

Terapia di combinazione: cosa dicono le linee guida?



CLAUDIO BORGI

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE,
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Corrispondenza Claudio Borghi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, via Massarenti, 9 Pad. Murri, Bologna, Tel. 051 636 2 848, Fax 051 391320, E-mail: claudio.borghi@unibo.it

Riassunto l'ipertensione arteriosa è uno dei più importanti fattori di rischio il cui impatto cardiovascolare risulta ridotto in maniera proporzionale al controllo della pressione arteriosa. Nonostante la disponibilità di farmaci antiipertensivi efficaci, la percentuale di pazienti che acquisisce un buon controllo pressorio risulta inferiore al 40% in conseguenza di una serie di diversi fattori, tra i quali uno dei più rilevanti è lo scarso impiego alla terapia di associazione. Le linee guida suggeriscono il ruolo primario delle combinazioni tra farmaci antiipertensivi come soluzione terapeutica in grado di migliorare il controllo pressorio e ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari. Tra le diverse associazioni disponibili le linee guida identificano alcune soluzioni prioritarie, identificabili sulla base di criteri di ordine farmacologico e clinico e che includono farmaci bloccanti in RAS (sistema renina-angiotensina), calcio-antagonisti e diuretici. Nell'ambito di queste soluzioni, l'associazione tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti ha dimostrato la sua superiorità rispetto alle possibili altre soluzioni sulla base di evidenze disponibili che ne sostengono la maggiore efficacia in termini prognostici (studio ASCOT-BPLA, *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*, studio ACCOMPLISH, *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*) attraverso una migliore interazione tra migliore controllo degli elevati valori pressori ed effetti favorevoli nei confronti dei fattori di rischio addizionali, che complessivamente condizionano la probabilità di complicanze cardiovascolari e renali e con essa il ruolo deleterio dell'ipertensione arteriosa. In rapporto ai principi delle linee guida, l'associazione Perindopril + Amlodipina presenta maggiori caratteristiche di corrispondenza rispetto alla logica che le sostiene e, sulla base del profilo farmacologico e delle evidenze cliniche, rappresenta il prototipo della sintesi tra razionale di intervento ed evidenza di efficacia.

Parole chiave ipertensione arteriosa, associazione, ACE-inibitori, calcio-antagonisti

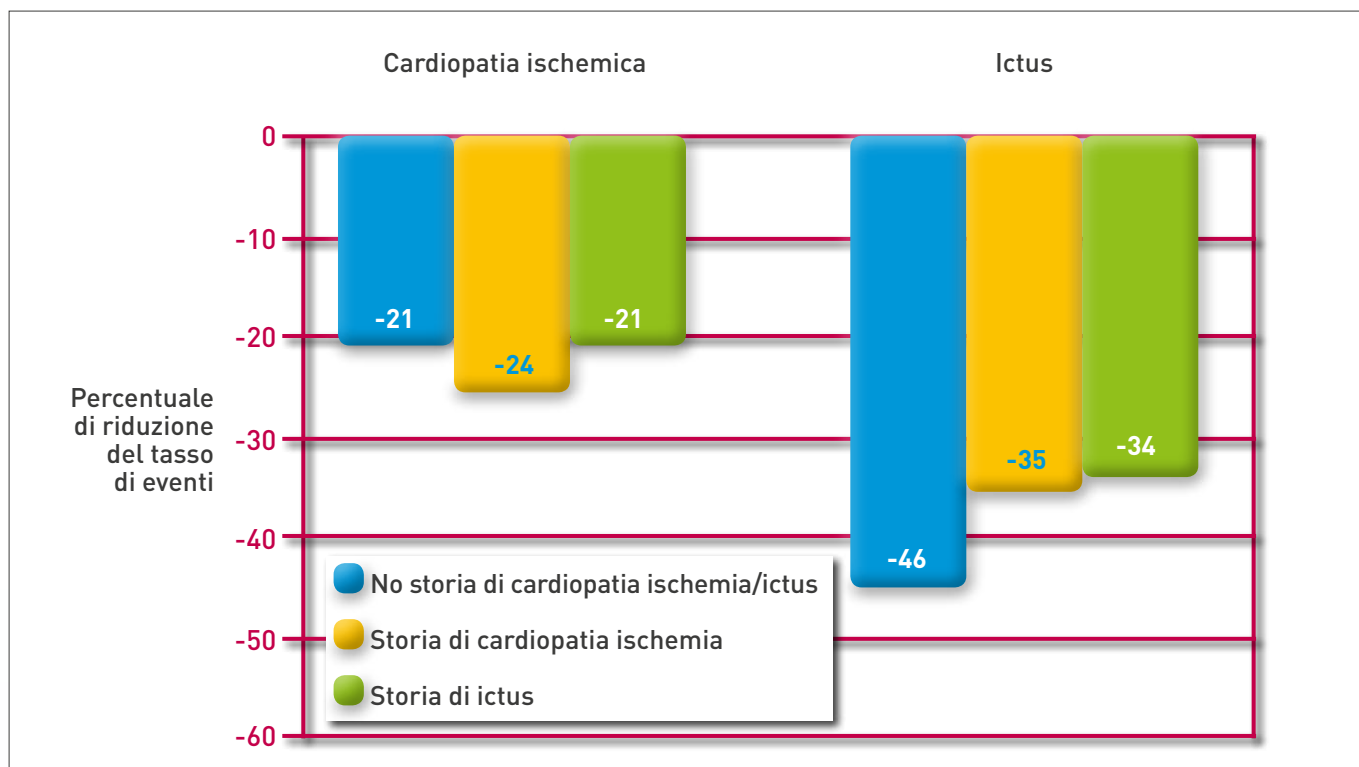


Figura 1

Riduzione dell'incidenza di ictus e cardiopatia ischemica per 10 mmHg di riduzione della pressione sistolica e 5 mmHg della pressione diastolica nella popolazione ipertesa in oltre 150 studi clinici controllati nell'ipertensione arteriosa 2.

