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–15. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18574>
746. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922–44. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001276>
747. Rahman F, McEvoy JW, Ohkuma T, Marre M, Hamet P, Harrap S, et al. Effects of blood pressure lowering on clinical outcomes according to baseline blood pressure and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2019;73:1291–9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.12414>
748. Agashe S, Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2018;14:251–6. <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-4-251>
749. Beddhu S, Chertow GM, Greene T, Whelton PK, Ambrosius WT, Cheung AK, et al. Effects of intensive systolic blood pressure lowering on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus on standard glycemic control and in those without diabetes mellitus: reconciling results from ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009326. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.009326>
750. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassel BW. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care* 2017;40:1733–8. <https://doi.org/10.2337/dc17-1366>
751. Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, Berger WR, van den Born B-JH, Peters RJ, et al. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: a pooled analysis from two randomized trials. *Diabetes Care* 2018;41:1142–8. <https://doi.org/10.2337/dc17-1722>
752. Shi S, Gouskova N, Najafzadeh M, Wei LJ, Kim DH. Intensive versus standard blood pressure control in type 2 diabetes: a restricted mean survival time analysis of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021;11:e050335. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050335>
753. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047–56. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62459-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62459-4)
754. Ying A, Arima H, Czerichow S, Woodward M, Huxley R, Turnbull F, et al. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015;385:867–74. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61171-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61171-5)
755. Nazerzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J, et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1803–10. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01920-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01920-6)
756. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–23. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)17741-1)
757. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C, et al. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019;96:1048–50. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>
758. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018;392:2052–90. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31694-5)
759. Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, De-Sequera-Ortiz P, Fernández-Giráldez E, García-Maset R, et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrología (Engl Ed)* 2019;39:29–34. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.09.002>
760. Law JP, Pickup L, Pavlovic D, Townend JN, Ferro CJ. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations. *J Hum Hypertens* 2023;37:1–19. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00751-4>
761. Fay KS, Cohen DL. Resistant hypertension in people with CKD: a review. *Am J Kidney Dis* 2021;77:110–21. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.017>
762. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017;389:1238–52. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32064-5)
763. Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, Cass A, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5680. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5680>
764. Aggarwal R, Petrie B, Bala W, Chiu N. Mortality outcomes with intensive blood pressure targets in chronic kidney disease patients. *Hypertension* 2019;73:1275–82. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.12697>
765. Bangalore S, Toklu B, Gianos E, Schwartzbard A, Weintraub H, Ogedegbe G, et al. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT: insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2017;130:707–19.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.004>
766. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013;185:949–57. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121468>
767. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang J-Y, Chen H-Y, Chiu Y-L, et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:792–9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0197>
768. Thompson S, Wiebe N, Padwal RS, Gyenes G, Headley SAE, Radhakrishnan J, et al. The effect of exercise on blood pressure in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2019;14:e0211032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211032>
769. Huang M, Lv A, Wang J, Xu N, Ma G, Zhai Z, et al. Exercise training and outcomes in hemodialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2019;50:240–54. <https://doi.org/10.1159/000502447>
770. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F, et al. ACE inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic

- kidney disease stages 3–5: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Drugs* 2020;80:797–811. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01290-3>
- 771.** Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–52. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006>
- 772.** Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2016;67:728–41. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.011>
- 773.** Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao W-C, Peng Y-S, Hung K-Y, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6008>
- 774.** Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;385:2507–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110730>
- 775.** Beddhu S, Shen J, Cheung AK, Kimmel PL, Chertow GM, Wei G, et al. Implications of early decline in eGFR due to intensive BP control for cardiovascular outcomes in SPRINT. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1523–33. <https://doi.org/10.1681/asn.2018121261>
- 776.** Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
- 777.** Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- 778.** Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
- 779.** Ku E, McCulloch CE, Inker LA, Tighiouart H, Schaefer F, Wühl E, et al. Intensive BP control in patients with CKD and risk for adverse outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2023;34:385–93. <https://doi.org/10.1681/asn.0000000000000072>
- 780.** 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;345:851–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
- 781.** Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
- 782.** The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)11445-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)11445-8)
- 783.** Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987;1:581–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)90231-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)90231-5)
- 784.** Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European working party on high blood pressure in the elderly. *BMJ* 1989;298:1552–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6687.1552>
- 785.** Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226–37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30754-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30754-7)
- 786.** Böhm M, Ferreira JP, Mahfoud F, Duarte K, Pitt B, Zannad F, et al. Myocardial reperfusion reverses the J-curve association of cardiovascular risk and diastolic blood pressure in patients with left ventricular dysfunction and heart failure after myocardial infarction: insights from the EPHEsus trial. *Eur Heart J* 2020;41:1673–83. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa132>
