

Interpretazione e commento sui risultati dello studio ACCOMPLISH

Giuliano Tocci

Cardiologia, II Facoltà di Medicina, Sapienza Università di Roma

Prefazione

La moderna gestione delle malattie cardiovascolari richiede sempre più spesso l'impiego di strategie terapeutiche complesse ed integrate, volte al controllo dei diversi fattori di rischio cardiovascolare, alla prevenzione delle possibili complicanze metaboliche, cardiovascolari e renali, ed alla riduzione del rischio cardiovascolare globale, come obiettivo prioritario identificato dalle più recenti linee guida internazionali. Le malattie cardiovascolari continuano, infatti, a rappresentare la principale causa di morbidità e mortalità a livello mondiale, e stime recenti dell'Organizzazione Mondiale di Sanità indicano come tale condizione sia destinata a peggiorare progressivamente ed inesorabilmente nel corso delle prossime due decadi. La prevalenza di condizioni come l'ipertensione arteriosa, l'obesità, la dislipidemia, il diabete mellito, è in costante e progressivo incremento non soltanto nei paesi industrializzati, ma anche e soprattutto nei cosiddetti paesi in via di sviluppo, configurando un quadro assai preoccupante di "pandemia" delle malattie cardiovascolari e delle loro principali complicanze. In tale contesto, il ruolo del medico di medicina generale (MMG), inteso come elemento centrale delle diverse strategie di prevenzione e di cura delle malattie cardiovascolari, appare sempre più rilevante e diversi sistemi sanitari nazionali, tra cui quello italiano, stanno progressivamente realizzando l'importanza di tale figura professionale nell'ambito della gestione integrata e "preventiva" delle malattie cardiovascolari.

Alla luce di tali considerazioni, il controllo efficace e rigoroso dei valori pressori nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa costituisce oggi uno dei capisaldi principali di qualsiasi strategia di prevenzione delle malattie cardiovascolari, essendo l'ipertensione arteriosa una condizione clinica estremamente comune, rappresentando il principale fattore di rischio cardiovascolare modificabile.

Tuttavia, anche negli studi osservazionali e di intervento più recenti, appare chiaro come la realizzazione di questo obiettivo sia tutt'altro che semplice nella pratica clinica quotidiana, dal momento che ancora oggi la percentuale di pazienti affetti da ipertensione arteriosa che raggiunge un efficace controllo dei valori pressori in accordo con le attuali raccomandazioni delle linee guida internazionali¹, si attesta mediamente tra il 20 ed il 30%^{2,3}. Alla luce di tale insoddisfacente controllo dei valori pressori nella popolazione generale di pazienti affetti da ipertensione arteriosa e, particolarmente, in quelli ad elevato rischio cardiovascolare, l'impiego di una terapia di combinazione (o di associazione) tra farmaci appartenenti a diverse classi di agenti antiipertensivi appare sempre più necessaria, al fine di raggiungere un efficace, persistente e ben tollerato controllo dei valori pressori.

Sulla base di questi presupposti, ed in particolare sulla base del persistente scarso controllo dei valori pressori con gli approcci terapeutici raccomandati negli ultimi anni, le principali raccomandazioni delle linee guida terapeutiche internazionali sull'ipertensione arteriosa hanno recentemente enfatizzato ed incoraggiato l'impiego della terapia di combinazione fin dalle prime fasi della pratica clinica dell'ipertensione arteriosa¹, anche come primo approccio, particolarmente quando il rischio cardiovascolare è elevato o quando sia necessario raggiungere obiettivi pressori più "ambiziosi" o ancora quando la monoterapia fallisca nel raggiungimento degli obiettivi pressori raccomandati. Tuttavia, ad oggi, nonostante siano stati condotti diversi studi clinici di confronto tra strategie di associazione in relazione all'efficacia antiipertensiva ed alla tollerabilità⁴⁻⁷, nessuno studio clinico aveva affrontato in modo diretto la questione del confronto tra strategie di associazione di farmaci antiipertensivi in termini di riduzione della morbidità e della mortalità cardiovascolare. Infatti, ogni moderna raccomandazione di strategia antiipertensiva, accanto al requisito di efficacia e di tollerabilità, deve essere basato sulla protezione cardiovascolare ed, eventualmente, sulla riduzione degli eventi cardiovascolari. In quest'ottica, lo studio *Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH)⁸ ha affrontato questo problema, confrontando la terapia di combinazione di un farmaco inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), benazepril, con un calcio-antagonista diidropiridinico (amlodipina)

nei confronti della terapia di combinazione dello stesso ACE-inibitore con un diuretico tiazidico (idroclorotiazide) in oltre 11.000 pazienti affetti da ipertensione arteriosa, attraverso un disegno sperimentale rigoroso (studio clinico randomizzato, controllato, in doppio-cieco), un preciso presupposto clinico (il confronto dall'inizio di due strategie di combinazione in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare globale) ed un potere statistico adeguato.

Nell'articolo del dottor Giuliano Tocci, vengono affrontati e discussi diversi aspetti rilevanti relativi ai risultati principali dello studio ACCOMPLISH⁸, aspetti che possono avere importanza fondamentale per la pratica clinica soprattutto per la gestione del paziente con ipertensione arteriosa ad elevato rischio cardiovascolare. Il primo aspetto è rappresentato dalla significativa superiorità della terapia di combinazione basata sull'associazione ACE-inibitore ed amlodipina nei confronti della terapia di combinazione ACE-inibitore e diuretico tiazidico in termini di significativa riduzione dei diversi obiettivi cardiovascolari predefiniti, in presenza di una sostanziale equivalenza in termini di efficace riduzione della pressione arteriosa tra le due strategie di trattamento⁸. Il secondo aspetto è legato ad un importante e significativo miglioramento del controllo dei valori pressori in una percentuale rilevante dei pazienti rispetto a quanto registrato al momento della inclusione nello studio⁸. Un ultimo aspetto, non meno rilevante dei precedenti, riguarda la comparabile tollerabilità delle due strategie antiipertensive, che hanno complessivamente determinato una bassa percentuale di interruzioni del trattamento⁸.

