

Traitement de l'hypertension : L'importance d'atteindre et de maintenir la tension artérielle ciblée

par George Honos, M.D., FRCPC, FACC



George Honos, M.D., FRCPC, FACC
Professeur agrégé de médecine,
Université de Montréal
Chef, cardiologie,
Centre hospitalier de
l'Université de Montréal (CHUM)
Montréal, Québec

On connaît bien l'hypertension en tant que facteur de risque d'une foule de complications microvasculaires (p. ex., néphropathie) et macrovasculaires (p. ex., accident vasculaire cérébral [AVC], infarctus du myocarde [IM])¹. On dispose de nombreuses preuves concluantes selon lesquelles l'abaissement de la tension artérielle (TA) est associé à une atténuation de ces risques. À partir de ces données, les auteurs des lignes directrices de pratique clinique ont fixé les objectifs thérapeutiques pour la TA systolique et diastolique. Au Canada, selon les statistiques, la mise en œuvre du Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH), créé en 1999, a significativement amélioré le diagnostic et la prise en charge de l'hypertension au pays^{2,3}.

Même s'ils réussissent désormais à traiter et à corriger l'hypertension chez une proportion sans cesse croissante de leurs patients hypertendus, les médecins ne doivent pas toutefois se reposer sur leurs lauriers; ils doivent tendre à faire encore mieux. Tout en visant un traitement et une maîtrise à 100 % chez toutes les personnes atteintes d'hypertension au Canada, des améliorations s'imposent sur d'autres fronts. Tout d'abord, il faut faire en sorte de maîtriser la TA de manière optimale tout au long de la journée (c.-à-d., maîtrise de la TA sur 24 heures). Deuxièmement, il faut s'assurer que chez les patients qui atteignent les objectifs visés, on maintienne ces chiffres tensionnels qui sont associés à un risque moindre. On gardera donc ces principes à l'esprit au moment de choisir le traitement antihypertenseur. En conclusion, cette synthèse se propose d'analyser une classe d'antihypertenseurs, les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (BRA), et d'illustrer par le fait même, les différences potentielles entre les classes et les agents qui les composent.

Pour débiter, toutefois, l'article passe brièvement en revue certains des risques associés à une TA non maîtrisée et résume les preuves clés selon lesquelles la maîtrise de la TA entraîne bel et bien des réductions de risque majeures.

Les risques associés à une TA non maîtrisée

L'Organisation mondiale de la santé a établi que l'hypertension est le principal facteur contributif de la mortalité à l'échelle mondiale⁴. De nombreuses études ont montré que les risques d'accidents vasculaires majeurs (p. ex., AVC, mortalité à la suite de maladie cardiaque ischémique) sont nettement plus élevés chez les patients hypertendus. Une méta-analyse publiée en 2002 a évalué les données sur un million d'adultes indemnes d'antécédents de maladie vasculaire au départ, répartis entre 61 études d'observation prospectives sur la TA et la mortalité (12,7 millions d'années-personnes à risque)⁵. Les investigateurs ont démontré l'existence d'un lien linéaire entre une TA plus élevée et un risque plus grand de mortalité à la suite d'AVC ou de maladie cardiaque ischémique (Figures 1A et 1B). Les graphiques montrent le lien entre la TA systolique et la mortalité et, bien

Figure 1

Association entre TA systolique et mortalité par AVC (A) et maladie cardiaque ischémique (MCI) (B), selon l'âge⁵

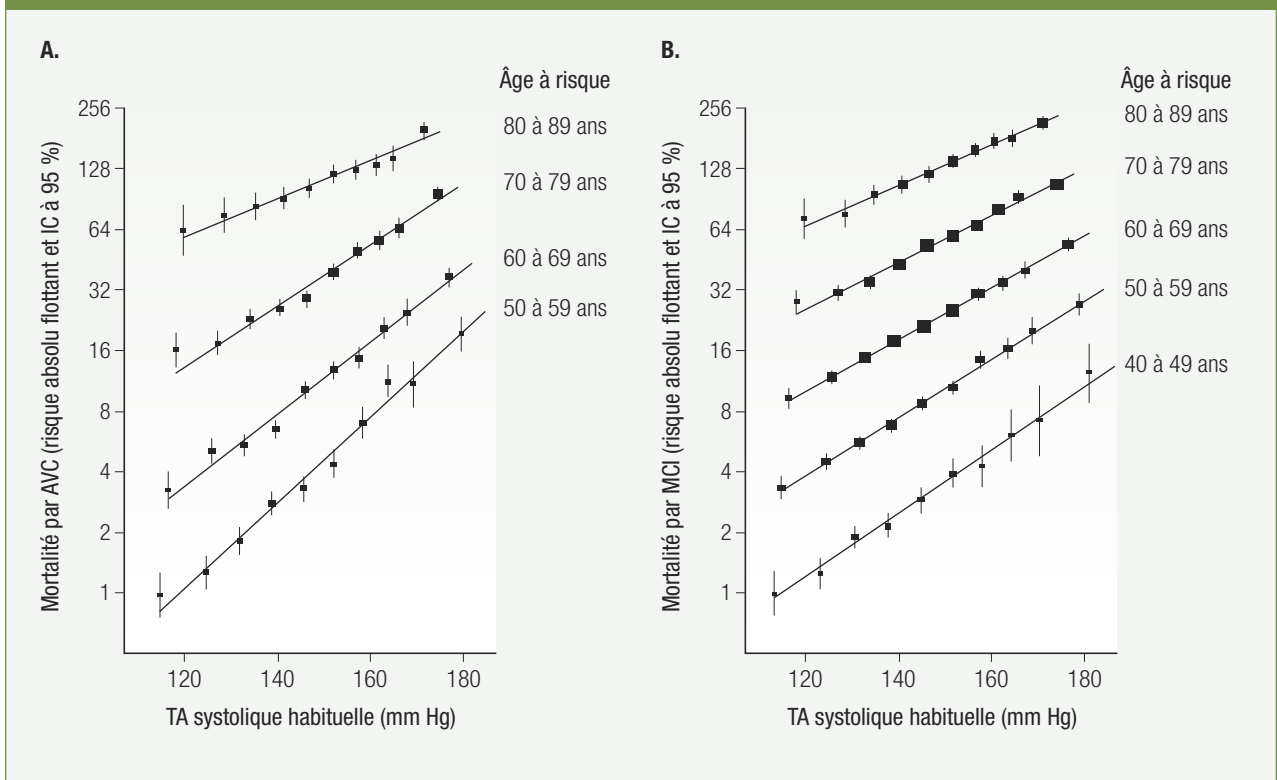
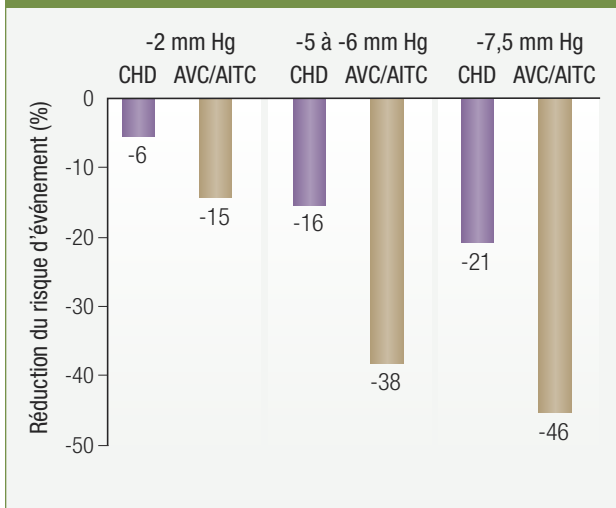


