

# Nell'iperteso con coronaropatia stabile: quale terapia di combinazione?



PAOLO VERDECCHIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA, OSPEDALE DI ASSISI

**Corrispondenza** Paolo Verdecchia, Ospedale di Assisi, Unità Operativa Complessa di Medicina, via Valentin Müller 1, 06081 Assisi, Tel. 075 8139336 / 075 8139272, Fax 075 8139301, E-mail: verdec@tin.it

**Riassunto** l'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio per cardiopatia ischemica e la sua prevalenza è generalmente elevata tra i pazienti con coronaropatia stabile. È noto che l'angiotensina II promuove la crescita e l'instabilizzazione della placca aterosclerotica nonché la coagulazione al di sopra della placca ulcerata. D'altra parte, i farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina, come gli ACE-inibitori, riducono l'entità di tali lesioni e in studi clinici controllati hanno dimostrato di ridurre le principali complicanze cardiovascolari in pazienti con coronaropatia stabile. Esiste un forte razionale farmacologico a supporto delle combinazioni tra farmaci ACE-inibitori e calcio-antagonisti nel trattamento dei pazienti ipertesi con coronaropatia. Oltre all'effetto sui valori pressori, la combinazione riduce l'edema periferico indotto dai calcio-antagonisti. Alcune ricerche cliniche controllate, con mortalità e morbilità cardiovascolare come endpoint, hanno dimostrato l'utilità clinica delle combinazioni tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti in pazienti con coronaropatia stabile. Nello studio EUROPA, i pazienti trattati con Perindopril + calcio-antagonista hanno mostrato una riduzione significativa del 46% ( $p < 0,01$ ) della mortalità totale e del 35% ( $p < 0,05$ ) dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, arresto cardiaco) rispetto ai pazienti trattati con calcio-antagonisti + placebo. Gli ACE-inibitori si sono dimostrati più efficaci dei calcio-antagonisti in termini di protezione dalla cardiopatia ischemica, mentre i calcio-antagonisti si sono dimostrati più potenti degli ACE-inibitori in termini di protezione dall'ictus cerebrale. Pertanto, le combinazioni tra queste 2 classi di farmaci è in grado di garantire una protezione cardiovascolare a 360 gradi. La combinazione tra Perindopril e Amlodipina ha ricevuto le più solide dimostrazioni in ricerche cliniche controllate e randomizzate basate su eventi cardiovascolari maggiori.

**Parole chiave** ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, infarto miocardico, angina pectoris

## **L'ipertensione arteriosa è il più importante fattore di rischio per cardiopatia ischemica, oltre che per ictus cerebrale e scompenso cardiaco congestizio.**

Nonostante il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa sia estremamente efficace ai fini della riduzione della cardiopatia ischemica <sup>1</sup>, molti pazienti con cardiopatia ischemica cronica mantengono nel tempo elevati livelli di pressione arteriosa.

### **Prevalenza e impatto prognostico dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica**

In 2 ampi studi eseguiti in pazienti con infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (o STEMI, *Elevation Myocardial Infarction*) all'elettrocardiogramma, la prevalenza di ipertensione arteriosa è stata in media del 50%, con valori più elevati (fino al 58,3%) nell'Europa Orientale, del 54% negli USA e un po' inferiori (37,2%) nell'Europa Occidentale <sup>2</sup>. Tra i pazienti con cardiopatia ischemica, quelli ipertesi erano generalmente di età più avanzata, di etnia più frequentemente nera e più spesso affetti da comorbidità (precedente ictus cerebrale, scompenso cardiaco, diabete mellito) <sup>2</sup>. È ovvio che tali comorbidità obbligano questi pazienti all'assunzione di un maggior numero di medicine e a un trattamento generalmente più complesso.

In uno studio eseguito in Olanda su pazienti con cardiopatia ische-

mica, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa è risultata un po' inferiore, su livelli intorno al 38,5% <sup>3</sup>. Indipendentemente dai valori di prevalenza, l'ipertensione arteriosa comporta un deciso peggioramento della prognosi in pazienti con cardiopatia ischemica. Nello studio *Sibrafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Postacute Coronary Syndromes* (SYMPHONY), ad esempio, i pazienti coronaropatici ipertesi hanno mostrato, rispetto ai normotesi, un aumento del rischio di morte e di infarto miocardico a 90 giorni <sup>2</sup>. In un altro studio controllato, l'ipertensione arteriosa ha mostrato un'associazione con la mortalità totale e con l'infarto fatale nell'analisi univariata, ma non nell'analisi multivariata <sup>4</sup>. Purtroppo, negli studi sopra citati, la relazione tra pressione arteriosa e complicanze si è basata sui valori rilevati all'ammissione allo studio e non rilevati nel corso del follow-up. In un'analisi dello studio *International Verapamil-Trandolapril Study* (INVEST), eseguito in pazienti con ipertensione arteriosa e documentazione di cardiopatia ischemica cronica, l'incidenza dell'endpoint primario (morte per tutte le cause, infarto non fatale e ictus non fatale) è risultata più elevata non solo nei pazienti con più elevata pressione arteriosa nel corso del follow-up, ma anche nei pazienti con più bassi valori pressori al follow-up, suggerendo quindi l'esistenza di una curva J <sup>5</sup>.

