

Iperensione da farmaci

Enrico Strocchi, Claudio Borghi

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche - Università di Bologna

Riassunto

Il controllo dei valori pressori nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa è ancora deludente; in alcuni casi questo è causato da una vera e propria "resistenza" al trattamento farmacologico; un aumento della pressione arteriosa o una "ipertensione resistente" al trattamento può essere dovuta anche all'azione di alcune categorie di farmaci (FANS, corticosteroidi, estro-progestinici, ciclosporina, liquerizia, alcool, sibutramina, cocaina, ecc...) cui è dedicata questa breve rassegna. Diversi e non sempre conosciuti sono i meccanismi che possono spiegare l'effetto ipertensivante diretto o mediato da una interazione con la terapia antipertensiva già in atto. Una accurata anamnesi farmacologica è pertanto necessaria per l'inquadramento di ogni paziente con ipertensione di recente riscontro o con ipertensione resistente al trattamento ma la risposta è comunque individualizzata e non prevedibile nel singolo paziente.

Summary

Blood pressure control in patients with hypertension is still unsatisfactory; sometimes this is due to a "true" resistance to drug treatment; an increase of blood pressure or a resistance to drug treatment may be caused to the effects of several classes of drugs (NSAIDs, steroids, contraceptive pills, cyclosporine, liquorice, alcohol, sibutramine, cocaine, etc...) which this brief review is dedicated to. The mechanisms of the hypertensive action of these drugs are different and not completely understood; sometimes the increase of blood pressure is the consequence of a direct effect while in other cases is the result of an interaction with the antihypertensive therapy. In every patient with a blood pressure increase or with resistant hypertension a careful history of concomitant drug treatment is therefore necessary but the blood pressure raising effects in the single patient are variable and unpredictable.

Parole chiave: Iperensione secondaria, Iperensione resistente, Iperensione da farmaci

Key words: Secondary hypertension, Resistant hypertension, Drug-induced hypertension

L'importanza dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio cardiovascolare è ampiamente documentata dagli studi epidemiologici e di intervento, ma le indagini volte a rilevare il grado di conoscenza del problema nella popolazione e, in particolare la percentuale di pazienti trattati e con buon controllo dei valori pressori forniscono ancora risultati molto deludenti. Anche lo studio NHANES IV condotto nel periodo 1999 – 2004, pur mostrando un lieve miglioramento, rispetto al NHANES III, nella percentuale di maschi trattati e con buon controllo della pressione arteriosa (nessuna differenza significativa per le donne!) conferma lo scarso successo del nostro intervento essendo la percentuale di pazienti con un buon controllo di poco superiore al 30%¹. Fra le cause di questo risultato deludente possiamo considerare, da un lato un approccio terapeutico inadeguato (scarsa personalizzazione della terapia, associazioni irrazionali, "inerzia terapeutica",

scarsa compliance), dall'altro una insufficiente risposta alla terapia (resistenza alla terapia) o una combinazione di entrambe le cause. **Le linee guida definiscono la presenza di ipertensione resistente** quando i valori pressori si mantengono superiori a 140/90 mmHg, nonostante una terapia con tre farmaci, comprendente un diuretico, assunti a dosaggio adeguato². Nei pazienti che continuano ad avere valori pressori elevati, nonostante la terapia, la prognosi è più sfavorevole rispetto a coloro che ottengono un buon controllo dei valori pressori, come dimostrano vari studi come quello di Pierdomenico³ che ha confrontato la sopravvivenza libera da eventi nei pazienti ipertesi che rispondono al trattamento, rispetto ai pazienti con ipertensione resistente dimostrando per questi ultimi una prognosi decisamente peggiore; analogo risultato dallo studio epidemiologico di popolazione condotto a Brisighella⁴. Fra le cause di ipertensione resistente elencate dalle

linee guida viene correttamente indicata l'assunzione di farmaci capaci di interferire con i meccanismi di regolazione dei valori pressori o con l'azione dei farmaci utilizzati nella terapia dell'ipertensione; l'elenco delle principali sostanze con effetto ipertensivante è riportato nella **Tab. 1**⁵.