Figure 2

Effet de l'abaissement de la TA diastolique sur les événements CV⁹



qu'il ne soit pas illustré, le même lien significatif a également été démontré avec la TA diastolique.

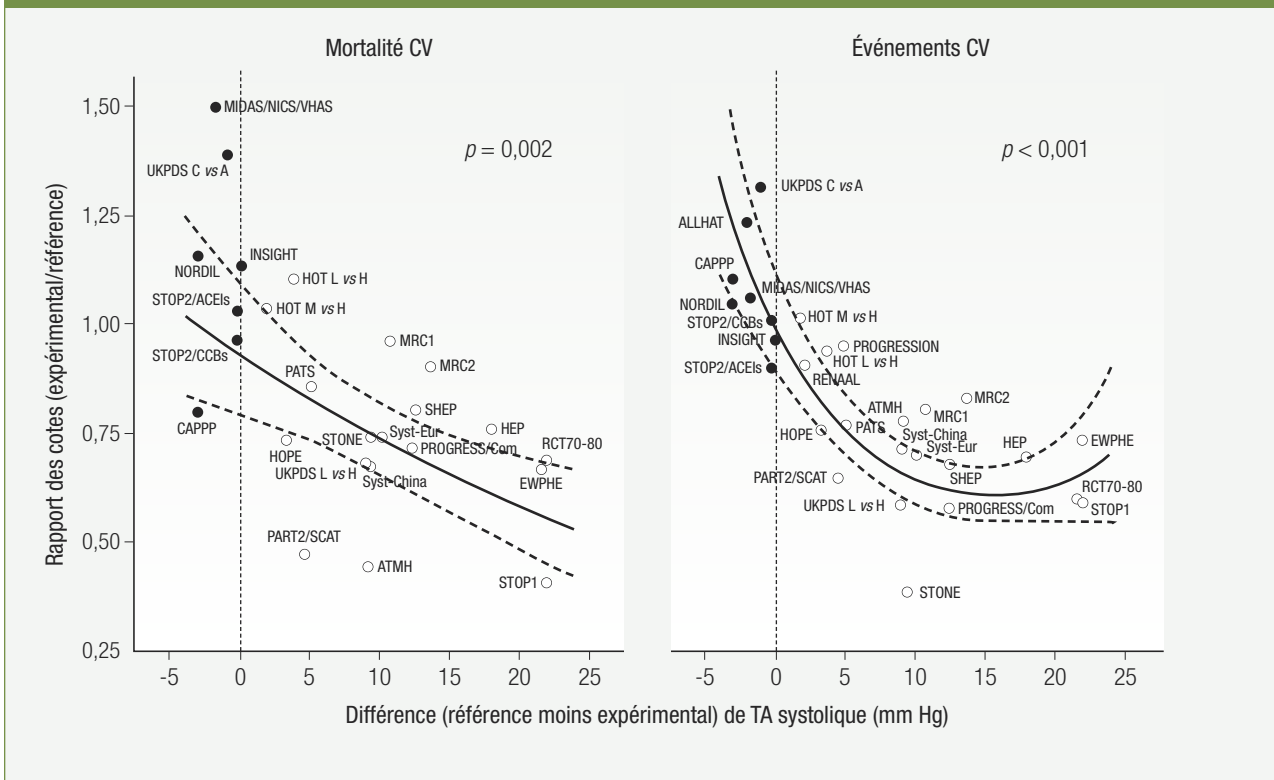
Sur le plan microvasculaire, on note un lien similaire entre TA élevée et accroissement du risque. Par exemple, la présence ou l'apparition de signes de rétinopathie sont fortement liés à une TA élevée⁶. Les patients hypertendus, par exemple, sont de 50 % à 70 % plus susceptibles de souffrir d'hémorragies rétiniennes que les sujets normotendus⁷.