- 787.** McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1713–22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.754>
- 788.** Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874–2071. <https://doi.org/10.1097/hjh.00000000000003480>
- 789.** Carvalho JJ, Baruzzi RG, Howard PF, Poulter N, Alpers M P, Franco L J, et al. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT study. *Hypertension* 1989;14:238–46. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.14.3.238>
- 790.** Birrane JP, Foschi M, Sacco S, McEvoy JW. Another nail in the coffin of causality for the diastolic blood pressure J curve. *Hypertension* 2022;79:794–7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.18997>
- 791.** Mueller NT, Noya-Alarcon O, Contreras M, Appel LJ, Dominguez-Bello MG. Association of age with blood pressure across the lifespan in isolated Yanomami and Yekwana villages. *JAMA Cardiol* 2018;3:1247–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3676>
- 792.** Ilkun OL, Greene T, Cheung AK, Whelton PK, Wei G, Boucher RE, et al. The influence of baseline diastolic blood pressure on the effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1878–84. <https://doi.org/10.2337/dc19-2047>
- 793.** Shihab S, Boucher RE, Abraham N, Wei G, Beddhu S. Influence of baseline diastolic blood pressure on the effects of intensive systolic blood pressure lowering on the risk of stroke. *Hypertension* 2022;79:785–93. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.18172>
- 794.** Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
- 795.** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- 796.** Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, Sudano I, Mahfoud F, Parati G, et al. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:242–50. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa040>
- 797.** Nielsen OW, Sajadieh A, Sabbah M, Greve AM, Olsen MH, Boman K, et al. Assessing optimal blood pressure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis: the simvastatin ezetimibe in aortic stenosis study (SEAS). *Circulation* 2016;134:455–68. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.021213>
- 798.** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627–39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- 799.** Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003;362:777–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7)
- 800.** Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
- 801.** Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Bidel Z, Canoy D, Dehghan A, Byrne KS, et al. Genetic susceptibility, elevated blood pressure, and risk of atrial fibrillation: a Mendelian randomization study. *Genome Med* 2021;13:38. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00849-3>
- 802.** Emdin CA, Anderson SG, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, MacMahon S, Dwyer T, et al. Usual blood pressure, atrial fibrillation and vascular risk: evidence from 4.3 million adults. *Int J Epidemiol* 2017;46:162–72. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw053>
- 803.** Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- 804.** Alber J, Alladi S, Bae HJ, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dement (NY)* 2019;5:107–17. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.001>
- 805.** Georgakis MK, Duering M, Wardlaw JM, Dichgans M. WMH and long-term outcomes in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2019;92:e1298–308. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007142>
- 806.** Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, Melkas S, Nieminen T, Brander A, et al. Global burden of small vessel disease-related brain changes on MRI predicts cognitive and functional decline. *Stroke* 2020;51:170–8. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.026170>
- 807.** Potter T, Lioutas VA, Tano M, Pan A, Meeks J, Woo D, et al. Cognitive impairment after intracerebral hemorrhage: a systematic review of current evidence and knowledge gaps. *Front Neurol* 2021;12:716632. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.716632>
- 808.** Wang F, Hua S, Zhang Y, Zhu J, Liu R, Jiang Z. Association between small vessel disease markers, medial temporal lobe atrophy and cognitive impairment after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30:105460. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105460>
- 809.** Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:639–54. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>
- 810.** Kelly D, Rothwell PM. Disentangling the multiple links between renal dysfunction and cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:88–97. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320526>
- 811.** Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N, Arfaras-Melainis A, Giannakoulas G, Karamitsos TD, et al. Atrial fibrillation is associated with cognitive impairment, all-cause dementia, vascular dementia, and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2021;36:3122–35. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06954-8>
- 812.** Li J, Wu Y, Zhang D, Nie J. Associations between heart failure and risk of dementia: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e18492. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018492>

- 813.** Canavan M, O'Donnell MJ. Hypertension and cognitive impairment: a review of mechanisms and key concepts. *Front Neurol* 2022;13:821135. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.821135>
- 814.** Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, De Marchis GM, Dichgans M, Hagberg G, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J* 2022;7:I-XLI. <https://doi.org/10.1177/23969873221100032>
- 815.** Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364–467. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000375>
- 816.** Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, Nederkoorn PJ, de Haan RJ, Roos YB, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD007858. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007858.pub2>
- 817.** Boncoraglio GB, Del Giovane C, Tramaceri I. Antihypertensive drugs for secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2021;52:1974–82. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031945>
- 818.** Fischer U, Cooney MT, Bull LM, Silver LE, Chalmers J, Anderson CS, et al. Acute poststroke blood pressure relative to pre-morbid levels in intracerebral haemorrhage versus major ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol* 2014;13:374–84. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70031-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70031-6)
- 819.** Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804593>
- 820.** PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06178-5)
- 821.** McGurgan U, Kelly PJ, Turan TN, Rothwell PM. Long-term secondary prevention: management of blood pressure after a transient ischaemic attack or stroke. *Stroke* 2022;53:1085–103. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.035851>
- 822.** Rudd AG, Bowen A, Young GR, James MA. The latest national clinical guideline for stroke. *Clin Med (Lond)* 2017;17:154–5. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-2-154>
- 823.** 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;24:1201–8. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86>
- 824.** Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:1309–18. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2167>
- 825.** Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R, Pratt N, et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet* 2019;394:1816–26. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32317-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32317-7)