Ipertensione e controllo della pressione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare ed è responsabile di un'elevata incidenza di complicanze cardiovascolari e renali ¹. Il trattamento efficace dell'ipertensione determina una riduzione della pressione arteriosa cui consegue una parallela riduzione dell'incidenza di eventi, come dimostrato dai risultati della più ampia metanalisi in questo ambito, che dimostrano come un calo di 10 mmHg dei valori di pressione sistolica e di 5 mmHg di diastolica determini una corrispondente riduzione di oltre il 25% dell'inci-

denza di cardiopatia ischemica e di oltre il 35% del rischio di complicanze cerebrovascolari (Fig. 1) ². In termini clinici, l'efficacia della terapia antiipertensiva dipende non solo dalla riduzione degli elevati valori pressori, ma anche e, soprattutto, dal raggiungimento di specifici target di intervento che le linee guida ESH-ESC (*European Society of Hypertension-European Society of Cardiology*) ³ hanno fissato in valori di pressione arteriosa almeno al di sotto del livello di 140/90 mmHg, con un'ulteriore riduzione fino a limiti più ambiziosi (< 130/80 mmHg) nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (ad esempio pazienti

diabetici), nei cui confronti però le indicazioni stanno rapidamente cambiando in senso più conservativo ⁴. Ciò significa che l'approccio terapeutico all'ipertensione arteriosa non può essere basato su un concetto di efficacia "a priori" della terapia antiipertensiva, né può essere definito sulla base della presunzione che la generica riduzione della pressione arteriosa rispetto al valore basale rappresenti un'evidenza di sicuro successo in senso preventivo. Nonostante le linee guida, tale concetto sembra essere ancora imperante se si considera che nel nostro Paese solo il 37% della popolazione ipertesa raggiunge un controllo

pressorio adeguato ⁵ (Fig. 2) e tale cifra corrisponde strettamente ai risultati europei dello studio EURIKA (*European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice*) ⁶, nel quale il controllo adeguato della pressione arteriosa è stato raggiunto, in media, solo nel 38,8% della popolazione sottoposta a trattamento. Le motivazioni di tale successo solo parziale della terapia sono da ricercare in alcuni aspetti individuali del rapporto medico-paziente, come la scarsa compliance individuale al trattamento o l'inerzia nel modificare in senso più aggressivo le scelte terapeutiche, ma la motivazione più sostanziale è certamente rappresentata dall'insufficiente ricorso alla terapia di associazione e la fiducia eccessiva nell'efficacia clinica della monoterapia nella popolazione ipertesa. In particolare, la terapia di combinazione viene spesso considerata come una soluzione di terza o quarta scelta nel trattamento dell'ipertensione ⁷, mentre la maggioranza dei dati che emergono dagli studi clinici dimostrano come un risultato preventivo efficace possa essere ottenuto solo ricorrendo alla combinazione di più farmaci antiipertensivi in numero da 2 a 4 ⁸⁻¹⁴. Sulla base di tali evidenze il ricorso alla terapia di combinazione appare una soluzione di primaria rilevanza per migliorare l'entità del controllo pressorio nella popolazione ipertesa in maniera additiva alle misure finalizzate a migliorare sia la persistenza in trattamento, sia la propensione

ad adottare strategie di intervento più efficaci in presenza di una risposta solo parziale alla terapia antiipertensiva.

La posizione delle linee guida

L'importanza del ricorso alla terapia di associazione tra farmaci antiipertensivi è chiaramente definita da tutte le linee guida disponibili che sottolineano come il ricorso a tale strategia sia essenziale per la prevenzione del rischio cardiovascolare associato all'ipertensione arteriosa. È indubbiamente vero che le linee guida dell'ESH-ESC ³ suggeriscono il ruolo importante della monoterapia come terapia iniziale nel paziente iperteso, ma è altrettanto vero che lo stesso documento sostiene che, a fronte di un'evidente efficacia della stessa nel ridurre la pressione, la sua possibilità di permettere il raggiungimento di target pressori adeguati (< 140/90 mmHg) non supera il 20-30% della popolazione ipertesa, lasciando oltre i 2/3 di quest'ultima in una condizione di controllo pressorio parziale e oggetto pressoché obbligato della terapia di associazione ^{15 16}. La scelta iniziale di combinare più farmaci antiipertensivi rappresenta, inoltre, una soluzione fortemente raccomandata dalle linee guida sia europee sia americane (*The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC-VII*) ⁷ in tutti i pazienti che presentano elevati

valori pressori pre-trattamento (PAS > 170 e PAD > 100) o un profilo di rischio cardiovascolare globale elevato o molto elevato e nei quali è presumibile la necessità di un trattamento più corposo per raggiungere quei target di intervento efficaci descritti in precedenza (Fig. 2). La rilevanza clinica dell'impiego di associazioni di farmaci antiipertensivi è stata recentemente ribadita anche dalle linee guida NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) ¹⁷ che ancora una volta suggeriscono come questa sia una strategia pressoché obbligata per una gestione efficace dei pazienti ipertesi che non rispondano all'iniziale monoterapia. In termini pratici, accanto a una sostanziale indicazione circa il ruolo della terapia di associazione, le linee guida definiscono alcuni aspetti fondamentali della stessa che rappresentano un'estensione del semplice concetto aritmetico secondo il quale due o più farmaci possono svolgere un'azione più energica rispetto alla monoterapia. In particolare, **i principali elementi che, secondo i documenti di consenso, sostengono l'impiego ad ampio raggio della terapia di associazione sono:** a) la maggioranza dei pazienti ipertesi necessita di tale strategia per raggiungere il controllo pressorio; b) l'associazione di 2 farmaci di natura diversa produce effetti superiori al raddoppio della dose di un solo farmaco; c) il vantaggio di un più precoce controllo pressorio può essere evidente soprattutto nei pazien-