Les avantages du traitement antihypertenseur

Les preuves à l'appui du recours au traitement antihypertenseur pour corriger l'hypertension sont sans équivoque. Les études rigoureuses qui confirment la réduction des risques chez les patients traités sont nombreuses dans la littérature. En outre, l'ampleur des bienfaits est proportionnelle au degré de réduction de la TA (c.-à-d., plus la TA diminue, meilleurs sont les effets). Par exemple, lors de l'étude HOT (pour *Hypertension Optimal Treatment*) ($n = 18\ 790$), les patients ont été assignés aléatoirement selon que l'on visait chez eux une TA diastolique < 90 mm Hg, < 85 mm Hg ou < 80 mm Hg⁸. La TA diastolique moyenne obtenue dans chacun des trois groupes a été de 85,2 mm Hg, 83,2 mm Hg et 81,1 mm Hg, respectivement. Bien que l'écart entre les groupes n'ait été que d'environ 2 mm Hg, la différence des taux d'IM s'est révélée significative d'un groupe à l'autre : 3,6 par 1 000 années-patients pour le groupe chez qui on visait une TA < 90 mm Hg et 2,6 par 1 000 années-patients dans le groupe chez qui l'on visait une TA < 80 mm Hg ($p < 0,05$ pour la tendance). La différence entre les groupes a été plus remarquable en ce qui concerne la catégorie des patients atteints de diabète ($n = 1\ 501$). Dans cette catégorie, le taux d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs a été de 24,4 par 1 000 années-patients pour le groupe dont la TA visée était < 90 mm Hg et de 11,9 par 1 000 années-patients parmi ceux dont la TA visée était < 80 mm Hg.

La réduction du risque lié à la TA en ce qui concerne les événements CV majeurs a également fait l'objet de grandes études basées dans la population aux États-Unis. L'une de ces analyses a été réalisée à partir des données de l'étude Framingham et de l'étude NHANES (pour *National Health and*

Figure 3
Modèle de Staessen : Lien entre TA et mortalité/événements CV¹²



Nutrition Examination Survey) II afin de mesurer l'impact d'une stratégie à l'échelle des populations visant à réduire la TA diastolique de 2 mm Hg en moyenne⁹. Les investigateurs ont déterminé que ce type de réduction entraînerait une baisse de 15 % des AVC ou des accès ischémiques transitoires cérébraux (AITC) et une baisse de 6 % de la coronaropathie. Une réduction de 5 mm Hg à 6 mm Hg de la TA diastolique s'est pour sa part révélée associée à une baisse de 38 % des AVC/AITC et de 16 % de la coronaropathie. Pour sa part, une réduction de 7,5 mm Hg a été associée à des réductions relatives de 46 % et de 21 % des AVC/AITC et de la coronaropathie, respectivement (Figure 2).

Une méta-analyse publiée en 2001¹⁰ par Staessen et coll. a représenté graphiquement la réduction du risque de mortalité CV et d'autres paramètres importants associée aux baisses de TA systolique. Ces graphiques ont été mis à jour en 2003¹¹, puis à nouveau en 2005¹². Le résultat illustré à la Figure 3 est désormais connu sous le nom de modèle de Staessen. Une baisse du nombre d'événements a été associée à des réductions de la TA systolique jusqu'à un certain plateau.

Les avantages d'atteindre les objectifs de TA

Les experts canadiens et internationaux recommandent de ramener la TA à moins de 140/90 mm Hg chez la plupart des patients hypertendus^{1,13,14}. Pour les sujets des groupes plus à risque (p. ex., atteints de diabète ou de maladie rénale chronique), l'objectif doit être fixé sous la barre des 130/80 mm Hg.

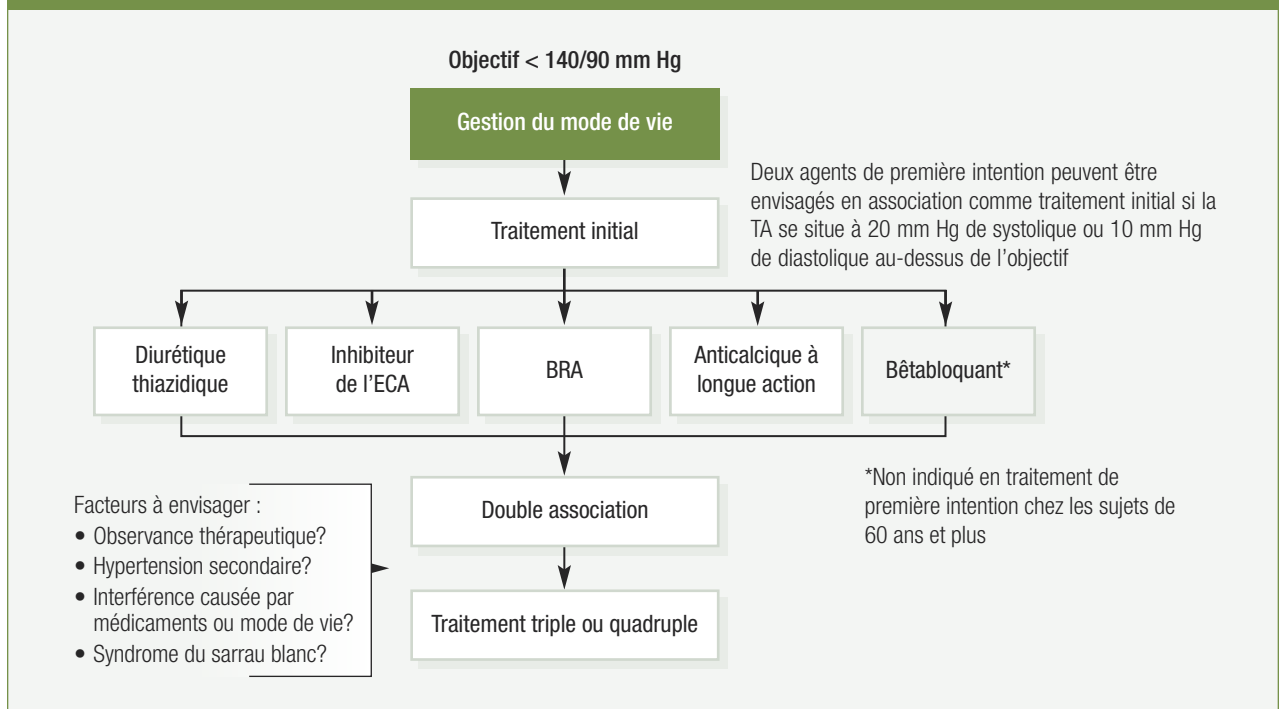
Ces recommandations se fondent sur des observations recueillies au cours du XX^e siècle. Lors de l'étude MRFIT (pour *Multiple Risk Factor Intervention Trial*), par exemple, tandis que