- 826.** Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung S-H, Chuang S-Y, Cheng H-M, et al. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke: traditional and Bayesian network meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3302. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003302>
- 827.** Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, Ankolkar S, Krishnan K, Ballard C, et al. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) randomised controlled trial. *PLoS One* 2017;12:e0164608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164608>
- 828.** Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, et al. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke—Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ* 2016;352:i708. <https://doi.org/10.1136/bmj.i708>
- 829.** Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent ischemic stroke—a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30:105935. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935>
- 830.** Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413–46. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6)
- 831.** Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou X-H, Dong Q, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension* 2020;76:217–25. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14993>
- 832.** Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3119–25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy288>
- 833.** Alperovitch A, Blachier M, Soumaré A, Ritchie K, Dartigues JF, Richard-Harston S, et al. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City study. *Alzheimers Dement* 2014;10:S330–337. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1777>
- 834.** McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg S, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology* 2017;89:2447–54. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004741>
- 835.** Skoog I, Nilsson L, Persson G, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90608-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90608-x)
- 836.** Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia aging study. *JAMA* 1995;274:1846–51. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530230032026>
- 837.** Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017;74:1246–54. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1658>
- 838.** Levine DA, Springer MV, Brodtmann A. Blood pressure and vascular cognitive impairment. *Stroke* 2022;53:1104–13. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.036140>
- 839.** Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B, Lonn EM, Sharma M, Dagenais G, et al. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition: results from the HOPE-3 study. *Neurology* 2019;92:e1435–46. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007174>
- 840.** Applegate WB, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med* 1994;154:2154–60. <https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420190047006>
- 841.** Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:553–61. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442>
- 842.** Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683–9. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70143-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70143-1)
- 843.** Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–86. <https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00011>
- 844.** White WB, Wakefield DB, Moscufo N, Guttmann CRG, Kaplan RF, Bohannon RW, et al. Effects of intensive versus standard ambulatory blood pressure control on cerebrovascular outcomes in older people (INFINITY). *Circulation* 2019;140:1626–35. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.041603>
- 845.** Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069–75. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.9.1069>
- 846.** Peters R, Yasar S, Anderson CS, Andrews S, Antikainen R, Arima H, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: a meta-analysis. *Neurology* 2020;94:e267–81. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008732>
- 847.** Yang W, Luo H, Ma Y, Si S, Zhao H. Effects of antihypertensive drugs on cognitive function in elderly patients with hypertension: a review. *Aging Dis* 2021;12:841–51. <https://doi.org/10.14336/ad.2020.1111>
- 848.** Iseli R, Nguyen VTV, Sharmin S, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB, et al. Orthostatic hypotension and cognition in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2019;120:40–9. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.02.017>
- 849.** Ernst ME, Ryan J, Chowdhury EK, Margolis KL, Beilin LJ, Reid CM, et al. Long-term blood pressure variability and risk of cognitive decline and dementia among older adults. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019613. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.019613>
- 850.** Nakamura K, Stefanescu Schmidt A. Treatment of hypertension in coarctation of the aorta. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;18:40. <https://doi.org/10.1007/s11936-016-0462-x>
- 851.** Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. *Heart* 2017;103:1148–55. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311173>
- 852.** Panzer J, Bové T, Vandekerckhove K, De Wolf D. Hypertension after coarctation repair—a systematic review. *Transl Pediatr* 2022;11:270–9. <https://doi.org/10.21037/tp-21-418>
- 853.** Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers P H, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94:1634–8. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.132092>
- 854.** Wang J, Deng W, Lv Q, Li Y, Liu T, Xie M, et al. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *Front Physiol* 2021;12:615175. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.615175>
- 855.** Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM, Eleftheriades JA, et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unrelated bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1338–44. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.10.074>
- 856.** Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2013;128:1281–3. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.005275>

- 857.** Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873–926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
- 858.** Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335–41. <https://doi.org/10.1056/nejm199405123301902>
- 859.** Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013;34:3491–500. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh334>
- 860.** Pitcher A, Spata E, Emberson J, Davies K, Halls H, Holland L, et al. Angiotensin receptor blockers and β blockers in Marfan syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2022;400:822–31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01534-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01534-3)
- 861.** Mazzolai L, Rodriguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, et al. 2024 ESC Guidelines for the management peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>
- 862.** Rechel B, Mladovsky P, Ingleby D, Mackenbach JP, McKee M. Migration and health in an increasingly diverse Europe. *Lancet* 2013;381:1235–45. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)62086-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)62086-8)
- 863.** Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0147601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147601>
- 864.** Whelton PK, Einhorn PT, Muntner P, Appel LJ, Cushman WC, Diez Roux AV, et al. Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans. *Hypertension* 2016;68:1066–72. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07905>
- 865.** Kaufman JS, Cooper RS, McGee DL. Socioeconomic status and health in blacks and whites: the problem of residual confounding and the resiliency of race. *Epidemiology* 1997;8:621–8.