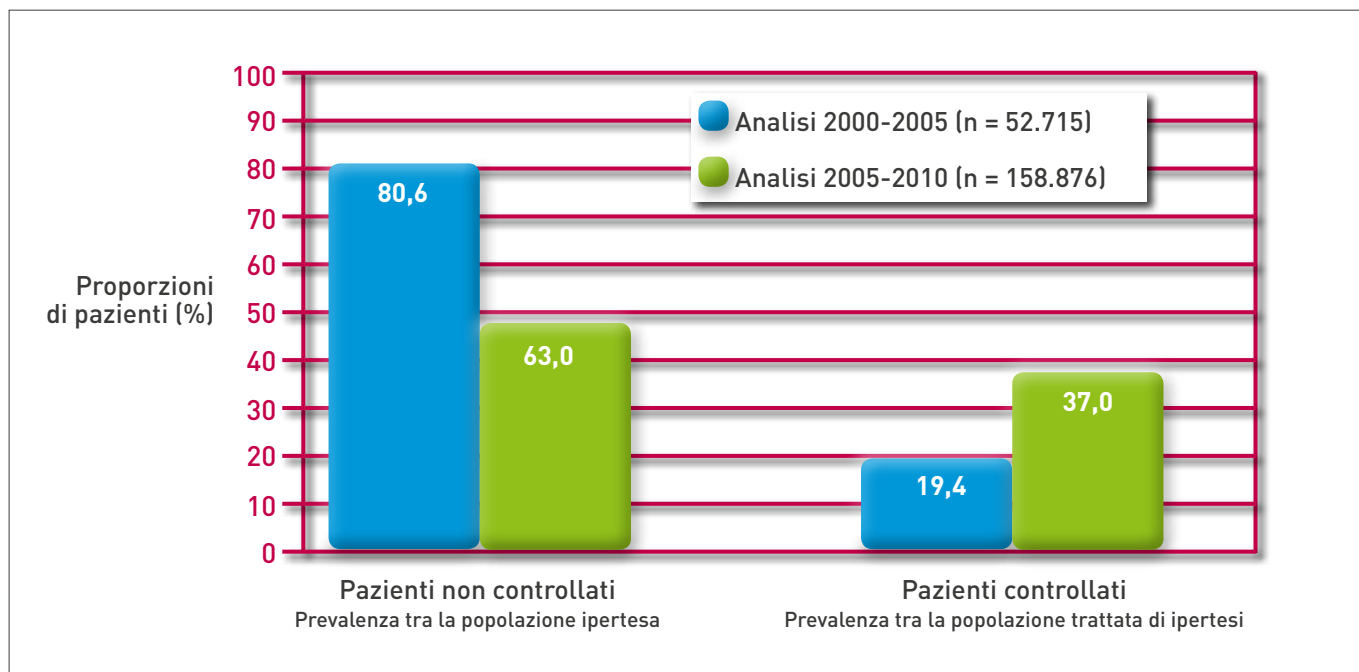


Figura 2

Entità del controllo pressorio nella popolazione italiana con ipertensione arteriosa. Confronto tra 2 periodi di osservazione (2000-2005 vs. 2005-2010) ⁵.

ti ad alto rischio cardiovascolare. A questi elementi di rilevanza clinica generale va aggiunta un'ulteriore riflessione di ambito farmacologico e di carattere prettamente pratico, e rappresentata dai suggerimenti delle linee guida circa l'utilizzo prevalente di associazioni fisse di farmaci antiipertensivi, in grado di soddisfare sia aspetti di efficacia terapeutica, dipendenti dalla natura razionale dell'associazione in termini di componenti, sia aspetti di compliance individuale che potrebbero essere significativamente migliorati dalla semplificazione dello schema di terapia. Quest'ultimo aspetto potrebbe risultare di rilevanza non trascurabile in accordo con le osservazioni che suggeriscono

come una più elevata persistenza in trattamento si associ a un significativo miglioramento nella prognosi clinica della popolazione ipertesa ¹⁸ e un effetto più rilevante in termini di prevenzione cardiovascolare. Sulla base di tali semplici ed elementari principi, oggi la terapia di associazione viene considerata un elemento imprescindibile del trattamento moderno ed efficace dell'ipertensione arteriosa.