le risque CV augmentait de manière directement proportionnelle à la TA, il a semblé y avoir une accentuation notable de la courbe du graphique illustrant le risque de maladie CV chez les hypertendus traités autour des seuils de 140 mm Hg de systolique et 90 mm Hg de diastolique.

En outre, l'ampleur des bienfaits est proportionnelle au degré de réduction de la TA (c.-à-d., plus la TA diminue, meilleurs sont les effets).

La preuve la plus convaincante à l'appui des cibles de TA plus basses recommandées chez les patients atteints de diabète provient de l'étude HOT, au cours de laquelle les patients dont l'objectif de TA diastolique était < 80 mm Hg ont présenté un risque significativement moindre d'événements CV que les sujets chez qui on avait fixé l'objectif de TA diastolique à < 90 mm Hg ou < 85 mm Hg⁸ et cela, en dépit du fait qu'en moyenne, les sujets du groupe chez qui on visait des valeurs de 80 mm Hg ou moins n'ont pas atteint cet objectif. L'étude UKPDS (pour *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) et les méta-analyses de la collaboration BPLTT (pour *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists*) ont aussi montré qu'en ciblant une TA diastolique plus basse, on

Figure 4

Recommandations 2008 du PECH pour le traitement de l'hypertension sans indications obligatoires¹

obtenait des taux significativement moindres de complications macro- et microvasculaires chez les patients atteints de diabète¹⁶⁻¹⁸.

En plus des conclusions des études cliniques, on sait déjà que les patients diabétiques sont exposés à un risque CV plus grand, indépendamment de la présence d'hypertension. Cela justifie le recours à un objectif tensionnel encore plus strict chez cette population que chez les patients qui ne sont pas affectés par ce risque additionnel.

Les seuils fixés pour le diagnostic et la maîtrise de l'hypertension ont par contre été jugés quelque peu arbitraires et sont contestés par de nombreux experts selon lesquels le risque d'événements CV continue de diminuer lorsque les seuils de TA sont abaissés. Selon les lignes directrices de la Société européenne d'hypertension pour 2007, en ce qui concerne la prise en charge de l'hypertension artérielle, par exemple, le lien entre TA et risque CV est continu jusqu'à ce que l'on atteigne des valeurs systoliques et diastoliques de 115 mm Hg à 110 mm Hg et de 75 mm Hg à 70 mm Hg, respectivement¹⁴. Cela étant dit, toutefois, les auteurs de ces recommandations ont maintenu la norme de 140/90 mm Hg et 130/80 mm Hg comme objectifs thérapeutiques.

L'atteinte de la TA ciblée correspondra à une réduction du risque différente selon chaque patient en fonction de sa TA de départ. Par exemple, un patient dont la TA est passée de 155/100 mm Hg à moins de 140/90 mm Hg connaîtra une baisse plus marquée du risque relatif qu'un patient dont la TA visée a été atteinte, alors qu'elle se trouvait au départ à 142/92 mm Hg (voir courbes de Staessen à la Figure 3). Par contre, comme nous l'avons dit précédemment, des réductions même modestes de la TA sont associées à une baisse significative du risque de complications et le seuil de

140/90 mm Hg, quoique jugé relativement arbitraire, reste l'objectif recommandé par les lignes directrices fondées sur des preuves.

L'importance d'une maîtrise de la TA sur 24 heures

Normalement, la TA fluctue au cours de la période de 24 heures et atteint un pic notable au réveil. En outre, les effets du traitement antihypertenseur s'épuisent avec le temps. Ces deux phénomènes sont propices à une importante variabilité de la TA des 24 heures. L'un des objectifs du traitement antihypertenseur est d'abaisser la TA moyenne globale, mais également de réduire la variabilité au cours de la journée.

La variabilité de la TA a été associée à une augmentation significative de la mortalité CV¹⁹. De plus, des études ont montré que la TA nocturne est un meilleur prédicteur des événements CV que la TA diurne²⁰⁻²². Étant donné qu'il est très peu pratique de mesurer la TA nocturne cliniquement, ces observations témoignent de la nécessité d'offrir un traitement capable de maîtriser la TA sur la période entière des 24 heures. Pour vérifier ce type de maîtrise, des appareils de surveillance ambulatoire de la TA ont été utilisés dans le cadre d'études cliniques et pourraient servir dans la pratique.