Sostanze che possono interferire con il controllo dei valori pressori
Analgesici non-narcotici (FANS e COX2 inibitori)
Agenti simpatico-mimetici (vasocostrittori nasali, anoressizzanti, cocaina, ecc...)
Amfetamine
Alcool
Contraccettivi orali
Ciclosporina
Eritropoietina
Liquerizia
Prodotti di erboristeria (a base di efedra o ma huang)

Tab. 1

Occorre tuttavia sottolineare fin d'ora che l'effetto sui valori pressori di questi farmaci, anche quando sia statisticamente dimostrabile in gruppi di soggetti, è spesso individualizzato e difficilmente prevedibile nel singolo paziente; una corretta anamnesi farmacologica (comprendente anche informazioni sulla eventuale assunzione di sostanze dotate di azione farmacologica, ma non oggetto di prescrizione medica) è senza dubbio necessaria per il corretto inquadramento di un paziente con ipertensione arteriosa, soprattutto quando questa sia di recente insorgenza o "resistente al trattamento", ma può non essere sufficiente per stabilire una relazione causa-effetto perché anche se i farmaci elencati nella tabella possono causare aumenti significativi della pressione arteriosa (PA) in alcuni pazienti, potrebbero viceversa risultare ben tollerati da altri⁵.

Il **meccanismo alla base dell'aumento pressorio** può essere di tipo diretto o, in altri casi, dipendere da una interferenza con il meccanismo ipotensivante dei farmaci utilizzati per ridurre la pressione arteriosa. A questo riguardo non tutti i farmaci antipertensivi sono suscettibili allo stesso modo di una interazione; già nel 1990 il Prof. Salvetti aveva di-

mostrato che l'indometacina era in grado di ridurre del 18-34% l'effetto antipertensivo degli ACE-Inibitori mentre l'effetto antipertensivo della nifedipina non veniva modificato^{6,7}. Altri studi hanno confermato l'**interferenza dei FANS** con l'effetto antipertensivo degli ACE-Inibitori, degli AT1 bloccanti, dei beta-bloccanti e dei diuretici^{8,9}. Un problema particolare potrebbe essere rappresentato dalla possibile interferenza dell'ASA con l'azione degli ACE-Inibitori, vista la frequente necessità di associare questi farmaci in pazienti con cardiopatia ischemica, ma alle basse dosi comunemente impiegate per la prevenzione degli eventi trombo-embolici, l'ASA non interferisce con gli ACE-Inibitori, per la semplice ragione che viene eliminata dal circolo al primo passaggio epatico; a dosaggi più elevati invece potrebbe interferire con gli effetti degli ACE-Inibitori, come dimostra indirettamente lo studio di Fisman¹⁰ che ha utilizzato l'effetto dell'ASA sulla tosse da ACE-I per dimostrare l'interazione.

L'aumento medio della PA con i FANS non selettivi è di circa 5 mmHg come mostra la metanalisi di Johnson¹¹, ma la risposta è variabile, dose-dipendente e maggiore con alcune molecole (indometacina, naprossene, piroxicam) rispetto ad altre¹²; alcune categorie di pazienti come gli anziani, i cirrotici e quelli con scompenso cardiaco sono senza dubbio più sensibili agli effetti del blocco della sintesi di prostaglandine renali che in queste condizioni patologiche sono indispensabili per mantenere una corretta emodinamica intrarenale.