Aspetti farmacologici delle associazioni di farmaci antiipertensivi e linee guida

L'efficacia della terapia di associazione dell'ipertensione arteriosa poggia non solo sul concetto generale che la combinazione di

più farmaci migliori il controllo pressorio, ma anche e soprattutto sulla scelta di alcune associazioni preferenziali, la cui identificazione dipende dalle caratteristiche del profilo farmacologico-clinico generale e dalle evidenze che derivano dall'efficacia di impiego nella pratica clinica. Per quanto riguarda il primo punto i concetti che definiscono un'associazione (soprattutto fissa) ideale secondo le linee guida ESH-ESC sono: 1) l'efficacia dell'associazione in termini di controllo della pressione arteriosa che deve necessariamente essere superiore a quella della monoterapia e soprattutto dovrebbe tradursi in un effetto additivo o, possibilmente, sinergico tra i diversi farmaci antiipertensivi; 2) la pos-

sibilità di ottenere un **controllo a lungo termine della pressione arteriosa** in monosomministrazione che si mantenga significativo durante l'intervallo di 24 ore (con rapporto valle/picco alla 24^a ora il più possibile vicino a 1) dopo la somministrazione della stessa associazione, il che implica una compatibilità del profilo farmacologico delle molecole coinvolte e la possibilità di un potenziamento reciproco in termini di meccanismo d'azione antiipertensiva; 3) un'adeguata **tollerabilità soggettiva** che rappresenta un elemento indiretto di efficacia clinica in ragione del suo rapporto con la persistenza in trattamento e, di conseguenza, con la prognosi clinica dell'ipertensione arteriosa; 4) l'evidenza di una **riduzione della morbilità cardiovascolare** legato alla minore incidenza delle principali complicanze, con particolare interesse per la cardiopatia ischemica in tutte le sue espressioni e le malattie cerebrovascolari. Tale aspetto deve essere considerato solo parzialmente una conseguenza automatica del migliore controllo pressorio in ragione delle differenze, talora sostanziali, che esistono tra le diverse combinazioni di farmaci per quanto riguarda i loro effetti non strettamente emodinamici (ad esempio aspetti metabolici); 5) una **riduzione della mortalità cardiovascolare e totale** come espressione della riduzione dell'incidenza di complicanze cardiovascolari fatali non associate a un incremento della mortalità per cause

non direttamente correggibili dalla terapia antiipertensiva. In accordo con le evidenze disponibili, solo alcune delle possibili combinazioni di farmaci antiipertensivi risponde a tali requisiti ottimali e, proprio sulla base del possesso o meno di un numero sufficiente di tali aspetti favorevoli, le linee guida hanno identificato una serie di associazioni preferenziali di farmaci antiipertensivi considerando però, come elemento imprescindibile di scelta, la capacità di influenzare favorevolmente il profilo prognostico. In particolare, tra le associazioni prioritarie vanno annoverate quelle che prevedono l'impiego combinato di un ACE-inibitore/ARB (bloccanti del recettore dell'angiotensina) e un diuretico, ma soprattutto quelle nelle quali un ACE-inibitore è associato con un calcio-antagonista, mentre l'associazione ARB + calcio-antagonista mantiene un ruolo preferenziale basato soprattutto sull'efficacia antiipertensiva e sul razionale farmacologico, anche se, a oggi, non sono disponibili studi clinici dedicati che ne supportino l'efficacia in termini di eventi clinici. Sulla stessa lunghezza d'onda si collocano le linee guida proposte dal NICE¹⁷, che identificano l'associazione tra un inibitore del RAS e un calcio-antagonista come la scelta preferenziale nei pazienti che non abbiano risposto in maniera adeguata a una delle precedenti classi di farmaci quando somministrata singolarmente. Nei pazienti che richiedono un'associazione di oltre 2 farmaci le linee guida

ESH-ESC suggeriscono un impiego preferenziale per le medesime classi di farmaci e, in particolare, per l'associazione tra un bloccante del RAS, un calcio-antagonista e un farmaco diuretico, secondo uno schema di terapia che può rappresentare lo step finale del trattamento, qualunque sia stata la strategia adottata in precedenza tra quelle raccomandate dalle stesse linee guida. Analogamente le linee guida NICE suggeriscono che nei pazienti non responder alla combinazione tra inibitori del RAS e calcio-antagonisti, la terza classe di farmaci da aggiungere debba essere rappresentata dai diuretici, creando una sorta di consenso totale tra i diversi documenti di consenso, sui quali debbano essere considerate le strategie preferenziali nell'impiego della terapia di combinazione per un trattamento efficace dell'ipertensione arteriosa. Tra gli aspetti di limitazione terapeutica, le linee guida ESH-ESC sollevano alcune perplessità su 2 associazioni terapeutiche di impiego non trascurabile. La prima, quella tra beta-bloccanti e diuretici, la cui efficacia clinica è indiscutibile, ma si associa a un'indesiderata capacità di modificare in senso sfavorevole il profilo glicemico (e indirettamente lipidico), soprattutto nei soggetti con sindrome metabolica o che presentano condizioni potenzialmente pre-diabetiche (ad esempio obesità). La seconda, quella basata sulla combinazione di ACE-inibitori e ARB, il cui impiego nel trattamento dell'ipertensione non sembra offrire

vantaggi evidenti che sarebbero limitati ai soli pazienti nei quali il quadro sia complicato da evidente proteinuria. Ancora una volta le linee guida NICE propongono il medesimo approccio alle terapie non raccomandate proponendo raccomandazioni ancora più pragmatiche che escludono l'impiego della combinazione ACE-inibitori + ARB dai trattamenti dell'ipertensione in generale e suggerendo come i beta-bloccanti non siano raccomandati come strategia iniziale e come il loro impiego combinato dovrebbe evitare i farmaci diuretici, soprattutto in presenza di alterazioni del profilo glicemico. L'insieme di queste osservazioni conferma l'ampia convergenza delle diverse linee guida nei confronti del ruolo della terapia di associazione nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. L'ampiezza della sovrapposizione tra i suggerimenti non si limita all'opportunità della strategia in contrapposizione con la monoterapia, ma anche e, soprattutto, agli orientamenti in termini di scelte specifiche sulle classi di farmaci che meglio possano favorire il controllo della pressione arteriosa e del profilo di rischio cardiovascolare a essa correlato, e che spesso condiziona la prognosi in maniera largamente additiva agli elevati valori pressori.