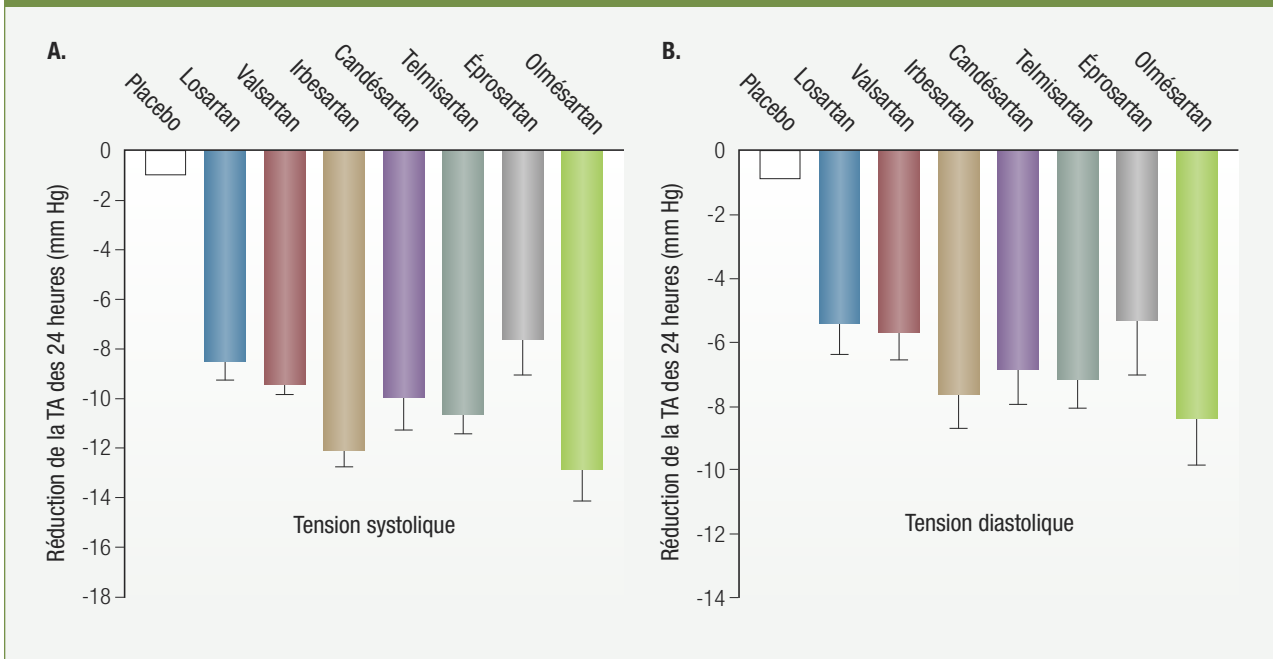
L'importance d'une maîtrise soutenue

Les risques associés à une hypertension non maîtrisée ne diminuent pas avec le temps. Dans la plupart des cas, les patients en souffriront leur vie entière. Étant donné qu'il s'agit d'une maladie très souvent asymptomatique, il est parfois difficile de convaincre les patients d'être fidèles à leur traitement afin de maintenir leur TA sous contrôle.

L'observance thérapeutique est un enjeu important. Des études ont montré que les patients qui prennent plus ou moins

Figure 5

Réductions moyennes de la TA systolique (A) et diastolique (B) des 24 heures : Études sur les BRA contrôlées par placebo²⁴



fidèlement leur traitement antihypertenseur sont exposés à un risque de complications nettement accru comparativement aux sujets qui suivent leur ordonnance à la lettre. Par exemple, le risque d'AVC s'est révélé six fois plus grand chez les patients dont l'observance thérapeutique laisse à désirer²³.

Pour promouvoir l'observance thérapeutique, les recommandations du PECH 2008 énumèrent un certain nombre de stratégies potentielles¹. Parmi ces stratégies, mentionnons : évaluer la fidélité des patients à leur traitement pharmacologique et non pharmacologique à chaque consultation, leur enseigner à synchroniser la prise régulière de leurs comprimés avec un autre geste de la vie courante (p. ex., le brossage des dents), simplifier les schémas médicamenteux en recourant à des agents à longue action, administrés une seule fois par jour ou à des comprimés d'association à doses fixes en emballage unitaire (emballage pelliculé, par exemple), encourager les patients à se responsabiliser et promouvoir leur autonomie vis-à-vis de la vérification de leur TA et les renseigner ainsi que leurs proches, verbalement et par écrit, sur l'hypertension et son traitement¹.

Parmi les principaux facteurs qui influent sur l'observance thérapeutique, mentionnons les effets indésirables du traitement. La survenue de tels effets peut entraîner des interruptions de traitement et rendre ainsi le patient vulnérable aux effets d'une TA non maîtrisée²⁴. Le choix d'un agent thérapeutique moins susceptible de causer des effets secondaires doit entrer en ligne de compte lorsqu'un traitement antihypertenseur s'impose.

Le choix de l'agent antihypertenseur : Le point sur les BRA

La recommandation canadienne actuelle (PECH) en ce qui a trait aux antihypertenseurs de première intention administrés

en monothérapie, consiste à choisir un agent thérapeutique parmi les cinq principales classes d'antihypertenseurs, soit BRA, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), bêtabloquants, anticalciques et diurétiques (Figure 4)¹. Les recommandations du PECH préconisent en outre de

Les chercheurs ont montré que même à l'intérieur des diverses classes d'antihypertenseurs, les agents ne sont pas tous dotés de la même puissance antihypertensive.

prescrire des agents de première intention en association (à l'exception des associations BRA + IECA, réservées à certaines populations particulières) aux patients qui obtiennent une maîtrise insatisfaisante de leur hypertension avec un agent de première intention en monothérapie.