Nel loro complesso, questi risultati, ottenuti in una popolazione di pazienti con ipertensione ad elevato rischio cardiovascolare (circa il 25% dei pazienti avevano storia di pregresso infarto del miocardio, il 36% di pregressa rivascolarizzazione miocardica, oltre il 60% di diabete mellito) ed in trattamento con strategie terapeutiche moderne ed integrate, basate sull'impiego di farmaci antiaggreganti (circa il 65%), beta-bloccanti (circa il 47%) ed ipolipidizzanti (circa il 67%)⁸, sottolineano ancora una volta l'elevata efficacia, sicurezza e tollerabilità di una strategia di associazione basata su ACE-inibitori ed amlodipina, a conferma di precedenti risultati ottenuti in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare^{4,9,10}.

I risultati dello studio ACCOMPLISH⁸, nel contesto di questi e di altri importanti studi clinici condotti con amlodipina in pazienti a rischio cardiovascolare, propongono un ruolo centrale per questo calcio-antagonista diidropiridinico, non soltanto ai fini di un efficace controllo dell'ipertensione arteriosa anche in associazione con altri agenti antiipertensivi, ma soprattutto, ai fini di un sempre più efficace controllo degli eventi cardiovascolari. Oltre alla documentata efficacia ed all'eccellente profilo di tollerabilità dimostrati dall'amlodipina in questi studi clinici, ne va sottolineata la grande duttilità in termini di possibili associazione praticamente con tutte le altre classi di agenti antiipertensivi nella strategia terapeutica delle forme più resistenti o complesse di ipertensione arteriosa, nonché, senza dubbio, nei pazienti affetti da diabete mellito o ad elevato rischio cardiovascolare globale.

Massimo Volpe

Cardiologia, II Facoltà di Medicina, Sapienza Università di Roma

Bibliografia

- 1 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. *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;25:1105-87.
- 2 Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. *Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States*. Hypertension 2004;43:10-7.
- 3 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. *Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States*. JAMA 2003;289:2363-9.
- 4 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. *Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:895-906.
- 5 Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. *Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both*. N Engl J Med 2003;349:1893-906.
- 6 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial*. Lancet 2007;370:829-40.
- 7 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.
- 8 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients*. N Engl J Med 2008;359:2417-28.
- 9 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial*. Lancet 2004;363:2022-31.
- 10 Yasuda G, Ando D, Hirawa N, Umemura S, Tochikubo O. *Effects of losartan and amlodipine on urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy*. Diabetes Care 2005;28:1862-8.

Introduzione

L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare modificabili¹. La presenza di valori pressori elevati è, infatti, associata ad un significativo incremento del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori, tra cui infarto del miocardio, ictus cerebrale e morte per cause cardiovascolari². Inoltre, la presenza di elevati valori pressori può favorire lo sviluppo o la progressione del danno d'organo correlato all'ipertensione arteriosa (ipertrofia ventricolare sinistra, aterosclerosi carotidea o periferica, microalbuminuria, retinopatia, ecc.) e di complicanze metaboliche (sindrome metabolica, intolleranza glucidica o diabete mellito). A loro volta, la presenza di tali condizioni determina un significativo incremento del rischio di sviluppare insufficienza renale di grado terminale, scompenso cardiaco congestizio e morte per complicanze cardiovascolari o renali in questa tipologia di pazienti³. È noto, inoltre, come nella maggior parte dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa sia frequente il riscontro di molteplici fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, con conseguente ulteriore aumento del rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari e renali⁴.

Numerosi studi clinici di intervento hanno convincentemente dimostrato come la riduzione dei valori pressori entro i limiti raccomandati dalle linee guida internazionali per mezzo del trattamento farmacologico antiipertensivo determini una significativa riduzione del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori, ed in particolare di ictus cerebrale⁵. Alla luce di tali risultati, le più recenti edizioni delle linee guida europee per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione arteriosa sostengono una sostanziale equivalenza in termini di efficacia antiipertensiva nell'ambito delle cinque classi di farmaci antiipertensivi¹. Le stesse linee guida sottolineano, inoltre, come il beneficio maggiore sia correlato alla riduzione del rischio cardiovascolare globale nel singolo individuo, ottenuto fondamentalmente attraverso un controllo rigoroso dei diversi fattori di rischio e la riduzione dei valori pressori fino (ed in alcuni casi specifici, anche oltre) i valori di riferimento considerati normali, ossia valori di pressione arteriosa inferiori a 140/90 mmHg nella popolazione generale di pazienti affetti da ipertensione arteriosa e valori inferiori a 130/80 mmHg nei pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare¹.

Pertanto, nell'ambito di una gestione integrata e multidisciplinare del paziente affetto da ipertensione arteriosa, appare evidente come il raggiungimento di un controllo rapido, persistente ed efficace dei valori pressori rappresenti un obiettivo irrinunciabile per qualsiasi strategia terapeutica antiipertensiva, volta ad ottenere una riduzione significativa del rischio cardiovascolare globale (o totale) ed un'efficace prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari. Alla luce di tali considerazioni, la scelta di una terapia di combinazione con classi di farmaci antiipertensivi ad azione sinergica ed efficace appare razionale e vantaggiosa ed, in alcuni casi specifici, irrinunciabile.

Pressione arteriosa e rischio cardiovascolare

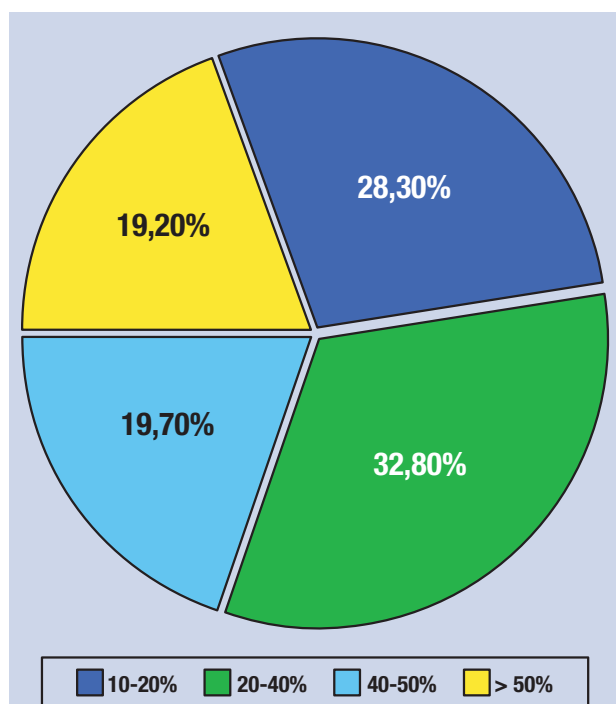
Nonostante le numerose e convincenti evidenze in favore dei benefici derivanti dalla riduzione dei valori pressori entro i limiti