Associazioni efficaci di farmaci ed evidenze cliniche.

Come applicare le linee guida

L'efficacia dei suggerimenti delle linee guida nella pratica clinica

è largamente dipendente dalla possibilità che i principi generali contenuti nei documenti di consenso possano essere avvalorati e implementati dalla conoscenza e applicazione delle evidenze specifiche che li hanno generati. In particolare, nell'ampio spettro di associazioni raccomandate di farmaci antiipertensivi è possibile identificare alcune scelte preferenziali in grado di influenzare la pratica clinica in maniera estremamente precisa. In particolare, nell'ambito delle associazioni tra inibitori del RAS e altre classi di farmaci raccomandati (diuretici, calcio-antagonisti), mentre le evidenze che sostengono l'impiego preferenziale di sartani in associazione sono derivate dall'analisi della distribuzione dei trattamenti additivi a quelli in studio (analisi di sottogruppi soprattutto degli studi LIFE, *Losartan Intervention For Endpoint reduction*, VALUE, *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*, e in parte RENAAL, *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*)^{10 19 20}, l'efficacia prevalente delle combinazioni tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti è stata derivata da studi primariamente indirizzati alla definizione della loro capacità di migliorare la prognosi nella popolazione ipertesa. In questo ambito, i capisaldi sostanziali delle evidenze cliniche sono innanzitutto lo studio ASCOT-BPLA²¹, nel quale un'ampia popolazione di pazienti ipertesi, con elevato profilo di rischio cardiovascolare per la pre-

senza di fattori di rischio additivi, è stata randomizzata al trattamento con Perindopril + Amlodipina a confronto con atenololo + diuretico con l'obiettivo di verificare la maggiore efficacia clinica della prima associazione di farmaci. I risultati sono stati estremamente soddisfacenti (Fig. 4) dimostrando come, a parità di controllo della pressione arteriosa sisto-diastolica, l'associazione tra un ACE-inibitore e un calcio-antagonista risulti più efficace sia in termini di obiettivo primario (la prevenzione della cardiopatia ischemica), sia di obiettivi secondari di grande interesse clinico e preventivo (ictus) e soprattutto di mortalità cardiovascolare che giustifica ampiamente l'orientamento generale delle linee guida e identifica tale combinazione come scelta preferenziale rispetto ad altre classi di farmaci di largo impiego ed equivalenti in termini di controllo pressorio. Le evidenze emerse dallo studio ASCOT risultano poi ulteriormente amplificate da 2 elementi rafforzativi del beneficio prevalente della combinazione Perindopril + Amlodipina e rappresentate dal migliore controllo della pressione centrale aortica a parità di pressione brachiale emerso dal sottostudio CAFÉ²² (Fig. 5), e dalla dimostrazione di un soddisfacente controllo dell'equilibrio metabolico che si rende evidente a 360% nei confronti del profilo glicemico, lipidico ed elettrolitico e che può avere significativamente contribuito al risultato in termini di prognosi clinica in