Bien que chacune des classes d'agents de première intention se soit révélée dotée d'une efficacité antihypertensive qui, en monothérapie ou en traitement d'association, peut aider les patients à atteindre leur objectif de TA, cette efficacité varie d'une classe et même, d'un agent à l'autre pour ce qui est du pouvoir antihypertenseur, de la maîtrise de la TA sur 24 heures et de la tolérabilité. Comme on le précisait précédemment, chacune de ces différences peut exercer un impact sur la réussite clinique du schéma antihypertenseur. La section qui suit met l'accent sur la classe des BRA et, notamment, sur les différences d'efficacité antihypertensive au sein de la classe

Figure 6

Proportion de patients ayant atteint une maîtrise de leur TA systolique/diastolique (< 140 mm Hg/ < 90 mm Hg) avec divers BRA²⁷

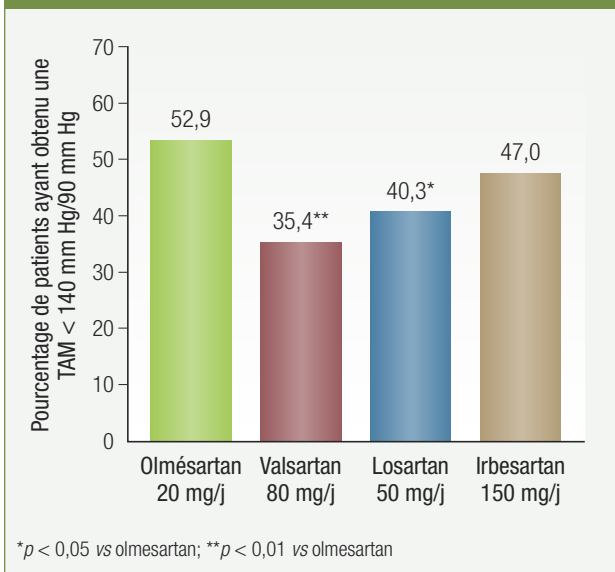


Figure 7

Proportion de patients ayant atteint une maîtrise de leur TA systolique/diastolique (< 130 mm Hg/ < 80 mm Hg) avec divers BRA²⁷

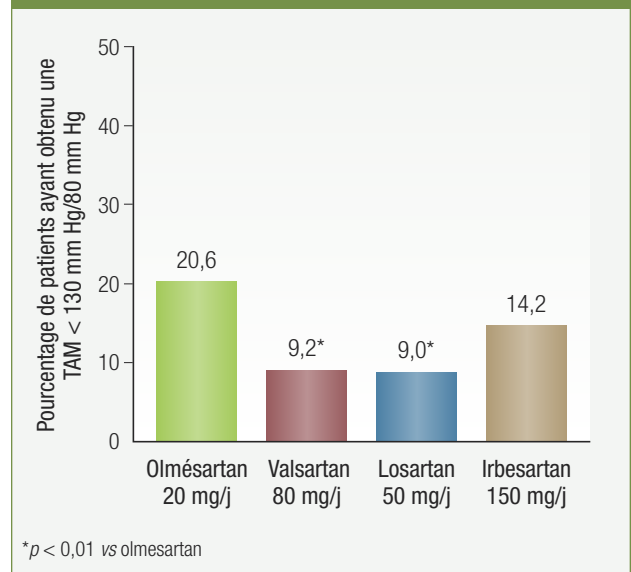
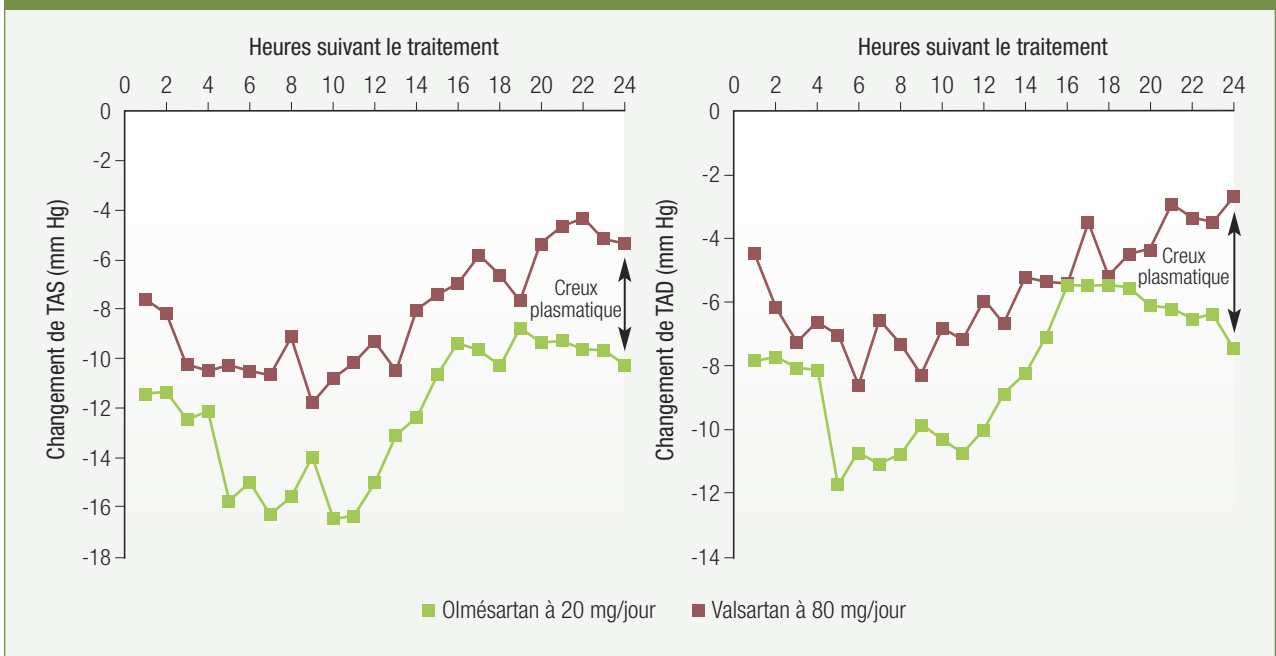