raccomandati⁵, diversi studi osservazionali hanno concordemente dimostrato come la percentuale di pazienti con ipertensione arteriosa che effettivamente raggiunge il controllo dei valori pressori rimanga assai scarsa nei diversi paesi occidentali⁶. In particolare, una recente analisi degli studi clinici osservazionali condotti in Italia nel corso degli ultimi 15 anni in ambito di ipertensione arteriosa ha dimostrato come la maggior parte dei pazienti ipertesi in trattamento abbia valori pressori al di sopra dei valori di normalità, e come circa 2/3 di questi pazienti abbia un profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato⁴. A tale riguardo, occorre ricordare come anche nelle condizioni cliniche più rigorose riscontrate negli studi clinici internazionali, il controllo dei valori pressori venga raggiunto spesso soltanto in una percentuale relativamente modesta dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa⁷, proporzione che si riduce ulteriormente nei pazienti con ipertensione arteriosa ad elevato rischio cardiovascolare, come ad esempio i pazienti diabetici⁷. Infine, analisi recenti dei risultati dei principali studi clinici internazionali dimostrano come nella maggior parte dei casi sia necessario l'impiego di due o più farmaci antiipertensivi, per poter raggiungere un controllo efficace dei valori pressori e come solo una percentuale limitata dei pazienti inclusi in tali studi rimanga, di fatto, in trattamento con una monoterapia, essendo la maggior parte di essi trattati con terapie di combinazione^{8,9}.

Una delle possibili spiegazioni di tale insoddisfacente controllo dei valori pressori sembra risiedere nel persistente e frequente uso, da parte dei medici, della monoterapia nella pratica clinica della maggior parte dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, anche in caso di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato¹⁰. A tale riguardo, una recente analisi condotta sulle abitudini e sulle preferenze dei cardiologi ambulatoriali in relazione alla gestione clinica dell'ipertensione arteriosa ha sottolineato come la maggior parte dei medici intervistati utilizzi, nella maggior parte dei casi, una monoterapia per il trattamento di tale patologia, mentre l'impiego della terapia di associazione venga riservato ad una percentuale molto ridotta di pazienti affetti da ipertensione arteriosa¹¹ (Fig. 1).

Alla luce di tali considerazioni appare evidente come l'impiego di strategie terapeutiche razionali ed integrate debba essere necessariamente incrementato, al fine di migliorare sensibilmente il controllo dell'ipertensione arteriosa nella popolazione generale, come peraltro sostenuto dalle linee guida internazionali. Le raccomandazioni delle linee guida internazionali sostengono, infatti, come l'impiego della terapia di combinazione con due o più farmaci antiipertensivi debba essere considerato come trattamento di prima scelta in presenza di un profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, quando sia necessario raggiungere un controllo più rigoroso dei valori pressori o quando persista uno scarso controllo dei valori pressori in monoterapia¹².

La terapia di combinazione diviene, quindi, necessaria ogniqualvolta la monoterapia non è sufficiente, ma anche come trattamento di prima scelta in alcune specifiche condizioni cliniche, ad esempio, in pazienti con valori pressori marcatamente elevati, oppure quando è necessario raggiungere obiettivi pressori particolarmente "ambiziosi" (ad esempio, nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa e diabete mellito), oppure quando il paziente abbia un profilo di rischio elevato o molto elevato. In tali condi-

**Figura 1.**

Risultati di uno studio osservazionale condotto in Italia mediante somministrazione di un questionario ai MMG su tutto il territorio nazionale. Nella loro pratica clinica quotidiana, solo il 20% circa dei medici intervistati ha dichiarato di utilizzare una terapia di combinazione in una percentuale maggiore del 50% dei propri pazienti, nonostante la maggior parte di questi sia riportata essere ad elevato rischio cardiovascolare.

zioni cliniche, i vantaggi della terapia di combinazione sono noti e generalmente si possono sintetizzare in un'azione più rapida, efficace e persistente da parte della terapia farmacologica antiipertensiva, soprattutto quando vengono coinvolti meccanismi di azione sinergici e complementari. Inoltre, occorre sottolineare come l'impiego di una terapia di combinazione determini spesso un minor numero di effetti indesiderati o collaterali, a causa dell'azione contro-regolatoria dei farmaci che vengono utilizzati nelle terapie di associazione razionali, con conseguente notevole miglioramento dell'aderenza del paziente alla terapia prescritta, legato sia alla riduzione dei possibili eventi avversi, che alla consapevolezza ed alla rapidità del raggiungimento dell'obiettivo della terapia (controllo dei valori pressori).

Razionale per l'impiego della terapia di combinazione nella gestione clinica dell'ipertensione arteriosa

Sebbene le linee guida precedenti abbiano spesso raccomandato di iniziare il trattamento dell'ipertensione arteriosa utilizzando i farmaci a basse dosi e, quindi, praticando incrementi progressivi molto cauti (specialmente per evitare lo sviluppo di effetti collaterali)¹³, i risultati degli studi clinici più recenti suggeriscono che per raggiungere gli obiettivi pressori sia preferibile non attendere molto tempo, dal momento che (in presenza di un rischio cardiovascolare elevato o molto elevato) può aumentare in modo considerevole il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, come infarto

del miocardio ed ictus cerebrale^{14,15}. Come precedentemente discusso, le raccomandazioni delle attuali linee guida¹ si basano sui risultati di diversi studi clinici internazionali, randomizzati, controllati, condotti nel corso degli ultimi anni, nei quali l'impiego dei farmaci calcio-antagonisti, ed in particolare di amlodipina, sia in monoterapia che in strategie di combinazione ha consentito di: 1) ridurre in modo significativo i valori pressori; 2) aumentare la percentuale di pazienti che raggiungevano un efficace controllo dei valori pressori; 3) migliorare significativamente la prognosi dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa a diverso profilo di rischio cardiovascolare¹⁶.