- 866.** Agyemang C, van Oeffelen AA, Norredam M, Kappelle LJ, Klijn CJM, Bots ML, et al. Socioeconomic inequalities in stroke incidence among migrant groups: analysis of nationwide data. *Stroke* 2014;45:2397–403. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.005505>
- 867.** Mehanna M, Gong Y, McDonough CW, Beitelshes AL, Gums JG, Chapman AB, et al. Blood pressure response to metoprolol and chlorthalidone in European and African Americans with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19:1301–8. <https://doi.org/10.1111/jch.13094>
- 868.** Faconti L, McNally RJ, Farukh B, Adeyemi O, Cruickshank JK, Wilkinson IB, et al. Differences in hypertension phenotypes between Africans and Europeans: role of environment. *J Hypertens* 2020;38:1278–85. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002403>
- 869.** Schutte AE, Kruger R, Gafane-Mateman LF, Breet Y, Strauss-Kruger M, Cruickshank JK, et al. Ethnicity and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:1044–54. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.313133>
- 870.** Erlinger TP, Vollmer WM, Svetkey LP, Appel LJ. The potential impact of nonpharmacologic population-wide blood pressure reduction on coronary heart disease events: pronounced benefits in African-Americans and hypertensives. *Prev Med* 2003;37:327–33. [https://doi.org/10.1016/s0091-7435\(03\)00140-3](https://doi.org/10.1016/s0091-7435(03)00140-3)
- 871.** The ALLHAT Officers Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
- 872.** Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595–608. <https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1595>
- 873.** Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;168:207–17. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.66>
- 874.** Ojji DB, Mayosi B, Francis V, Badri M, Cornelius V, Smythe W, et al. Comparison of dual therapies for lowering blood pressure in Black Africans. *N Engl J Med* 2019;380:2429–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901113>
- 875.** van der Linden EL, Couwenhoven BN, Beune E, Daams JG, van den Born B-JH, Agyemang C. Hypertension awareness, treatment and control among ethnic minority populations in Europe: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2021;39:202–13. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002651>
- 876.** Agyemang C, Nyaaba G, Beune E, Meeks K, Owusu-Dabo E, Addo J, et al. Variations in hypertension awareness, treatment, and control among Ghanaian migrants living in Amsterdam, Berlin, London, and nonmigrant Ghanaians living in rural and urban Ghana—the RODAM study. *J Hypertens* 2018;36:169–77. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001520>
- 877.** van Laer SD, Snijder MB, Agyemang C, Peters RJ, van den Born BH. Ethnic differences in hypertension prevalence and contributing determinants – the HELIUS study. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1914–22. <https://doi.org/10.1177/2047487318803241>
- 878.** Costello HM, Gumz ML. Circadian rhythm, clock genes, and hypertension: recent advances in hypertension. *Hypertension* 2021;78:1185–96. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.14519>
- 879.** O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)92867-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92867-x)
- 880.** Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMra060433>
- 881.** Abdalla M, Goldsmith J, Muntner P, Diaz KM, Reynolds K, Schwartz JE, et al. Is isolated nocturnal hypertension a reproducible phenotype? *Am J Hypertens* 2016;29:33–8. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv058>
- 882.** Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Quarti-Trevano F, Cuspidi C, Grassi G. Short- and long-term reproducibility of nighttime blood pressure phenotypes and nocturnal blood pressure reduction. *Hypertension* 2021;77:1745–55. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.16827>
- 883.** Nolde JM, Kiuchi MG, Lugo-Gavidia LM, Ho JK, Chan J, Matthews VB, et al. Nocturnal hypertension: a common phenotype in a tertiary clinical setting associated with increased arterial stiffness and central blood pressure. *J Hypertens* 2021;39:250–8. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002620>
- 884.** Thomas SJ, Booth JN III, Jaeger BC, Hubbard D, Sakhuja S, Abdalla M, et al. Association of sleep characteristics with nocturnal hypertension and nondipping blood pressure in the CARDIA study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015062. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.015062>
- 885.** Kario K, Hoshida S, Haimoto H, Yamagawa K, Uchiba K, Nagasaka S, et al. Sleep blood pressure self-measured at home as a novel determinant of organ damage: Japan morning surge home blood pressure (J-HOP) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:340–8. <https://doi.org/10.1111/jch.12500>
- 886.** de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM, et al. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens* 2014;27:680–7. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpt175>
- 887.** Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Östgren CJ, Nystrom FH, et al. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1258–64. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1369-9>
- 888.** Muntner P, Lewis CE, Diaz KM, Carson AP, Kim Y, Calhoun D, et al. Racial differences in abnormal ambulatory blood pressure monitoring measures: results from the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am J Hypertens* 2015;28:640–8. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu193>
- 889.** Thomas SJ, Booth JN III, Bromfield SG, Seals SR, Spruill TM, Ogedegbe G, et al. Clinic and ambulatory blood pressure in a population-based sample of African Americans: the Jackson heart study. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:204–212. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.02.001>
- 890.** Husain A, Lin FC, Tuttle LA, Olsson E, Viera AJ. The reproducibility of racial differences in ambulatory blood pressure phenotypes and measurements. *Am J Hypertens* 2017;30:961–7. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx079>
- 891.** Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension* 2013;61:278–83. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.00217>
- 892.** Hoshida S, Kario K, de la Sierra A, Bilo G, Schillaci G, Banegas JR, et al. Ethnic differences in the degree of morning blood pressure surge and in its determinants between Japanese and European hypertensive subjects: data from the ARTEMIS study. *Hypertension* 2015;66:750–6. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05958>
- 893.** Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Gorostidi M, Segura J, Martell N, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J* 2014;35:3304–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu016>