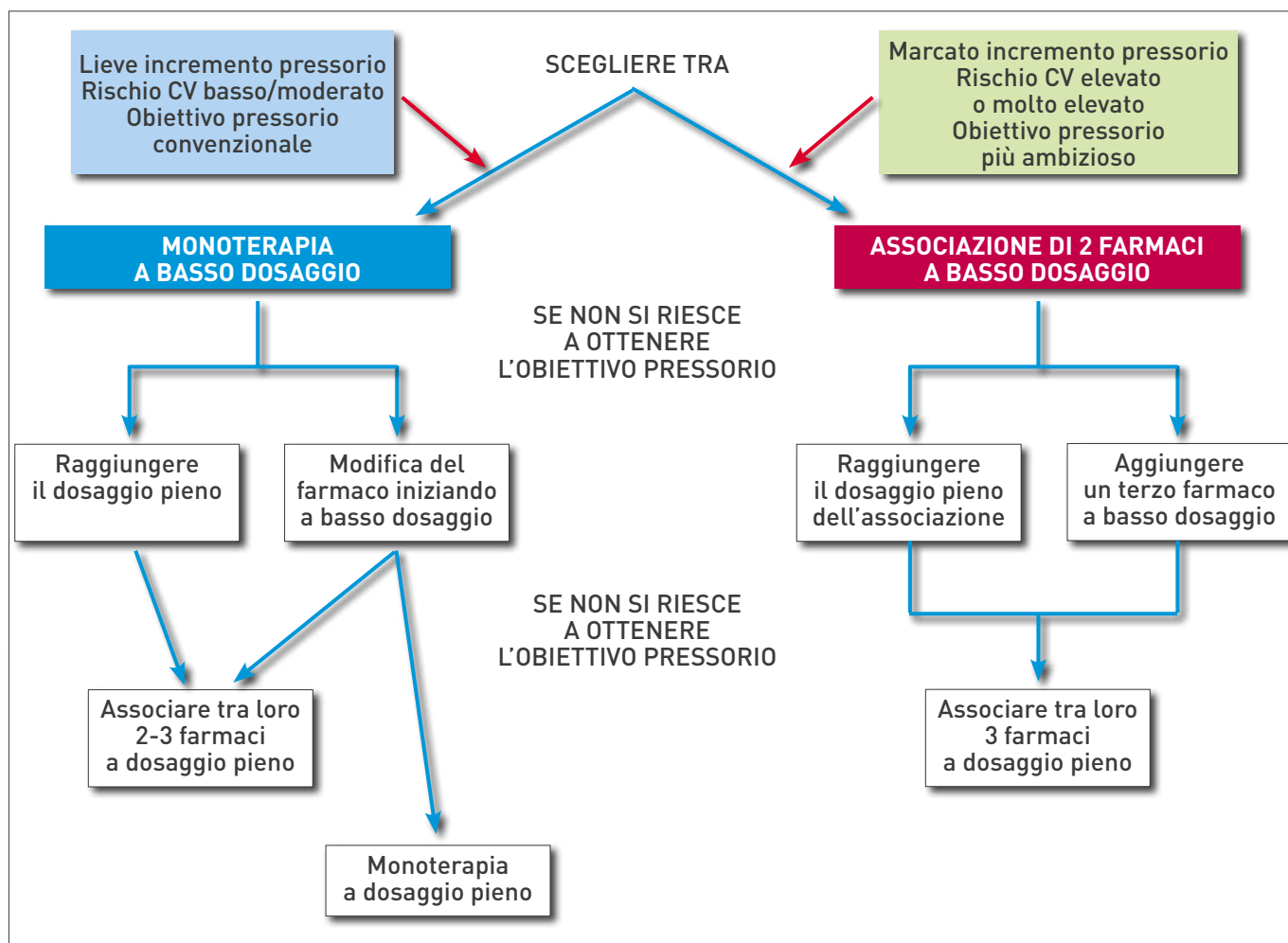


Figura 3

Schema di indirizzo di scelta della monoterapia o della terapia di associazione nelle linee guida ESH-ESC³.

accordo con una modellistica di interazione tra terapia anti-ipertensiva e realtà del profilo di rischio cardiovascolare globale della popolazione ipertesa, che non è tipica di altri studi di intervento focalizzati espressamente sul controllo pressorio. In termini di evidenze preferenziali, tuttavia, lo studio ASCOT non risolve interamente tutti i possibili quesiti interpretativi sull'appropriatezza dei suggerimenti delle linee guida sia quelle NICE¹⁷, che

suggeriscono pragmaticamente l'associazione RAS-inibitore e calcio-antagonista, sia quelle ESH-ESC^{3,4}, le quali, meno pragmaticamente, pongono sullo stesso piano di privilegio le combinazioni tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti, e quelle tra i primi e i farmaci diuretici. La soluzione a questo secondo quesito viene dai risultati dello studio ACCOMPLISH²³ che ha studiato una popolazione di soggetti ipertesi di grado moderato-severo

sottoposti a trattamento con un ACE-inibitore combinato secondo un disegno randomizzato a un calcio-antagonista (Amlodipina) o a un diuretico (idroclorotiazide). I risultati sono stati ancora una volta più favorevoli nei pazienti trattati con ACE-inibitore e calcio-antagonista, nei quali, a parità di controllo pressorio sistolico-diastolico, si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza delle principali complicanze coronariche e cerebrovascolari.