I risultati di tali studi, condotti con il rigore metodologico della medicina basata sulle evidenze, hanno, peraltro, dimostrato in modo inconfutabile come l'impiego di farmaci calcio-antagonisti, tra cui soprattutto di amlodipina, possa essere considerato sicuro e ben tollerato in un'ampia proporzione di pazienti affetti da ipertensione arteriosa, nefropatia diabetica, cardiopatia ischemica, ictus cerebrale, scompenso cardiaco congestizio ed insufficienza renale di grado terminale, confutando in modo definitivo l'ipotesi di un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare correlato all'impiego delle molecole di prima generazione, come osservato in precedenti analisi condotte alla fine degli anni '80¹⁷.

Dal momento che le evidenze acquisite nel corso delle ultime due decadi hanno chiaramente dimostrato come l'ipertensione arteriosa abbia alla base diversi meccanismi fisiopatologici multifattoriali che interagiscono fra di loro, la combinazione di diverse classi di farmaci dotate di differenti meccanismi di azione appare di fondamentale importanza per potenziare l'effetto antiipertensivo delle singole classi ed anche per sfruttare diversi meccanismi contro-regolatori, che possono ridurre il rischio di sviluppare effetti indesiderati o collaterali, spesso correlati all'aumento di dosaggio dell'una o dell'altra componente della terapia di associazione.

I benefici della terapia di combinazione sono, dunque, prevalentemente legati ad un'aumentata efficacia antiipertensiva basata sulla combinazione di differenti meccanismi di azione, su una minore incidenza di effetti avversi sia in virtù dell'impiego di dosi più basse e degli effetti contro-regolatori, ed anche sul fatto che, spesso, la terapia di combinazione è in grado di garantire una maggiore azione protettiva che limita lo sviluppo del danno d'organo. Un'altra importante motivazione è rappresentata dal fatto che iniziare il trattamento farmacologico con una terapia di combinazione, anche preconstituita, basata su due farmaci, può consentire di raggiungere più precocemente gli obiettivi pressori rispetto a quanto ci si possa generalmente attendere dall'impiego di un solo farmaco antiipertensivo.

Quando si utilizzano insieme due farmaci antiipertensivi, si possono utilizzare delle terapie preconstituite in combinazione fissa, oppure attraverso l'assunzione di compresse separate, la cosiddetta associazione libera. Sebbene il dosaggio fisso delle componenti della terapia di combinazione possa apparire come un limite alla flessibilità a modulare le strategie di trattamento antiipertensivo, in realtà la combinazione fissa conferisce notevoli vantaggi in termini di aumentata *compliance* ed aderenza alla terapia antiipertensiva, in quanto riduce il numero di compresse che ciascun paziente deve assumere ed anche il numero di somministrazioni. In generale, la combinazione fissa può consentire anche un signi-

ficativo vantaggio economico, non soltanto per il fatto di poter somministrare una sola compressa, ma anche perché si realizzano migliori risultati sul controllo pressorio e sulle complicanze cardiovascolari, oltre che sul numero di visite necessarie al medico per raggiungere il controllo pressorio.

Tra i diversi tipi di terapia di associazione attualmente disponibili, efficaci ed associate a pochi effetti collaterali, quelle che appaiono oggi decisamente più razionali sono quelle basate su farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina ed i diuretici tiazidici a basso dosaggio. Un'altra strategia che appare razionale è rappresentata dall'associazione di calcio-antagonisti diidropiridinici o con ACE-inibitori o con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II. Meno razionale appare la terapia di associazione preconstituita basata sull'impiego di beta-bloccanti ed idroclorotiazide, che sebbene largamente utilizzata in passato, appare oggi non consigliabile, soprattutto nei pazienti con alterazioni metaboliche, obesità, iperuricemia ed anche nei pazienti agli estremi delle fasce di età (molto giovani o molto anziani). Un'altra terapia di associazione che è stata sostenuta nel recente passato, ma che oggi appare essere meno indicata nella gestione clinica del paziente affetto da ipertensione arteriosa, soprattutto alla luce dei risultati dello studio *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET)¹⁸, è quella basata sull'impiego combinato di ACE-inibitori ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, che pur in presenza di un effetto sinergico in termini di riduzione della pressione arteriosa non ha, viceversa, determinato un consistente incremento degli effetti collaterali.

Terapie di combinazione basate su calcio-antagonisti: focus su amlodipina

Le combinazioni basate su un farmaco che blocca il sistema renina-angiotensina e su un calcio-antagonista, come ad esempio amlodipina, costituiscono un'associazione terapeutica estremamente razionale e molto utile nella pratica clinica del paziente affetto da ipertensione arteriosa a diversi livelli di rischio cardiovascolare globale. Questo approccio terapeutico appare, infatti, molto efficace nel ridurre la pressione arteriosa ed aumentare la percentuale di pazienti che raggiungono gli obiettivi pressori o che rispondono alla terapia antiipertensiva, in virtù dell'evidente sinergismo di azione che combina l'effetto dei due farmaci a livello pre-capillare e post-capillare, rispettivamente. Diversi studi hanno, infatti, dimostrato come tale associazione sia in grado di determinare il potenziamento reciproco dell'efficacia antiipertensiva, nonché una riduzione dell'incidenza dell'effetto collaterale più frequente e fastidioso dei farmaci calcio-antagonisti diidropiridinici, rappresentato dallo sviluppo dell'edema a livello degli arti inferiori. Infatti, i calcio-antagonisti possono provocare un aumento della pressione intracapillare, che determina una selettiva riduzione del tono arteriolare pre-capillare e secondariamente lo sviluppo di edema, mentre i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina sono in grado, invece, di dilatare il letto vascolare arterioso a livello dei vasi di capacitanza, e questo si traduce in una riduzione dell'edema pretibiale indotto dai calcio-antagonisti. Anche l'attivazione riflessa del sistema simpato-adrenergico indotto dall'impiego dei calcio-antagonisti diidropiridinici (responsabile del potenziale sviluppo di tachicardia, rossore cutaneo ed

altre reazioni legate all'attivazione simpatica) può essere ben controllata dal trattamento concomitante con farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina.