- 894.** Huang JF, Zhang DY, Sheng CS, An D-W, Li M, Cheng Y-B, et al. Isolated nocturnal hypertension in relation to host and environmental factors and clock genes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022;24:1255–62. <https://doi.org/10.1111/jch.14532>
- 895.** Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, et al. Nocturia and increase in nocturnal blood pressure: the Nagahama study. *J Hypertens* 2018;36:2185–92. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001802>
- 896.** Seif F, Patel SR, Walia HK, Rueschman M, Bhatt DL, Blumenthal RS, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens* 2014;32:267–75. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000011>
- 897.** Kimura G, Dohi Y, Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events. *Hypertens Res* 2010;33:515–20. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.47>
- 898.** Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:642–52. <https://doi.org/10.2215/cjn.08530815>
- 899.** Kanno A, Metoki H, Kikuya M, Terawaki H, Hara A, Hashimoto T, et al. Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. *Hypertens Res* 2010;33:1192–8. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.139>
- 900.** Kushihiro T, Kario K, Saito I, Teramukai S, Sato Y, Okuda Y, et al. Increased cardiovascular risk of treated white coat and masked hypertension in patients with diabetes and chronic kidney disease: the HONEST study. *Hypertens Res* 2017;40:87–95. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.87>

901. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797–805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013410>
902. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, De Giorgi A, Grassi G, et al. Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: an updated review. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19:713–21. <https://doi.org/10.1111/jch.13023>
903. Wu Q, Hong M, Xu J, Tang X, Zhu L, Gao P, et al. Diurnal blood pressure pattern and cardiac damage in hypertensive patients with primary aldosteronism. *Endocrine* 2021;72:835–43. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02606-3>
904. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP study. *Circulation* 2020;142:1810–20. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049730>
905. Kario K, Hoshida S, Nagai M, Okawara Y, Kanegae H. Sleep and cardiovascular outcomes in relation to nocturnal hypertension: the J-HOP nocturnal blood pressure study. *Hypertens Res* 2021;44:1589–96. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00709-y>
906. Wang Q, Wang Y, Wang J, Zhang L, Zhao MH. Nocturnal systolic hypertension and adverse prognosis in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:356–64. <https://doi.org/10.2215/cjn.14420920>
907. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3–10. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.133900>
908. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282:539–46. <https://doi.org/10.1001/jama.282.6.539>
909. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793–801. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.24.6.793>
910. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183–9. <https://doi.org/10.1097/00004872-200211000-00017>
911. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens* 2008;26:1636–41. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283018333>
912. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, Kikuya M, Richart T, Boggia J, et al. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. *Blood Press Monit* 2008;13:352–65. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e3283283108f93>
913. Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:177–89. <https://doi.org/10.1081/ceh-120028556>
914. Tan X, Sundström J, Lind L, Franzon K, Kilander L, Benedict C, et al. Reverse dipping of systolic blood pressure is associated with increased dementia risk in older men: a longitudinal study over 24 years. *Hypertension* 2021;77:1383–90. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.16711>
915. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014;28:463–8. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.140>
916. Denker MG, Haddad DB, Townsend RR, Cohen DL. Blood pressure control 1 year after referral to a hypertension specialist. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:624–9. <https://doi.org/10.1111/jch.12146>
917. Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Effects of lifestyle modification on patients with resistant hypertension: results of the TRIUMPH randomized clinical trial. *Circulation* 2021;144:1212–26. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055329>
918. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu C-H, Lien Y-C, Wang Y-C, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;85:703–9. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.336>
919. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39:982–8. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000016176.16042.2f>
920. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168:1159–64. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.11.1159>
921. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041–6. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.05021>
922. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012;59:1104–9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.190637>
923. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21694. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021694>
924. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2017;233:113–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.158>
925. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tsioufis C. Effect of mineralocorticoid antagonists on blood pressure lowering: overview and meta-analysis of randomized controlled trials in hypertension. *J Hypertens* 2018;36:987–94. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001671>
926. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens* 2013;31:2094–102. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283638b1a>
927. Desai R, Park H, Brown JD, Mohandas R, Pepine CJ, Smith SM. Comparative safety and effectiveness of aldosterone antagonists versus beta-blockers as fourth agents in patients with apparent resistant hypertension. *Hypertension* 2022;79:2305–15. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.19280>
928. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004;351:543–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040135>
929. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1540–50. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32135-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32135-x)
930. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, Soloviev DV, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:100–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1537>
931. Rossi GP, Maiolino G, Seccia TM. Adrenal venous sampling: where do we stand? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48:843–58. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.012>