Il blocco della sintesi delle prostaglandine a livello renale è infatti responsabile di importanti variazioni nella fisiologia di questi organi; in particolare risulta modificato il flusso renale e il VFG, il rilascio di eritropoietina e di renina e l'escrezione di acqua ed elettroliti. In uno studio indirizzato a chiarire i meccanismi dell'azione ipertensivante dei FANS, Johnson et al.¹³ hanno dimostrato che un mese di terapia con indometacina in 41 soggetti anziani normotesi o con ipertensione ben controllata, oltre ad aumentare la PA sistolica in media di 4,1 mmHg, senza variazioni della portata cardiaca e, quindi, per un effetto sulle resistenze periferiche, determinava un aumento significativo dell'escrezione urinaria di endotelina (+ 83%), senza variazioni della concentrazione plasmatica di endotelina; gli Autori pertanto ipotizzavano una aumentata produzione renale di questo potentissimo vasocostrittore. Diversamente dalla mucosa gastrica dove la produzione di prostaglandi-

ne è principalmente COX-1 mediata e, pertanto, viene risparmiata con l'uso di farmaci COX-2 selettivi, nel rene la produzione di prostaglandine, pur essendo prioritariamente dipendente dalla COX-1, viene alterata anche dai **FANS COX-2 selettivi**; la ridotta sintesi di prostaglandine (soprattutto Pg E₂ e Pg I₂) aumenta le resistenze intrarenali e questo comporta una riduzione del flusso renale e del VFG con ritenzione di sodio e acqua, aumento del rilascio di renina e conseguente attivazione del sistema RAA nonostante l'espansione di volume. Questo può spiegare l'aumento dei valori pressori che si osserva già dopo poche dosi ma, più spesso, dopo alcune settimane di assunzione regolare di FANS. Per quanto riguarda i COX-2 selettivi, l'effetto delle diverse molecole è variabile e l'aumento pressorio medio indotto dal rofecoxib è senza dubbio maggiore di quello indotto dal celecoxib o da altri coxib. Nello studio CRESCENT gli effetti del celecoxib (200 mg/die) sulla PA monitorata nelle 24 ore con l'ABPM, sono stati confrontati con quelli del rofecoxib (25 mg/die) e del naprossene (500 + 500 mg/die) in pazienti ipertesi, diabetici e affetti da osteoartrite; dopo 6 settimane di terapia la PA media delle 24 ore risultava significativamente aumentata dal **rofecoxib** (+ 4,2 mmHg) ma non dal **celecoxib** o dal naprossene¹⁴. In un altro studio l'effetto di rofecoxib (25 mg/die) e di celecoxib (200 mg/die) è stato valutato in un ampio gruppo di pazienti anziani (età media 73 anni), in terapia antipertensiva efficace; al termine delle 6 settimane di trattamento l'incidenza di aumenti significativi della PA sistolica (incremento superiore a 20 mmHg e PA sistolica > 140 mmHg) era maggiore nei trattati con rofecoxib rispetto ai trattati con celecoxib (14,9% vs 6,9%); inoltre il maggior aumento dei valori pressori si riscontrava nei pazienti trattati con ACE-inibitori o beta-bloccanti, mentre nei pazienti trattati con calcio-antagonisti o diuretici la variazione della PA era minima¹⁵.

L'effetto ipertensivante del rofecoxib era già stato evidenziato negli studi pre-marketing e risultava dose-dipendente; negli studi di fase IIb, l'incidenza di ipertensione con i dosaggi più bassi (12,5 e 25 mg) era simile a quella osservata con i FANS non-selettivi di confronto (ibuprofene, diclofenac e naprossene) mentre alla dose di 50 mg, l'incidenza di ipertensione era maggiore; ciò nonostante la frequenza di interruzioni della terapia a causa dell'ipertensione era risultata del tutto irrilevante e tale da

non modificare lo sviluppo e la caratterizzazione del farmaco. Tuttavia il contesto degli studi clinici controllati è diverso da quello dell'impiego clinico e quando l'efficacia e la sicurezza a livello gastrico del rofecoxib è stata valutata in studi allargati di fase IV, l'effetto "ipertensivante" non è risultato trascurabile ed è stato chiamato in causa per giustificare l'eccesso di eventi che si sono osservati nello studio VIGOR¹⁶ e che hanno poi portato al ritiro del rofecoxib. Come già evidenziato negli studi di confronto con il celecoxib più che ad un effetto di classe occorre pensare ad un effetto peculiare del rofecoxib, probabilmente attribuibile a differenze nella cinetica e/o nel meccanismo d'azione; a conferma di questa ipotesi nello studio TARGET, l'aumento della PA osservato nei pazienti assegnati al trattamento con Lumiracoxib è risultato addirittura inferiore a quello osservato nei gruppi di controllo trattati rispettivamente con ibuprofene o naprossene e, soprattutto, non si sono riscontrate differenze nell'incidenza di eventi cardiovascolari¹⁷.