Molti studi clinici recenti hanno, inoltre, consentito di dimostrare che la terapia di combinazione basata sull'impiego di farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina e farmaci calcio-antagonisti, possa determinare significativi vantaggi in termini di eventi cardiovascolari maggiori, ossia infarto del miocardio ed ictus cerebrale. Alcuni studi clinici, generalmente percepiti come studi di monoterapia, hanno contrariamente richiesto l'impiego della terapia di associazione nella maggior parte dei pazienti inclusi. In particolare, in questi studi clinici è stato frequentemente impiegato il calcio-antagonista amlodipina, sia in monoterapia che in terapia di combinazione; per tali motivi, amlodipina viene oggi considerato come il farmaco calcio-antagonista di riferimento, essendo dotato del maggior numero di evidenze derivate dal maggior numero di pazienti inclusi in studi clinici internazionali, randomizzati, controllati.

Ad esempio, lo studio *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT)¹⁹, è stato originariamente concepito per confrontare l'efficacia di tre strategie antiipertensive in monoterapia, ossia clortalidone, amlodipina o lisinopril, in una popolazione complessiva di circa 33.000 pazienti di età superiore a 55 anni, affetti da ipertensione arteriosa ed aventi almeno un fattore di rischio cardiovascolare associato; in realtà, lo studio è terminato con oltre il 60% dei pazienti in trattamento con una terapia di associazione, indipendentemente dal gruppo di randomizzazione in cui erano stati inclusi all'inizio. Questo progressivo passaggio dalla monoterapia alla terapia di associazione, registrato nello studio ALLHAT¹⁹, è coinciso con un netto miglioramento del controllo della pressione arteriosa, che ha raggiunto alla fine circa il 60% dei pazienti inclusi nello studio, particolarmente evidente nel gruppo di pazienti randomizzati a ricevere la terapia basata su amlodipina. Anche nello studio *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study* (LIFE)²⁰, che era stato concepito come uno studio parallelo di confronto tra due gruppi di pazienti trattati con il beta-bloccante atenololo o con l'antagonista recettoriale dell'angiotensina II losartan, in circa 9000 pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale e segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra, l'impiego della terapia di combinazione, soprattutto con idroclorotiazide, in tutti e due i bracci di trattamento, è stato pressoché immediato e necessario per raggiungere un efficace controllo dei valori pressori.

Lo studio *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA)²¹ era stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza sull'infarto del miocardio e sulla malattia coronarica della terapia basata sul beta-bloccante atenololo, con l'eventuale aggiunta di un diuretico tiazidico, rispetto alla terapia basata sul calcio-antagonista diidropiridinico amlodipina con l'eventuale aggiunta dell'ACE-inibitore perindopril in oltre 19.000 pazienti affetti da ipertensione arteriosa di età compresa tra 40 e 70 anni ed almeno tre fattori di rischio cardiovascolare associati. Anche in questo studio, la maggioranza dei pazienti in entrambi i bracci di trattamento ha avuto bisogno dell'impiego di almeno due farmaci in associazione, al fine di raggiungere un efficace controllo dei valori pressori, che è stato raggiunto in

un'ampia proporzione di pazienti inclusi nello studio. I risultati di questo studio hanno dimostrato che il regime basato sull'amlodipina e l'ACE-inibitore determinava una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori ed induceva una minore incidenza di diabete mellito rispetto alla strategia basata sul beta-bloccante e sul diuretico. Questi effetti non sembrano essere, peraltro, correlati all'effetto di riduzione dei valori pressori, che è risultato solo leggermente diverso nei due bracci di trattamento. Questa ed altre osservazioni fanno ritenere come alcune strategie di associazione siano superiori ad altre, indipendentemente dai valori pressori raggiunti.

È importante, infine, ricordare come i benefici osservati in questi studi clinici, condotti con la metodologia rigorosa della medicina basata sulle evidenze, devono essere riferiti alle singole molecole che sono state impiegate nei diversi studi e non devono essere, pertanto, riferiti alle stesse molecole con altra composizione chimica (cosiddetti "farmaci generici") o ad altre molecole della stessa classe, la cui sostituzione rispetto alla molecola originale potrebbe non consentire di ottenere gli stessi benefici attesi, come pure lo stesso profilo di sicurezza e tollerabilità.

Lo studio ACCOMPLISH

Più recentemente, i risultati dello studio *Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH)²² hanno consentito di dimostrare come il paragone diretto tra due regimi terapeutici in combinazione fissa, utilizzati fin dall'inizio dello studio, in pazienti affetti da ipertensione arteriosa ad elevato rischio di eventi cardio-

vascolari, rappresenti una strategia razionale, sicura ed efficace. In questo studio, l'associazione di un farmaco bloccante il sistema renina-angiotensina con un calcio-antagonista ha dimostrato di essere in grado di determinare una significativa riduzione del numero di eventi cardiovascolari in oltre 11.000 pazienti trattati rispetto all'associazione basata sullo stesso farmaco ed un diuretico tiazidico, durante un periodo di osservazione di oltre 3 anni. Il razionale di questo studio nasce dalla constatazione, precedentemente discussa, relativa al persistente ed insoddisfacente controllo dei valori pressori nella popolazione generale dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, e particolarmente in quelli ad elevato profilo di rischio cardiovascolare⁴. Tale condizione sembra essere in parte dovuta ad una sorta di "inerzia" della classe medica ad aumentare, quando necessario, il dosaggio della terapia antiipertensiva, al fine di raggiungere il controllo dei valori pressori, ed in parte anche alla scarsa aderenza o *compliance* dei pazienti al trattamento antiipertensivo prescritto²³. Occorre, infatti, ricordare come, per le caratteristiche cliniche stesse dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa (elevato rischio cardiovascolare e difficoltà nell'ottenere la riduzione dei valori pressori entro i limiti raccomandati), spesso il trattamento farmacologico antiipertensivo è caratterizzato da un elevato numero di farmaci, da assumere in momenti diversi della giornata, con conseguente possibilità di mancanza di assunzione della terapia (sia per dimenticanza, che per sospensione autonoma della terapia). Va inoltre ricordato come i pazienti affetti da ipertensione arteriosa assumano molto spesso altre terapie farmacologiche per il trattamento di condizioni cliniche concomitanti, come ad esempio la dislipidemia, il diabete mellito, la cardiopatia ischemica, ecc. In

TABELLA I
Prevalenza fattori di rischio e caratteristiche cliniche dei pazienti inclusi nello studio ACCOMPLISH.