Figure 8

Réponse de la TA sur 24 heures à l'olmésartan ou au valsartan²⁷



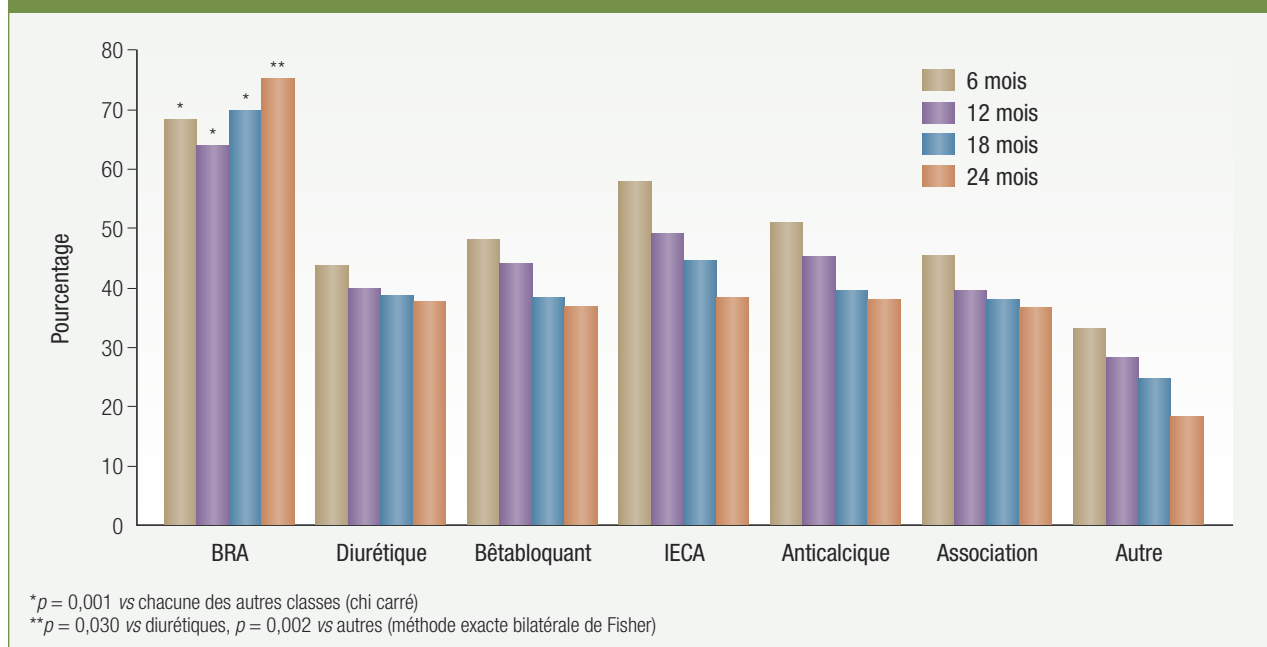
et sur la tolérabilité de cette classe par rapport aux autres anti-hypertenseurs.

Pouvoir antihypertenseur. Les chercheurs ont montré que même à l'intérieur des diverses classes d'anti-hypertenseurs, les agents ne sont pas tous dotés de la même puissance anti-hypertensive. Ils ont entre autres entrepris une synthèse systématique des études qui ont utilisé la surveillance ambulatoire de la TA sur 24 heures pour comparer les BRA à un placebo ou à d'autres agents témoins. On a dénombré en tout

36 études regroupant 47 cohortes de patients traités par BRA en monothérapie, 10 par placebo, 10 par amlodipine et 5 par énalapril²⁵. Les investigateurs ont observé des différences statistiquement significatives entre l'efficacité antihypertensive des divers BRA étudiés sur le plan des réductions cliniques moyennes de la TA sur 24 heures. Ce phénomène a été observé pour la TA tant systolique que diastolique (Figures 5A et 5B). Les différences n'étaient pas dose-dépendantes. Le classement des agents par ordre décroissant selon leur

Figure 9

Observance thérapeutique selon différentes classes d'antihypertenseurs après 6, 12, 18 et 24 mois



capacité d'abaisser la TA systolique a été le suivant : olmésartan, irbesartan, telmisartan, candésartan, valsartan, losartan et éprosartan. Des tendances similaires ont été observées en ce qui concerne la TA mesurée au cabinet médical.

L'atteinte des objectifs de TA. Une étude distincte a également fait état de résultats similaires. Lors d'une comparaison échelonnée sur 12 semaines, portant sur quatre BRA, chacun administré à sa dose de départ recommandée (olmésartan 20 mg, irbesartan 150 mg, losartan 50 mg ou valsartan 80 mg, une fois par jour, n total = 588), les investigateurs ont mesuré la proportion de patients de chaque groupe ayant atteint leur objectif de TA²⁶⁻²⁷. Comme l'illustre la Figure 6, 52,9 % des 136 patients traités par olmésartan ont obtenu une TA < 140/90 mm Hg. Cela s'est révélé significativement plus notable que chez les sujets témoins sous valsartan (35,4 %, $p < 0,01$) ou losartan (40,3 %, $p < 0,05$). En outre, comme le montre la Figure 7, 20,6 % des 136 patients traités par olmésartan ont obtenu une TA < 130/80 mm Hg, encore une fois, une proportion significativement plus grande comparativement aux valeurs observées chez les témoins sous valsartan (9,2 %, $p < 0,01$) ou losartan (9,0 %, $p < 0,01$) et deux fois plus de patients et même davantage ont obtenu une TA de 130/80 mm Hg avec l'olmésartan comparativement au valsartan ou au losartan.