Un aumento della PA durante l'assunzione di **estrogeni a scopo contraccettivo** è conosciuto fin dal primo impiego di questi farmaci a scopo contraccettivo quando, per altro, le dosi impiegate di estrogeni e progesterone (50 µg di estrogeni e da 1-4 mg di progesterone) erano di gran lunga più elevate di quelle contenute nei preparati di 2° e 3° generazione, l'incidenza di ipertensione era del 5% (18); in uno studio multicentrico internazionale promosso dalla WHO, di confronto fra donne che utilizzavano la pillola (250 µg di lenorgestrel + 50 µg di estradiolo) e donne che utilizzavano un altro metodo contraccettivo (IUD), la differenza media nei valori pressori dopo un anno di osservazione era di 3,6-5 mmHg per la sistolica e di 1,9-2,7 mmHg per la diastolica¹⁹. Tuttavia un aumento medio dei valori pressori, anche se più contenuto, ma con ampia variabilità interindividuale, si rileva anche in donne che utilizzano preparati di estrogeni a basso dosaggio; ad esempio nello studio NHS II, che coinvolge 116.678 infermiere di età compresa fra 25 e 42 anni, il rischio relativo di sviluppare ipertensione, aggiustato per l'età, era 1,5 volte superiore per le donne che assumevano estrogeni rispetto ai controlli, dopo aggiustamento per le altre variabili; il rischio aumenta con la durata dell'assunzione e si riduce rapidamente dopo la sospensione²⁰. Il meccanismo ipotizzato è una attivazione del sistema RAA secondario ad una aumentata sintesi di

angiotensinogeno. L'aumento dei valori pressori presenta una ampia variabilità inter-individuale e il risultato nel singolo paziente non è prevedibile; proprio per questo, la comparsa di ipertensione in una giovane donna che fa uso di estrogeni, deve portare ad ipotizzare che questa possa dipendere dalla pillola e a valutare gli effetti di una possibile sospensione della stessa².

Un'altra categoria di farmaci capaci di causare un aumento dei valori pressori è rappresentata dalle **eritropoietine** le cui indicazioni all'uso, inizialmente ristrette ai pazienti in dialisi, si sono ora allargate a tutti i pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) ed anemia e ad altre categorie di pazienti anemici, anche senza IRC. Accanto agli indubbi benefici attribuibili all'uso di questi farmaci occorre tuttavia considerare anche i possibili rischi, che comprendono un aumento della pressione arteriosa. Questo interessa dal 20 al 30% dei soggetti trattati, soprattutto quelli che erano già ipertesi, e si manifesta da 2 a 4 settimane dopo l'inizio della terapia²¹. I meccanismi ipotizzati per spiegare questa azione indesiderata dell'eritropoietina non sono ancora definiti, come conferma l'elevato numero di ipotesi prospettate: aumento della viscosità ematica, aumentata reattività vascolare conseguente alla correzione dell'ipossia, aumentato rilascio di catecolamine, attivazione del sistema RAA, aumentato rilascio di endotelina.