	Gruppo benazepril e amlodipina (n = 5744)	Gruppo benazepril e idroclorotiazide (n = 5762)
Fattori di rischio, n. (%)		
Precedente infarto del miocardio	1337 (23,3)	1372 (23,8)
Precedente ictus cerebrale	762 (13,3)	736 (12,8)
Precedente ospedalizzazione per angina instabile	653 (11,4)	671 (11,6)
Diabete mellito	3478 (60,6)	3468 (60,2)
Malattia renale	352 (6,1)	353 (6,1)
Filtrato glomerulare stimato < 60	1047 (18,2)	1030 (17,9)
Precedente rivascolarizzazione coronarica	2044 (35,6)	2073 (36,0)
• by-pass aorto-coronarico	1248 (21,7)	1197 (20,8)
• intervento coronarico percutaneo	1055 (18,4)	1123 (19,5)
Ipertrofia ventricolare sinistra	1763 (13,3)	758 (13,2)
Altri:		
• fumo	641 (11,2)	658 (11,4)
• dislipidemia	4221 (73,5)	4319 (75,0)
• fibrillazione atriale	376 (6,5)	403 (7,0)

questo contesto, l'impiego della terapia di combinazione risulta, seppure necessaria per una efficace riduzione del rischio cardiovascolare, al tempo stesso difficile da applicare (e soprattutto da mantenere) nella pratica clinica quotidiana. Ad esempio, in condizioni basali (ossia al momento dell'inclusione nello studio), circa il 97% dei pazienti inclusi nello studio ACCOMPLISH era in trattamento antiipertensivo stabile, di cui il 74% in terapia di combinazione, ma solo il 37,5% mostrava valori di pressione arteriosa entro i limiti considerati normali ²². Inoltre, circa il 67% assumeva farmaci ipocolesterolemizzanti, circa il 47% farmaci beta-bloccanti e circa il 64% assumeva antiaggreganti, a sottolineare ancora una volta la complessità dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa e l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti inclusi nello studio ACCOMPLISH ²², come mostrato in Tabella I.

Una volta inclusi nello studio, dopo un periodo di sospensione (*wash-out*) della terapia farmacologica della durata di 2 settimane, i pazienti dello studio ACCOMPLISH ²² sono stati randomizzati a ricevere come prima scelta un trattamento antiipertensivo basato sull'associazione precostituita di un farmaco ACE-inibitore (benazepril) e di un farmaco calcio-antagonista (amlodipina) ($n = 5721$) oppure un'associazione precostituita di un farmaco ACE-inibitore (benazepril) e di un diuretico tiazidico ($n = 5741$). L'obiettivo primario composto di questo studio comprende morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus cerebrale ed ospedalizzazione per angina instabile, procedure di rivascularizzazione coronarica, arresto cardiaco resuscitato ²².

Al termine dello studio, ed in presenza di una riduzione pressoché comparabile dei valori pressori tra le due strategie terapeutiche, il trattamento basato sulla terapia di associazione precostituita ACE-inibitori ed amlodipina ha determinato un significativo

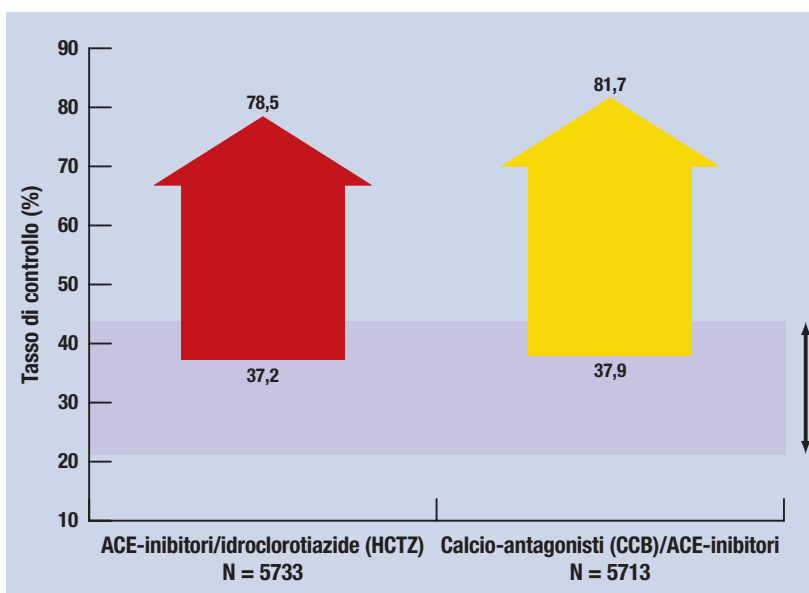


Figura 2.

Aumento della percentuale di pazienti che raggiungono il controllo dei valori pressori nei pazienti inclusi nello studio ACCOMPLISH rispetto alle condizioni basali.

miglioramento del controllo dei valori pressori rispetto a quanto osservato con la terapia di combinazione precostituita basata su ACE-inibitori e diuretici tiazidici, come schematicamente mostrato in Figura 2 ²². Tale effetto positivo sul controllo dei valori pressori si è tradotto in un evidente e significativo beneficio in termini di riduzione dell'incidenza dell'obiettivo primario composto e delle sue singole componenti, che rappresentavano obiettivi secondari dello studio, come mostrato in Figura 3. L'efficacia della terapia di associazione basata su ACE-inibitori ed amlodipina in termini di riduzione dell'incidenza dell'obiettivo primario e dei diversi obiettivi secondari è stata tale da determinare l'interruzione prematura dello studio, avvenuta nel gennaio 2008 (quando 1231 pazienti avevano raggiunto l'obiettivo primario dello studio, pari a circa il 75% del numero stimato di pazienti necessari per l'interruzione dello studio), a causa del-