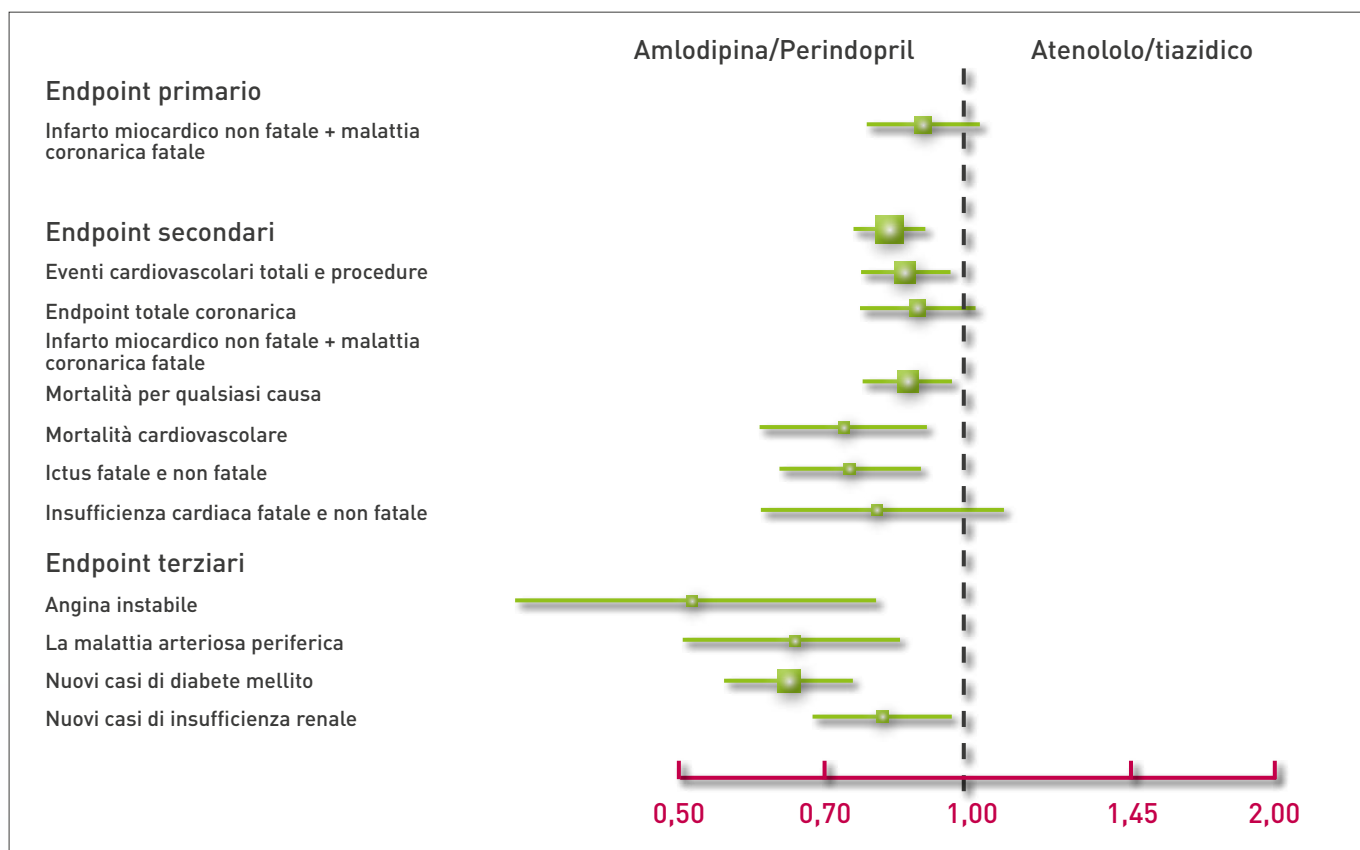


Figura 4
Confronto tra Perindopril + Amlodipina e atenololo + diuretico nei confronti degli obiettivi primari e secondari dello studio ASCOT-BPLA ²¹.

ri in assenza di un impatto sulla mortalità che trova le sue motivazioni nelle scelte metodologiche che hanno caratterizzato lo studio. La lettura combinata delle evidenze che emergono dallo studio ASCOT e dallo studio ACCOMPLISH descrive un'indiscutibile "roadmap" che identifica non solo il ruolo fondamentale della terapia di associazione nel paziente con profilo di rischio elevato o multi-determinato (ad esempio ASCOT), ma evidenzia come sia ragionevolmente possibile muoversi all'interno delle linee guida identificando un percorso preferenziale che conduce ine-

vitabilmente all'associazione tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti come scelta terapeutica in grado di interagire in maniera più efficace con i molteplici determinanti del rischio cardiovascolare, che nel paziente iperteso non sono solo i valori di pressione arteriosa, anche se il raggiungimento di un adeguato controllo degli stessi rappresenta un elemento prioritario rispetto a ogni altra opzione strategica. **È evidente che la logica che sottende pragmaticamente all'interpretazione degli studi clinici suggerisce che l'efficacia dimostrata per una combinazione di determinate mole-**

cole (ad esempio Perindopril + Amlodipina in ASCOT) si applichi alle stesse in maniera prioritaria e non estensiva, soprattutto quando i componenti dell'associazione (Perindopril in questo caso) presentino caratteristiche farmacologiche e cliniche che li differenziano rispetto ad altri farmaci della stessa classe.

Conclusioni

In conclusione, non esistono dubbi che la terapia di associazione rappresenta una scelta imprescindibile nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Il