Anche per i **corticosteroidi** il meccanismo dell'azione ipertensivante non è completamente chiarito; la frequenza del problema viene stimata intorno al 20% dei soggetti trattati con almeno 200 mg/die di idrocortisone (o dose equivalente di un altro corticoide); a questi dosaggi l'aumento dei valori pressori (6-13 mmHg per la PA sistolica e 7-11 mmHg per la PA diastolica) può osservarsi già dopo pochi giorni di terapia; viceversa in uno studio retrospettivo, l'assunzione in cronico di basse dosi di prednisone/prednisolone (< 20 mg) non comportava variazioni sistematiche della PA²². Anche per questa categoria di farmaci esistono senza dubbio fattori individuali che condizionano la risposta e se per gli steroidi con attività mineralcorticoide si può ipotizzare una ritenzione di sodio con espansione del volume ematico, occorre anche considerare il fatto che un aumento pressorio può verificarsi anche in corso di dieta iposodica o con l'impiego di corticosteroidi sintetici con effetto glucocorticoide selettivo. Sono stati pertanto ipotizzati effetti anche sul tono vasco-

lare mediati dalle catecolamine (la risposta vasocostrittiva alle catecolamine è accentuata in presenza di steroidi), da un accumulo di calcio e sodio intracellulare, ecc...²².

Il meccanismo dell'ipertensione indotta dalla **liquirizia** coinvolge indirettamente i corticosteroidi perchè la glicirrizina (poi trasformata in acido glicirretinico) interferisce con l'attività dell'isoenzima 2 dell'11-beta-idrossisteroide-deidrogenasi che nei tessuti ricchi di recettori per i mineralcorticoidi, trasformando il cortisolo in cortisone ne annulla l'effetto mineralcorticoide. L'inibizione dell'enzima da parte dell'acido glicirretinico potenzia l'effetto mineralcorticoide del cortisolo e può essere responsabile di un aumento pressorio; l'effetto è dose-dipendente e la quantità di glicirrizina contenuta nei diversi preparati a base di liquirizia è variabile; generalmente è necessaria l'assunzione di cospicue quantità di liquirizia per avere un aumento clinicamente rilevante della PA ma la risposta è variabile e in uno studio, a parità di dose assunta (100 g di liquirizia/die pari a 150 mg di acido glicirretinico) l'aumento pressorio era maggiore (15 mmHg di PAS) nei soggetti ipertesi, rispetto ai normotesi (3,5 mmHg); alcuni casi aneddotici di ipertensione sono stati osservati anche con basse dosi di liquirizia (50 g/die) e questo fa ipotizzare una possibile anomalia dell'isoenzima con conseguente maggiore sensibilità all'azione dell'acido glicirretinico²³.

La **ciclosporina** e il **tacrolimus**, utilizzati nella terapia antirigetto dei pazienti trapiantati, sono responsabili di nefrotossicità acuta e cronica (almeno in parte dipendente dall'inibizione della calcineurina); ne consegue un aumento delle resistenze renali e anche sistemiche, con aumento della pressione arteriosa, che risulta clinicamente significativo in una percentuale elevata di pazienti con trapianto renale (fino al 40-70%)²⁴.

Oltre a questi farmaci "ortodossi" esistono altre sostanze di uso comune, come l'**alcol** o le bevande a base di **caffèina**, alcuni **prodotti di erboristeria** o sostanze di abuso come la **cocaina**, le **amfetamine** e gli **steroidi anabolizzanti** (usati nel doping) con effetti ipertensivanti. Mentre l'assunzione di piccole quantità di alcol non ha effetti sui valori pressori, quantità medio-alte di alcol determinano un aumento dei valori pressori; questo effetto è stato documentato in numerosi studi epidemiologici²⁵ e risulta confermato dalle osservazioni effettuate negli studi di intervento che documentano la **riduzione dei**

valori pressori nei soggetti che smettono di bere²⁶. Viceversa gli effetti pressori della caffeina, osservabili sperimentalmente in soggetti naif e con l'assunzione di dosi elevate di caffeina, specie se somministrata come sostanza purificata, non si rilevano con le dosi comunemente assunte nella pratica; la **mancaza di un effetto ipertensivante del caffè** (e delle altre bevande contenenti xantine) è dovuto alle dosi più basse, allo sviluppo di tolleranza nei consumatori abituali²⁷ e alla presenza, accanto alla caffeina di un gran numero di sostanze diverse, alcune con effetti favorevoli.