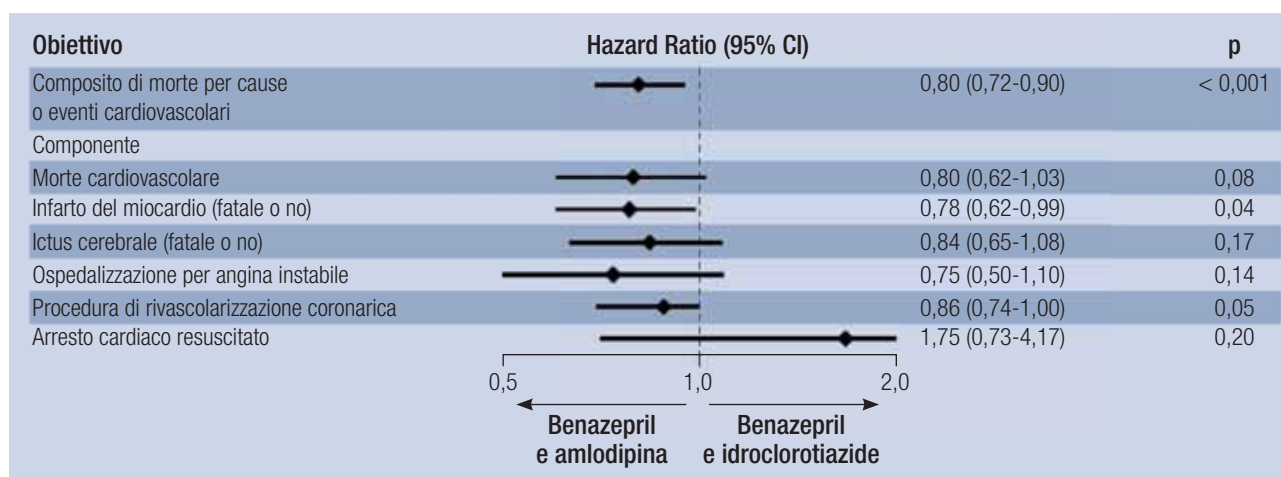


Figura 3.

Incidenza dell'obiettivo primario composto e delle singole componenti dell'obiettivo primario nei pazienti inclusi nello studio ACCOMPLISH.

SIMG - SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze • Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315 • simg@dada.it • www.simg.it

La presente scheda di iscrizione deve essere rispedita alla SIMG, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze, in originale oppure anche via fax allo 055 7130315, unitamente al pagamento della quota associativa pari a Euro 125,00 da effettuarsi tramite:

- versamento sul c/c postale n. 14768501 intestato a SIMG - Società Italiana di Medicina Generale, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze;
- inviando assegno circolare Non Trasferibile intestato a SIMG - Società Italiana di Medicina Generale, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze;
- bonifico bancario personale effettuato a favore del conto corrente bancario intestato a: SOCIETÀ ITALIANA MEDICINA GENERALE; presso: Banca Nazionale del Lavoro, Agenzia di Sesto Fiorentino. IBAN: IT13W0100538100000000001982;
- con carta di credito inviando la relativa autorizzazione (v. allegato) completa di firma in originale;
- con Rid richiedendo la modulistica alla segreteria SIMG.

Il sottoscritto dott./prof. Cognome Nome
Nato a prov. Il / / residente a
Prov. Cap. Via
Tel. (casa) Tel. (studio)
Fax Cellulare E-mail:
Codice fiscale Partita IVA
Anno di laurea Università di
Specializzazioni: 1) 2) 3)
Attività: ☐ MG ☐ Universitario ☐ Libero Professionista ☐ Specialista
Lingue: ☐ Inglese ☐ Francese ☐ Tedesco ☐ Spagnolo ☐
Eventuale l'indirizzo: (Studio/Abitazione/Indirizzo/fiscale) via
Località Prov. Cap.
A conoscenza dello statuto SIMG In fede
Data Firma socio presentatore

Autorizzazione

Il sottoscritto
Nato a il
Residente a
Via/piazza n.
Documento di riconoscimento n.
Rilasciato da: il
Titolare carta di credito VISA n.
Titolare carta di credito Mastercard n.
Scadenza:

Autorizza

La SIMG Società Italiana di Medicina Generale a prelevare dalla carta di credito sopra descritta l'importo di:

€ (.....)

..... lì,

.....

Firma e timbro

SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze

**DOMANDA
DI ISCRIZIONE**



**Euro 125,00
quota per il 2009**

SIMG - SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze • Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315 • simg@dada.it • www.simg.it

Il sottoscritto dott./prof.

Via n.

Cap. Città Prov.

Tel. (casa) Tel. (studio) Fax

Cellulare E-mail:

Codice fiscale Partita IVA

chiede che gli venga inviata in abbonamento la Rivista di Politica Professionale della Medicina Generale - SIMG
allego copia della ricevuta di versamento sul c/c postale n. 14768501 intestato a: SIMG - Società Italiana di Medicina Generale - per l'importo di € 25,82

Data In fede

La presente scheda deve essere spedita alla SIMG, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze in originale oppure anche via fax allo 055 7130315



Euro 125,00
quota per il 2009

SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze

**DOMANDA
DI ABBONAMENTO**



l'evidente beneficio legato all'impiego della strategia basata su ACE-inibitori ed amlodipina rispetto alla strategia basata su ACE-inibitori e diuretici.

Occorre, peraltro, sottolineare come il beneficio legato a tale strategia si sia mantenuto per tutte le componenti dell'obiettivo primario, come mostrato in Figura 3, ma soprattutto anche quando sono stati considerati altri obiettivi predefiniti dello studio. A tale riguardo, la strategia basata sulla terapia di associazione con ACE-inibitori ed amlodipina ha determinato una significativa riduzione dell'incidenza dell'obiettivo composito di morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale ed ictus cerebrale non fatale, corrispondente all'obiettivo primario dello studio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE)²⁴, rispetto a quanto osservato nel gruppo di pazienti in trattamento con la strategia di associazione con ACE-inibitori e diuretici tiazidici. Infine, il mancato inserimento dell'obiettivo scompenso cardiaco (definito come ospedalizzazione per scompenso cardiaco) nell'ambito dell'obiettivo primario composito dello studio, non ha condizionato la dimostrazione dell'efficacia della terapia di associazione con ACE-inibitori ed amlodipina rispetto alla terapia con ACE-inibitori e diuretici tiazidici.