932. Wu X, Senanayake R, Goodchild E, Bashari WA, Salisbury J, Cabrera CP, et al. [(11)C] metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling for diagnosing surgically curable primary aldosteronism: a prospective, within-patient trial. *Nat Med* 2023;29:190–202. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02114-5>
933. Lenzini L, Prisco S, Caroccia B, Rossi GP. Saga of familial hyperaldosteronism: yet a new channel. *Hypertension* 2018;71:1010–4. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11150>
934. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, Young WF, Williams GH, Williams B, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011;29:980–90. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283455ca5>
935. Shagja T, Sanga V, Rossi GP. Skin hyperpigmentation due to post-surgical adrenal insufficiency regressed with the dexamethasone treatment. *J Clin Med* 2022;11:5379. <https://doi.org/10.3390/jcm11185379>
936. Sanga V, Lenzini L, Seccia TM, Rossi GP. Familial hyperaldosteronism type 1 and pregnancy: successful treatment with low dose dexamethasone. *Blood Press* 2021;30:133–7. <https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1863771>
937. Persu A, Touzé E, Mousseaux E, Barral X, Joffe F, Plouin P-F. Diagnosis and management of fibromuscular dysplasia: an expert consensus. *Eur J Clin Invest* 2012;42:338–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02577.x>
938. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905368>
939. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310753>
940. Bailey SR, Beckman JA, Dao TD, Misra S, Sobieszczak PS, White CJ, et al. ACC/AHA/SCAI/SIR/SVM 2018 appropriate use criteria for peripheral artery intervention: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:214–37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.002>
941. Triquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010;56:525–32. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.110.152918>
942. Sanga V, Bertoli E, Crimi F, Barbiero G, Battistel M, Teresa Seccia M, et al. Picking syndrome: an overlooked renovascular cause of recurrent heart failure. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e030474. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.030474>
943. Bhalla V, Textor SC, Beckman JA, Casanegra AI, Cooper CJ, Kim ESH, et al. Revascularization for renovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79:e128–43. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000217>
944. Bravo E, Fouad-Tarazi F, Rossi G, Imamura M, Lin WW, Madkour MA, et al. A reevaluation of the hemodynamics of pheochromocytoma. *Hypertension* 1990;15:1128–131. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.15.2.suppl.128>
945. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA, Dent S, van Dorst DCH, Herrmann SM, et al. Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2023;80:e46–57. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000224>
946. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Berger-Klein J, et al. ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for

- Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- 947.** Boulestreau R, van den Born BH, Lip GYH, Gupta A. Malignant hypertension: current perspectives and challenges. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023397. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.023397>
- 948.** Ma L, Hu X, Song L, Chen X, Ouyang M, Billot L, et al. The third intensive care bundle with blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2023;402:27–40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00806-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00806-1)
- 949.** Moullaali TJ, Wang X, Sandset EC, Woodhouse LJ, Law ZK, Arima H, et al. Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:6–13. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327195>
- 950.** Wang X, Di Tanna GL, Moullaali TJ, Martin R' H, Shipes VB, Robinson TG, et al. J-shape relation of blood pressure reduction and outcome in acute intracerebral hemorrhage: a pooled analysis of INTERACT2 and ATACH-II individual participant data. *Int J Stroke* 2022;17:1129–36. <https://doi.org/10.1177/17474930211064076>
- 951.** Qureshi AI, Huang W, Lobanova I, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, et al. Outcomes of intensive systolic blood pressure reduction in patients with intracerebral hemorrhage and excessively high initial systolic blood pressure: post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77:1355–65. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3075>
- 952.** Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD000039. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000039.pub3>
- 953.** Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6:1–XLII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
- 954.** LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, Lingsma HF, Zhang G, van den Wijngaard IR, et al. 2B, 2C, or 3: what should be the angiographic target for endovascular treatment in ischemic stroke? *Stroke* 2020;51:1790–6. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.028891>
- 955.** Mistry EA, Hart KW, Davis LT, Gao Y, Prestigiacomo CJ, Mittal S, et al. Blood pressure management after endovascular therapy for acute ischemic stroke: the BEST-II randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:821–31. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14330>
- 956.** Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu Y-L, Lee J-E, Rao NM, et al. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke* 2015;46:1883–9. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.009552>
- 957.** Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:877–88. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30038-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30038-8)
- 958.** Mazighi M, Richard S, Lapergue B, Sibon I, Gory B, Berge J, et al. Safety and efficacy of intensive blood pressure lowering after successful endovascular therapy in acute ischaemic stroke (BP-TARGET): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2021;20:265–74. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30483-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30483-x)
- 959.** Yang P, Song L, Zhang Y, Zhang X, Chen X, Li Y, et al. Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial. *Lancet* 2022;400:1585–96. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01882-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01882-7)
- 960.** Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gasecki D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J* 2021;6:XLVIII–LXXXIX. <https://doi.org/10.1177/23969873211012133>
- 961.** Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214609>
- 962.** Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;375:1033–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603460>