Fra i numerosi **preparati di erboristeria** esistono composti con effetti ipertensivanti come quelli a base di efedra o liquirizia e il problema può essere reso più complesso dalla impossibilità di risalire alla esatta composizione e alle dosi di tutti i componenti nonché dalla presenza di sostanze inquinanti²⁸.

Gli effetti cardiovascolari della **cocaina** sono ben noti e spesso responsabili di situazioni drammatiche; la cocaina, indipendentemente dalla via di somministrazione è responsabile di aumenti acuti della pressione che sono dose-dipendenti ma che non aumentano proseguendo l'assunzione: pertanto il fenomeno della sensibilizzazione riscontrato negli animali di laboratorio, non si verifica nell'uomo, consumatore abituale di cocaina²⁹. Anche per quanto riguarda il meccanismo dell'azione ipertensivante i dati ottenuti negli animali da laboratorio e nei preparati sperimentali, in particolare, non corrispondono appieno con quanto accade nell'uomo. Il meccanismo d'azione principale dimostrato in preparati ex-vivo è il blocco della ricaptazione di norepinefrina con il conseguente aumento della sua concentrazione a livello sinaptico ma nell'animale in toto e nell'uomo, il meccanismo potrebbe essere diverso perché l'attivazione dei barocettori, indotta dal rialzo pressorio, riduce l'attivazione simpatica e quindi il rilascio di norepinefrina; nei soggetti, "naif" all'assunzione di cocaina e con funzione barocettoriale integra la risposta pressoria viene pertanto attenuata; diverso è il caso dei consumatori abituali e dei pazienti con alterata risposta barocettoriale³⁰.

Bibliografia

1. Cutler Ja, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in United States Adults Between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008; 52: 818-827.
2. Mancia G, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial

La **sibutramina** agisce a livello centrale riducendo il re-uptake della serotonina e della noradrenalina e questo determina l'effetto anoressizzante utile ma anche un modesto aumento della pressione arteriosa, dose-dipendente (praticamente assente alla dose di 10 mg e di 2-4 mmHg alle dosi sovratrapeutiche di 20-30 mg); l'aumento dei valori pressori è raramente causa di sospensione del trattamento e si osserva solo nel primo periodo di terapia perché, successivamente, nei pazienti che ottengono il desiderato calo ponderale, la riduzione dei valori pressori conseguente a quest'ultimo supera di gran lunga gli effetti ipertensivanti della sibutramina³¹.

Vere e proprie "urgenze" ipertensive possono essere indirettamente dipendenti da farmaci; è il caso ad esempio del rialzo pressorio che può verificarsi alla **sospensione brusca della clonidina** (in questo caso non è il farmaco ma la sua "assenza" a causare un aumento della pressione arteriosa) ma con l'impiego delle preparazioni transdermiche che garantiscono una riduzione graduale delle concentrazioni plasmatiche dopo sospensione del trattamento il problema è praticamente scomparso. Un effetto paradossale sui valori pressori può risultare anche dall'**associazione della stessa clonidina (alfa-stimolante centrale) con beta-bloccanti non selettivi**; pertanto questa combinazione, irrazionale e potenzialmente pericolosa va evitata².

Conclusioni

In conclusione, numerose sostanze farmacologiche, appartenenti a classi molto diverse possono essere causa di un aumento dei valori pressori o di una apparente "resistenza" alla terapia, con meccanismi d'azione diversi e con risultati quanto mai differenziati nei singoli pazienti. Questi casi di "ipertensione da farmaci" possono essere correttamente identificati e trattati solo con una accurata **anamnesi farmacologica** e la valutazione attenta e competente di ciascun paziente.