Maîtrise de la TA sur 24 heures. Lors de l'étude comparative sur les BRA présentée ci-dessus²³, les investigateurs ont également analysé l'effet de l'irbesartan, du losartan, de l'olmésartan et du valsartan sur la maîtrise de la TA des 24 heures. Ils ont observé des différences notables entre les agents. En général, l'olmésartan a permis de maintenir la TA à des taux moindres que le valsartan, le losartan et l'irbesartan pendant la période des 24 heures. L'exception a été que l'irbesartan a donné lieu à des réductions de la TA plus substantielles durant les quelques premières heures suivant son

administration. À toutes les autres étapes de contrôle, la TA moyenne était plus basse avec l'olmésartan. Cela a entre autres inclus une différence de 3 mm Hg à 5 mm Hg de la TA systolique et diastolique entre l'olmésartan et chacun des agents de comparaison à la fin de l'intervalle posologique (taux au moment du creux plasmatique). La Figure 8 illustre les courbes de TA des 24 heures avec l'olmésartan et le valsartan.

Tolérabilité. Étant donné que chaque antihypertenseur s'accompagne d'un profil de tolérabilité différent, le choix d'un agent en particulier doit tenir compte du risque d'effets secondaires et du degré de tolérance des patients à l'endroit de ces effets²⁴.

En monothérapie, comme en traitement d'association, les BRA ont été associés à un profil de tolérabilité similaire à celui d'un placebo lors d'une étude clinique. Ce profil favorable pourrait expliquer pourquoi ces agents ont été associés à une observance thérapeutique et à une persistance meilleures comparativement aux antihypertenseurs d'autres classes. Par exemple, selon les données de la *Saskatchewan Health Database*, les investigateurs ont évalué les taux de persistance associés à différentes classes d'antihypertenseurs. Les patients étaient qualifiés de « persistants » si leur ordonnance originale était renouvelée dans les 21 jours des mois ciblés.

Les investigateurs ont observé des différences de persistance statistiquement significatives à toutes les étapes de contrôle en faveur des BRA, comparativement à toutes les autres classes d'antihypertenseurs. La persistance est demeurée relativement constante avec les BRA, tandis qu'avec toutes les autres classes, on a noté une baisse de la persistance avec le temps (Figure 9)²⁸. Ainsi, chez les patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée avec un traitement en monothérapie, les agents de première intention en association sont recommandés, à l'exception de l'association IECA-BRA, qui n'est pas spécifiquement recommandée, sauf peut-être dans les cas

où l'on note également une insuffisance cardiaque systolique et des symptômes d'insuffisance cardiaque de classe 3-4 de la NYHA, chez des sujets qui prennent déjà un IECA + bêta-bloquant et qui sont sous étroite surveillance.

Conclusions

L'hypertension est une maladie qui exerce un impact potentiel significatif sur les malades et sur le système de soins de santé. L'hypertension non maîtrisée est associée à un lourd fardeau sur les plans de la morbidité et de la mortalité. Les preuves indiquent toutefois clairement qu'un traitement antihypertenseur axé sur l'atteinte des objectifs recommandés

par les directives de pratique clinique est associé à une atténuation significative du risque.

Lorsqu'on choisit un ou des agents pharmacologiques dans le but d'atteindre ces objectifs de TA, il faut tenir compte de leur capacité de produire les chiffres tensionnels visés, de leur capacité de protéger les patients contre les variations circadiennes de TA et de la probabilité que les patients les tolèrent et y restent fidèles. Comme l'illustre l'exemple des BRA, on note des différences potentielles significatives entre les caractéristiques antihypertensives des différents agents d'une même classe. Il faut tenir compte de ces différences lorsqu'on établit le schéma thérapeutique.

Références :

1. Le Programme éducatif canadien sur l'hypertension. L'hypertension, un risque de santé publique. Accessible en ligne, à l'adresse www.hypertension.ca.
2. Tu K, Campbell NR, Duong-Hua M, et coll. Hypertension management in the elderly has improved: Ontario prescribing trends, 1994 to 2002. *Hypertension* 2005; 45(6):1113-8.
3. Leenen FH, Dumais J, McInnis NH, et coll. Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension. *CMAJ* 2008; 178(11):1441-9.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et coll. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360(9343):1347-60.
5. Prospective Studies Collaboration. 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.
6. Wong TY, McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Med Bull* 2005; 73-74:57-70.
7. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et coll. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature. The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol* 1997; 95:329-50.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et coll. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351(9118):1755-62.
9. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, et coll. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995; 155(7):701-9.
10. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9290):1305-15.
11. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21(6):1055-76.
12. Staessen JA, Li Y, Thijs L, et coll. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005; 28(5):385-407.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et coll. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et coll. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6):1105-87.
15. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152(1):56-64.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527-35.
18. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410-9.
19. Kikuya M, Hozawa A, Ohkubo T, et coll. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000; 36(5):901-6.
20. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et coll. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2008; 51(1):55-61.
21. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et coll. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51(1):55-61.
22. Li Y, Boggia J, Thijs L, et coll. Is blood pressure during the night more predictive of cardiovascular outcome than during the day? *Blood Press Monit* 2008; 13(3):145-7.
23. Baune BT, Aljeesh Y, Bender R. Factors of non-compliance with the therapeutic regimen among hypertensive men and women: a case-control study to investigate risk factors of stroke. *Eur J Epidemiol* 2005; 20(5):411-9.
24. Munger MA, Van Tassel BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed* 2007; 9(3):58.
25. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, et coll. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2007; 25(7):1327-36.
26. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et coll. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001; 3(5):283-91, 318.
27. Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5(1):41-50.
28. Chaput AJ. Persistency with angiotensin receptor blockers (ARB) versus other antihypertensives (AHT) using the Saskatchewan database [abstract]. *Can J Cardiol* 2000; 16(Suppl. F):194F.