- 963.** Moullaali TJ, Wang X, Woodhouse LJ, Law ZK, Delcourt C, Sprigg N, et al. Lowering blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: protocol for a systematic review and meta-analysis using individual patient data from randomised controlled trials participating in the blood pressure in acute stroke collaboration (BASC). *BMJ Open* 2019;9:e030121. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030121>
- 964.** American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol* 2020;135:e237–60. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003891>
- 965.** Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, Baird SM, Magee LA, et al. Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79:e21–41. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000208>
- 966.** Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med* 2022;386:1817–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2109523>
- 967.** Altman D, Carroll G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877–90. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08778-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08778-0)
- 968.** Poon LC, Magee LA, Verloren S, Shennan A, von Dadelszen P, Sheiner E, et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: compiled by the pregnancy and non-communicable diseases committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics). *Int J Gynaecol Obstet* 2021;154 Suppl 1:3–31. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13763>
- 969.** Muhammad S, Usman H, Dawha YM, Yahya A, Yekeen A, Bako B. Comparison of intravenous labetalol and hydralazine for severe hypertension in pregnancy in Northeastern Nigeria: a randomized controlled trial. *Pregnancy Hypertens* 2022;29:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.05.001>
- 970.** Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955–60. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7421.955>
- 971.** Wu HZ, Cheng Y, Yu D, Li J-B, Jiang Y-F, Zhu Z-N. Different dosage regimens of nifedipine, labetalol, and hydralazine for the treatment of severe hypertension during pregnancy: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Pregnancy* 2022;41:126–38. <https://doi.org/10.1080/10641955.2022.2056196>
- 972.** Halvorsen S, Mehilli J, Casse S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;43:3826–924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
- 973.** Lizano-Diez I, Poteet S, Burniol-Garcia A, Cerezales M. The burden of perioperative hypertension/hypotension: a systematic review. *PLoS One* 2022;17:e0263737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263737>
- 974.** Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1346–57. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14172>
- 975.** Sanders RD, Hughes F, Shaw A, Thompson A, Bader A, Hoeft A, et al. Perioperative quality initiative consensus statement on preoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth* 2019;122:552–62. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.018>
- 976.** Messina A, Robba C, Calabrò L, Zambelli D, Iannuzzi F, Molinari E, et al. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: a 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery. *Crit Care* 2021;25:43. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03464-1>
- 977.** Meng L, Yu W, Wang T, Zhang L, Heerd PM, Gelb AW. Blood pressure targets in perioperative care. *Hypertension* 2018;72:806–17. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11688>
- 978.** Wanner PM, Wulff DU, Djurdjevic M, Korte W, Schnider TW, Filipovic M. Targeting higher intraoperative blood pressures does not reduce adverse cardiovascular events following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1753–64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.048>
- 979.** Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD013438. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013438>
- 980.** McGory ML, Maggard MA, Ko CY. A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery* 2005;138:171–9. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.03.022>
- 981.** Kertai MD, Cooter M, Pollard RJ, Buhrman W, Aronson S, Mathew JP, et al. Is compliance with surgical care improvement project cardiac (SCIP-Card-2) measures for perioperative β -blockers associated with reduced incidence of mortality and cardiovascular-related critical quality indicators after noncardiac surgery? *Anesth Analg* 2018;126:1829–38. <https://doi.org/10.1213/ane.00000000000002577>
- 982.** Roshanov PS, Rochwerf B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté EP, et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN prospective cohort. *Anesthesiology* 2017;126:16–27. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000001404>
- 983.** Shiffermiller JF, Monson BJ, Vokoun CW, Beachy MW, Smith MP, Sullivan JN, et al. Prospective randomized evaluation of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibition (PREOP-ACEI). *J Hosp Med* 2018;13:661–7. <https://doi.org/10.12788/jhm.3036>
- 984.** Hollmann C, Fernandes NL, Biccari BM. A systematic review of outcomes associated with withholding or continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers before noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2018;127:678–87. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002837>
- 985.** Ackland GL, Patel A, Abbott TEF, Begum S, Dias P, Crane DR, et al. Discontinuation vs. continuation of renin-angiotensin system inhibition before non-cardiac surgery: the SPACE trial. *Eur Heart J* 2024;45:1146–55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad716>
- 986.** McEvoy MD, Gupta R, Koepke EJ, Feldheiser A, Michard F, Levett D, et al. Perioperative quality initiative consensus statement on postoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth* 2019;122:575–86. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.019>
- 987.** Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, et al. Per-

- son-centered care—ready for prime time. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011;10:248–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2011.06.008>
- 988.** Krist AH, Tong ST, Aycock RA, Longo DR. Engaging patients in decision-making and behavior change to promote prevention. *Stud Health Technol Inform* 2017;240:284–302. <https://doi.org/10.3233/ISU-170826>
- 989.** Johnson RA, Huntley A, Hughes RA, Hughes RA, Cramer H, Turner KM, et al. Interventions to support shared decision making for hypertension: a systematic review of controlled studies. *Health Expect* 2018;21:1191–207. <https://doi.org/10.1111/hex.12826>
- 990.** Johnson RL, Roter D, Powe NR, Cooper LA. Patient race/ethnicity and quality of patient–physician communication during medical visits. *Am J Public Health* 2004;94:2084–90. <https://doi.org/10.2105/ajph.94.12.2084>
- 991.** Williams MV, Davis T, Parker RM, Weiss BD. The role of health literacy in patient–physician communication. *Fam Med* 2002;34:383–9.