A tale riguardo, il mancato inserimento dello scompenso cardiaco avrebbe potuto condizionare il beneficio osservato nel gruppo di pazienti in trattamento con amlodipina rispetto a quanto osservato nel gruppo di pazienti in trattamento con diuretici, essendo i primi maggiormente propensi a sviluppare edemi declivi (segno spesso confuso con la presenza di un iniziale scompenso cardiaco) rispetto ai secondi. Allo stesso modo, l'inserimento degli eventi coronarici e dei ricoveri per angina potrebbe avere favorito l'associazione terapeutica basata su calcio-antagonisti rispetto a quella basata su diuretici. Tuttavia, quando l'ospedalizzazione per scompenso

cardiaco è stata aggiunta alle diverse componenti dell'obiettivo primario, è stato mantenuto il beneficio nel gruppo di pazienti in trattamento con la associazione con ACE-inibitori ed amlodipina rispetto alla terapia con ACE-inibitori e diuretici tiazidici.

Inoltre, occorre sottolineare come la terapia di combinazione pre-costituita ha registrato un significativo incremento dell'aderenza dei pazienti al trattamento farmacologico antiipertensivo. Al termine dello studio, infatti, circa il 50% dei pazienti era in trattamento con una sola compressa al giorno.

Conclusioni

Diverse tra le considerazioni sopra riportate fanno ritenere come siano necessari ulteriori progressi nella terapia dell'ipertensione arteriosa. In particolare, la scelta dei componenti da utilizzare nella terapia di combinazione, nonché il ricorso precoce ad essa, rappresentano passaggi importanti, al fine di ottenere un migliore controllo della pressione arteriosa. Da questo punto di vista, l'impiego di terapie di combinazione tra farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina e farmaci calcio-antagonisti, tra cui amlodipina, appare essere un approccio moderno, efficace e razionale, in grado di migliorare significativamente il controllo dell'ipertensione arteriosa, ridurre il rischio di comparsa di effetti indesiderati e migliorare la prognosi dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa a diverso rischio cardiovascolare. In particolare, l'impiego di strategie terapeutiche basate sul calcio-antagonista amlodipina ha dimostrato di conferire notevoli benefici aggiuntivi, oltre il controllo dei valori pressori, contribuendo in modo significativo a ridurre la morbidità e la mortalità cardiovascolare in diverse condizioni cliniche lungo tutto il *continuum* cardiovascolare e renale.

Key messages

- L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare, la cui presenza è stata correlata ad un aumento significativo del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare e renale.
- Il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa riduce in modo significativo il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e renali; nella maggior parte dei pazienti ipertesi è necessario l'impiego di almeno due o più farmaci antiipertensivi, al fine di raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati.
- L'impiego della terapia di combinazione consente di aumentare la percentuale di pazienti che raggiunge il controllo dei valori pressori, ridurre il rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare e renale, ridurre il rischio di sviluppare eventi indesiderati dose-dipendenti rispetto alla monoterapia.
- Studi clinici internazionali, randomizzati, controllati, hanno dimostrato come l'impiego di terapie di combinazione basate su farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina e calcio-antagonisti diidropiridinici, tra cui amlodipina, consentono di ottenere significativi benefici, oltre il controllo dei valori pressori.
- I risultati dello studio ACCOMPLISH dimostrano come l'impiego iniziale della terapia di combinazione basata su ACE-inibitori (benazepril) e calcio-antagonisti (amlodipina) determini un significativo beneficio in termini di riduzione della morbidità e della mortalità cardiovascolare, a parità di riduzione dei valori pressori, rispetto a quanto ottenuto con la terapia di associazione basata su ACE-inibitori (benazepril) e diuretici tiazidici.
- Alla luce dei risultati dello studio ACCOMPLISH, è ragionevole supporre come un impiego più esteso e razionale della terapia di combinazione basata su farmaci calcio-antagonisti ed inibitori del sistema renina-angiotensina possa determinare, in un prossimo futuro, un migliore controllo dell'ipertensione arteriosa ed un maggiore controllo delle complicanze cardiovascolari e renali ad essa correlate.

Bibliografia

- ¹ Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. *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;25:1105-87.
- ² 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.
- ³ Volpe M, Tocci G, Pagannone E. *Fewer mega-trials and more clinically oriented studies in hypertension research? The case of blocking the renin-angiotensin-aldosterone system*. J Am Soc Nephrol 2006;17(Suppl. 2):S36-43.
- ⁴ Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, Ambrosioni E, et al. *Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension*. J Hypertens 2007;25:1491-8.
- ⁵ Turnbull F. *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials*. Lancet 2003;362:1527-35.
- ⁶ Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. *Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States*. Hypertension 2004;43:10-7.
- ⁷ Mancia G, Grassi G. *Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials*. J Hypertens 2002;20:1461-4.
- ⁸ Sarafidis PA, Bakris GL. *Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment*. J Am Coll Cardiol 2008;52:1749-57.
- ⁹ Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. Hypertension 2008;51:1403-19.
- ¹⁰ Struijker-Boudier HA, Ambrosioni E, Holzgreve H, Laurent S, Mancia G, Ruilope LM, et al. *The need for combination antihypertensive therapy to reach target blood pressures: what has been learned from clinical practice and morbidity-mortality trials?* Int J Clin Pract 2007;61:1592-602.
- ¹¹ Tocci G, Giovannelli F, Sciarretta S, Ferrucci A, Zito GB, Volpe M. *Management of hypertension and stroke prevention: results of the Italian cardiologist survey*. Int J Clin Pract 2009;63:207-16.
- ¹² Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. *Practice guidelines 2007 for the treatment of arterial hypertension*. G Ital Cardiol (Rome) 2007;8:389-479.
- ¹³ *1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension*. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17:151-83.
- ¹⁴ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-62.
- ¹⁵ Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. *Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study*. HOT Study Group. J Hypertens 2001;19:1149-59.
- ¹⁶ Volpe M, Tocci G. *Integrated cardiovascular risk management for the future: lessons learned from the ASCOT trial*. Aging Clin Exp Res 2005;17(Suppl. 4):46-53.
- ¹⁷ Psaty BM, Furberg CD. *Clinical implications of the World Health Organization-International Society of Hypertension statement on calcium antagonists*. J Hypertens 1997;15:1197-200.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ *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.
- ²⁰ Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. Lancet 2002;359:995-1003.
- ²¹ Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. *Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:895-906.
- ²² Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients*. N Engl J Med 2008;359:2417-28.
- ²³ Volpe M, Alderman MH, Furberg CD, Jackson R, Kostis JB, Laragh JH, et al. *Beyond hypertension toward guidelines for cardiovascular risk reduction*. Am J Hypertens 2004;17:1068-74.
- ²⁴ Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med 2000;342:145-53.