- 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). *Blood Pressure* 2007; 16(3): 135-232.
3. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. *Am J Hypertens* 2005; 18(11): 1422-8.
 4. Borghi C, Dormi A, D'Addato S, Gaddi A, Ambrosioni E on behalf of the Brisighella Heart Study Working Party. Trends in blood pressure control

- and antihypertensive treatment in clinical practice: the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1707-1716.
5. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Hypertension* 2008; 51: 1403-1419.
 6. Salvetti A, Abdel-Haq B, Magagna A, Pedrinelli R. *Clin Exp Hypertens* 1987; 9(2-3): 559-567.
 7. Salvetti A, Pedrinelli R, Magagna A, et al. *Am J Nephrol* 1986; 6(suppl 1): 95-99.
 8. Fogari R, Zoppi A, Carretta R, Veglio F, Salvetti A for the Italian Collaborative Study Group. *2002 J Hypertens* 20(5): 1007-14.
 9. White WB. Hypertension associated with therapies to treat arthritis and pain. *Hypertension* 2004; 44: 123-124.
 10. Fisman EZ, Grossman E, Motro M, Tenenbaum A. Clinical evidence of dose-dependent interaction between aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Human Hypertension* 2002; 16: 379-383.
 11. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121(4): 289-300.
 12. Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging* 1998; 12(1): 17-27.
 13. Johnson Ag, Nguyen TV, Owe-Young R, et al. Potential mechanisms by which nonsteroidal anti-inflammatory drugs elevate blood pressure: the role of endothelin-1. *J Hum Hypertens* 10(4): 257-261.
 14. Sowers JR, White WB, Pitt B, et al for the Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. *Arch Intern Med* 2005; 165: 161-168.
 15. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG and the SUCCESS-VII Investigators. Effects of Celecoxib an Rofecoxib on Blood Pressure and Edema in Patients ≥ 65 Years of Age With Systemic Hypertension and Osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90: 959-963.
 16. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al for the VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21): 1520-1528.
 17. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al on behalf of the TARGET Study Group. *The Lancet* 2004; 364: 675-684.
 18. Fisch IR, Frank J. Oral contraceptives and blood pressure. *JAMA* 1977; ii: 948-951.
 19. The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives: 1; comparison with IUD. *Contraception* 1989; 2: 129-145.
 20. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94: 483-489.
 21. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 538-548.
 22. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 2000; 16(4): 505-511.
 23. Van Uum SH. Licorice and hypertension. *J Medicine* 2005; 63(4): 119-120.
 24. Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL. Influence of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(suppl 1): 121-124.
 25. Baros AM, Wright TM, Latham PK, et al. Alcohol consumption, %CDT, GGT and blood pressure change during alcohol treatment. *Alcohol & Alcoholism* 2008; 43(2): 192-197.
 26. Klatsky AL, Gunderson E. Alcohol and Hypertension: a review. *J Am Soc Hyperten* 2008; 2(5): 307-317.
 27. Myers G. Effect of caffeine on blood pressure beyond the laboratory. *Hypertension* 2004; 23: 724-725.
 28. Ernst E. Cardiovascular adverse effects of herbal medicines: a systematic review of the recent literature. *Can J Cardiol* 2003; 19(7): 818-827.
 29. Foltin RW, Ward AS, Haney M, et al. The effects of escalating doses of smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Dependence* 2003; 70: 149-157.
 30. Tuncel M, Wang Z, Arbique D, et al. Mechanism of the blood pressure-raising effect of cocaine in humans. *Circulation* 2002; 105: 1054-1059.
 31. Narkiewicz K. Sibutramine and its cardiovascular profile. *Int J Obesity* 2002; 26(suppl. 4): s38-s41.



LETTERE AL DIRETTORE

Allo scopo di attivare un più proficuo e continuo dialogo ed interscambio di idee fra Redazione della rivista, Autori e Lettori, tutti i Soci sono invitati ad inviare "Lettere" al Direttore, con commenti, osservazioni personali ed eventuali critiche sul contenuto della Rivista, o proposte su temi che si vorrebbero vedere trattati. Il Direttore risponderà nel numero successivo della rivista, direttamente o tramite l'Autore o l'esperto più competenti. Nella rubrica "Lettere al Direttore" potranno trovare spazio anche dibattiti a distanza fra i lettori, su temi controversi, dialoghi che potranno continuare su numeri successivi della rivista.