- 992.** Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD006887. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006887.pub4>
- 993.** Ma C, Zhou Y, Zhou W, Huang C. Evaluation of the effect of motivational interviewing counselling on hypertension care. *Patient Educ Couns* 2014;95:231–7. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2014.01.011>
- 994.** Huang X, Xu N, Wang Y, Sun Y, Guo A. The effects of motivational interviewing on hypertension management: a systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2023;112:107760. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2023.107760>
- 995.** Glaser E, Richard C, Lussier MT. The impact of a patient web communication intervention on reaching treatment suggested guidelines for chronic diseases: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2017;100:2062–70. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.05.022>
- 996.** Richard AA, Shea K. Delineation of self-care and associated concepts. *J Nurs Scholarsh* 2011;43:255–64. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2011.01404.x>
- 997.** Wilkinson A, Whitehead L. Evolution of the concept of self-care and implications for nurses: a literature review. *Int J Nurs Stud* 2009;46:1143–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2008.12.011>
- 998.** Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. *JAMA* 2002;288:2469–75. <https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2469>
- 999.** Barlow J, Wright C, Sheasby J, Turner A, Hainsworth J. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ Couns* 2002;48:177–87. [https://doi.org/10.1016/s0738-3991\(02\)00032-0](https://doi.org/10.1016/s0738-3991(02)00032-0)
- 1000.** Hallberg I, Ranerup A, Kjellgren K. Supporting the self-management of hypertension: patients' experiences of using a mobile phone-based system. *J Hum Hypertens* 2016;30:141–6. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.37>
- 1001.** Almeida GO, Aidar FJ, Matos DG, Almeida-Neto PF, Melo EV, Barreto Filho JAS, et al. Non-targeted self-measurement of blood pressure: association with self-medication, unscheduled emergency visits and anxiety. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:75. <https://doi.org/10.3390/medicina57010075>
- 1002.** Greaves F, Joshi I, Campbell M, Roberts S, Patel N, Powell J, et al. What is an appropriate level of evidence for a digital health intervention? *Lancet* 2019;392:2665–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)33129-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)33129-5)
- 1003.** Morton K, Dennison L, May C, Murray E, Little P, McManus RJ, et al. Using digital interventions for self-management of chronic physical health conditions: a meta-ethnography review of published studies. *Patient Educ Couns* 2017;100:616–35. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.10.019>
- 1004.** McKinstry B, Hanley J, Wild S, Pagliari C, Paterson M, Lewis S, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f3030. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3030>
- 1005.** Persell SD, Peprah YA, Lipiszko D, Lee JY, Li JJ, Ciolino JD, et al. Effect of home blood pressure monitoring via a smartphone hypertension coaching application or tracking application on adults with uncontrolled hypertension: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e200255. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.0255>
- 1006.** Andersson U, Nilsson PM, Kjellgren K, Hoffmann M, Wennersten A, Midlöv P, et al. PERson-centredness in Hypertension management using Information Technology: a randomized controlled trial in primary care. *J Hypertens* 2023;41:246–53. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003322>
- 1007.** Bergland OU, Halvorsen LV, Sørås CL, Hjørnholm U, Kjær VN, Rognstad S, et al. Detection of nonadherence to antihypertensive treatment by measurements of serum drug concentrations. *Hypertension* 2021;78:617–28. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.17514>
- 1008.** Durand H, Hayes P, Morrissey EC, Newell J, Casey M, Murphy AW, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017;35:2346–57. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001502>
- 1009.** Kronish IM, Thorpe CT, Voils CI. Measuring the multiple domains of medication nonadherence: findings from a Delphi survey of adherence experts. *Transl Behav Med* 2021;11:104–13. <https://doi.org/10.1093/tbm/ibz133>
- 1010.** DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol* 2004;23:207–18. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.23.2.207>
- 1011.** Houle SK, Chatterley T, Tsuyuki RT. Multidisciplinary approaches to the management of high blood pressure. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:344–53. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000071>
- 1012.** Woodham NS, Taneepanichskul S, Somrongthong R, Kitsanapun A, Sompakdee B. Effectiveness of a multidisciplinary approach intervention to improve blood pressure control among elderly hypertensive patients in rural Thailand: a quasi-experimental study. *J Multidiscip Healthc* 2020;13:571–80. <https://doi.org/10.2147/jmdh.S254286>
- 1013.** Mattei da Silva ÂT, de Fátima Mantovani M, Castanho Moreira R, Perez Arthur J, Molina de Souza R. Nursing case management for people with hypertension in primary health care: a randomized controlled trial. *Res Nurs Health* 2020;43:68–78. <https://doi.org/10.1002/nur.21994>
- 1014.** He J, Ouyang N, Guo X, Sun G, Li Z, Mu J, et al. Effectiveness of a non-physician community health-care provider-led intensive blood pressure intervention versus usual care on cardiovascular disease (CRHCP): an open-label, blinded-endpoint, cluster-randomised trial. *Lancet* 2023;401:928–38. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02603-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02603-4)
- 1015.** Creegan D, McEvoy JW. Selected highlights in the updated treatment of hypertension. *Trends Cardiovasc Med* <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2023.11.001>
- 1016.** Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA* 2013;310:699–705. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.108769>
- 1017.** Hänsel M, Steigmiller K, Luft AR, Gebhard C, Held U, Wegener S, et al. Neurovascular disease in Switzerland: 10-year trends show non-traditional risk factors on the rise and higher exposure in women. *Eur J Neurol* 2022;29:2851–60. <https://doi.org/10.1111/ene.15434>
- 1018.** de Ruiter SC, Schmidt AF, Grobbee DE, den Ruijter HM, Peters SAE. Sex-specific Mendelian randomisation to assess the causality of sex differences in the effects of risk factors and treatment: spotlight on hypertension. *J Hum Hypertens* 2023;37:602–8. <https://doi.org/10.1038/s41371-023-00821-1>
- 1019.** Chapman N, Ching SM, Konradi AO, Nuyt AM, Khan T, Twumasi-Ankrah B, et al. Arterial hypertension in women: state of the art and knowledge gaps. *Hypertension* 2023;80:1140–9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.20448>
- 1020.** Tamargo J, Caballero R, Mosquera ED. Sex and gender differences in the treatment of arterial hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023;16:329–47. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2189585>
- 1021.** Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet* 2016;388:2665–712. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31134-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31134-5)