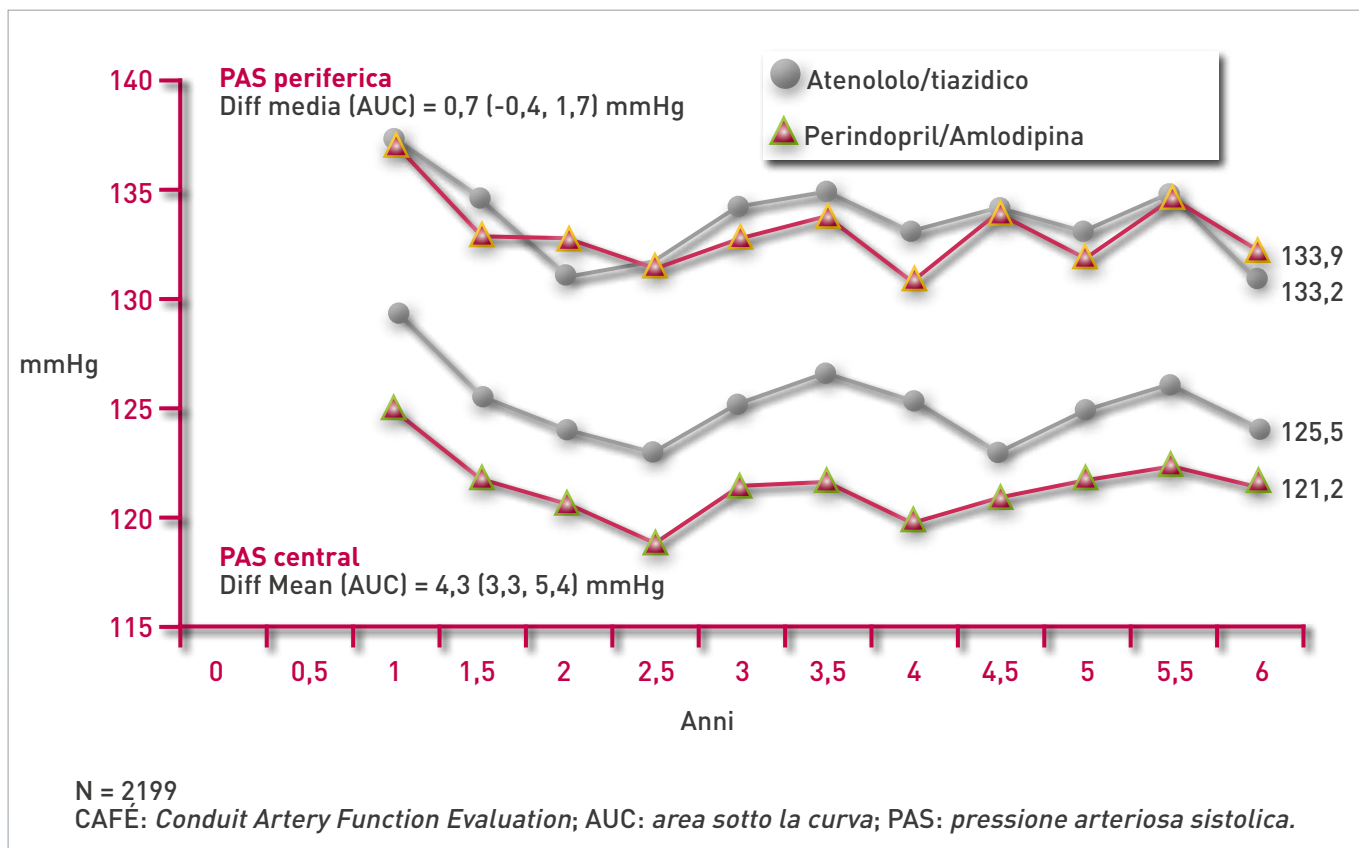


Figura 5

Studio CAFÉ: pressione brachiale vs. pressione centrale ²².

suo impiego appare ampiamente giustificato dalla necessità di raggiungere un più adeguato controllo della pressione arteriosa nella popolazione ipertesa e con esso di ridurre ulteriormente l'incidenza di complicanze cardiovascolari correlate con la presenza di malattia ipertensiva. Le linee guida attualmente disponibili (*e quelle che sono in avanzata via di preparazione*) ribadiscono (*e ribadiranno*) il ruolo primario della terapia di

associazione fissa e permettono di identificare, all'interno delle molteplici possibilità di scelta, una serie di combinazioni preferenziali, tra le quali il ruolo di primo piano spetta certamente all'associazione tra inibitori del sistema RAS e calcio-antagonisti, con un'incollatura di vantaggio per le associazioni che prevedono l'impiego di un ACE-inibitore, le quali si sono guadagnate il proprio primato di efficacia sull'insidioso

e accidentato campo dei clinical trial, l'unico dal quale linee guida e pratica clinica possano trarre i propri elementi di certezza. In rapporto alla medicina delle evidenze, l'associazione fissa Perindopril + Amlodipina garantisce una più sostanziale aderenza ai principi delle linee guida e rappresenta il prototipo della sintesi tra interpretazione della realtà clinica, logica di intervento e impatto preventivo e prognostico.

Key points

↳ I concetti che definiscono un'associazione fissa ideale secondo le linee guida ESH-ESC sono:

1. l'efficacia dell'associazione fissa in termini di controllo della pressione arteriosa che deve necessariamente essere superiore a quella della monoterapia e, soprattutto, dovrebbe tradursi in un effetto additivo o, possibilmente, sinergico tra i diversi farmaci antiipertensivi;
2. ottenere un controllo a lungo termine della pressione arteriosa in monosommini-

strazione che si mantenga significativo durante l'intervallo di 24 ore, con rapporto valle/picco alla 24^a ora il più possibile vicino a 1;

3. un'adeguata tollerabilità soggettiva che rappresenta un elemento indiretto di efficacia clinica in ragione del suo rapporto con la persistenza in trattamento e, di conseguenza, con la prognosi clinica dell'ipertensione arteriosa;
4. l'evidenza di una riduzione della morbilità cardiovascolare legata alla minore inciden-

za delle principali complicanze con particolare interesse per la cardiopatia ischemica in tutte le sue espressioni e le malattie cerebrovascolari;

5. una riduzione della mortalità cardiovascolare e totale.

↳ In rapporto alla medicina delle evidenze, l'associazione fissa Perindopril + Amlodipina garantisce una più sostanziale aderenza ai principi delle linee guida e rappresenta il prototipo della sintesi tra interpretazione della realtà clinica, logica di intervento e impatto preventivo e prognostico.

Bibliografia

1. Hozawa A. *Attributable fractions of risk factors for cardiovascular diseases*. J Epidemiol 2011;21:81-6.
2. Law MR, Morris JK, Wald NJ. *Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies*. BMJ 2009;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *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)*. Eur Heart J 2007;28:1462-536.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al.; European Society of Hypertension. *Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document*. J Hypertens 2009;27:2121-58.
5. Tocci G, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. *Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension*. J Hypertens 2012;30:1065-74.
6. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. *Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study*. Eur Heart J 2011;32:2143-52.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA 2003;289:2560-72.
8. 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.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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.
10. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, 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.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. N Engl J Med 2001;345:851-60.
12. Estacio RO, Schrier RW. *Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial*. Am J Cardiol 1998;82:9R-14.
13. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. *Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Hypertension 1997;29:641-50.
14. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. *Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial*. JAMA 2001;285:2719-28.
15. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. *Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents*. Am J Hypertens 1995;8:189-92.
16. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. *ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension*. Am J Hypertens 2001;14:241-7.
17. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al., on behalf of the Guideline Development Group. *Management of hypertension: summary of NICE guidance*. BMJ 2011;343:d4891.
18. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. *Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients*. Circulation 2009;120:1598-605.
19. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, 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.
20. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med 2001;345:861-9.
21. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, 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. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study*. Circulation 2006;113:1213-25.
23. Jamerson K, Weber A, Bakris GL, et al. *Benzazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients*. N Engl J Med 2008;359:2417-28.