### **Quali valori pressori raggiungere?**

Secondo le linee guida europee pubblicate nel 2007 <sup>6</sup>, e secondo una *Scientific Statement* dell'*American Heart Association* <sup>7</sup>, dovremmo ridurre la pressione arteriosa al di sotto dei 130/80 mmHg nei nostri pazienti con coronaropatia stabile. Tuttavia, una recente revisione delle linee guida europee ha parzialmente riconsiderato tale obiettivo, riportandolo su livelli meno stringenti ("tra i 130 e i 140 mmHg per la pressione arteriosa sistolica, e tra gli 80 e 85 mmHg per la pressione arteriosa diastolica, possibilmente ai livelli più bassi di tale intervallo") <sup>8</sup>.

### **I farmaci ACE-inibitori nel trattamento dei pazienti con cardiopatia ischemica**

I farmaci che inibiscono la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (ACE-inibitori) sono raccomandati dalle principali linee guida internazionali per il trattamento dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica, sia in assenza sia in presenza di precedente infarto miocardico <sup>7</sup>. Queste raccomandazioni sono giustificate da ricerche cliniche controllate e randomizzate, che hanno dimostrato una riduzione delle principali complicanze cardiovascolari, inclusa la morte nei pazienti trattati con ACE-inibitori <sup>9 10</sup>.

### Meccanismo d'azione degli ACE-inibitori

È noto che l'angiotensina II promuove la crescita e l'instabilizzazione della placca aterosclerotica attraverso vari meccanismi (accumulo di colesterolo, differenziazione e migrazione di cellule muscolari lisce dalla tonaca media alla tonaca intima, accumulo di radicali liberi, inibizione dell'ossido di azoto endoteliale, infiammazione all'interno della placca, fessurazione e ulcerazione della placca, trombosi al di sopra della placca per inibizione della fisiologica fibrinolisi)<sup>11</sup>. **Gli ACE-inibitori sono in grado di ridurre i fenomeni di proliferazione della placca<sup>12</sup>, di aumentare i livelli di bradichinina<sup>13</sup> e di migliorare l'efficacia della fibrinolisi al di sopra della placca<sup>14</sup>.**

### Meccanismo d'azione dei calcio-antagonisti

I farmaci calcio-antagonisti sono in grado di inibire l'ingresso di ioni calcio sia nella cellula muscolare cardiaca, sia in quella vascolare. Grazie a questo meccanismo i calcio-antagonisti riducono le resistenze vascolari periferiche a livello arteriolare e quindi la pressione arteriosa. I calcio-antagonisti diidropiridinici (Amlodipina, nifedipina, ecc.) agiscono prevalentemente a livello delle cellule vascolari, mentre il verapamil è più potente a livello delle cellule cardiache. Il diltiazem ha un effetto intermedio (inferiore al verapamil sulle cellule cardiache e inferiore ai diidropiridinici sulle cellule vascolari). Tra i farmaci

calcio-antagonisti, l'Amlodipina ha il vantaggio di una lunga durata di azione, che eccede le 24 ore, e di un effetto a inizio progressivo e intensità costante nelle 24 ore. Sono quindi minimizzati i rischi di ipotensione, presenti con la nifedipina a rilascio normale.

### Razionale della combinazione tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti

Il lieve aumento di attività del sistema renina-angiotensina indotto dalla vasodilatazione causata dai calcio-antagonisti giustifica ampiamente la combinazione con ACE-inibitori. **Numerose ricerche cliniche controllate hanno dimostrato che l'effetto antiipertensivo della combinazione tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti è additivo, o in certi casi anche più che additivo, rispetto ai singoli componenti.** Questo comporta una maggiore possibilità di normalizzazione dei livelli di pressione arteriosa (PA < 140/90 mmHg) nei pazienti trattati con la combinazione ACE-inibitori + calcio-antagonisti rispetto ai singoli componenti. La combinazione tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti è anche in grado di aumentare l'effetto dei singoli componenti l'associazione sulla pressione aortica centrale (i.e., nell'aorta ascendente). **Un'utile caratteristica delle combinazioni tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti è la riduzione degli edemi periferici indotti dalla componente calcio-antagonista.** Come è noto, tali edemi non sono riconducibili a ritenzione idrica,

ma a "intrappolamento" di sangue a livello delle arteriole. Attraverso la riduzione del tono venoso, gli ACE-inibitori sono in grado di favorire il deflusso di sangue dalle sedi di edema, riducendone quindi entità e incidenza. Da non sottovalutare, inoltre, che l'assenza di farmaci diuretici nella combinazione comporta vantaggi indiretti in termini di prevenzione degli squilibri elettrolitici (ipopotassiemia) e del quadro glicometabolico (iperglicemia fino alla comparsa di diabete) inducibili dai farmaci diuretici<sup>15</sup>.

### Le principali ricerche cliniche controllate

Lo studio *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) ha dimostrato che la combinazione fissa tra ACE-inibitore e Amlodipina è più efficace della combinazione fissa tra ACE-inibitore e diuretico. Lo studio ha incluso pazienti ipertesi con concomitanti fattori di rischio cardiovascolare. In particolare, il 24% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e l'11% dei pazienti aveva avuto una precedente diagnosi di angina instabile. I pazienti randomizzati al gruppo di combinazione fissa tra benazepril + Amlodipina hanno mostrato, rispetto ai pazienti randomizzati al gruppo di combinazione fissa tra benazepril + idroclorotiazide, una riduzione ( $p < 0,001$ ) dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto o ictus non fatale, ospedalizzazione per angina, rivascolarizzazione

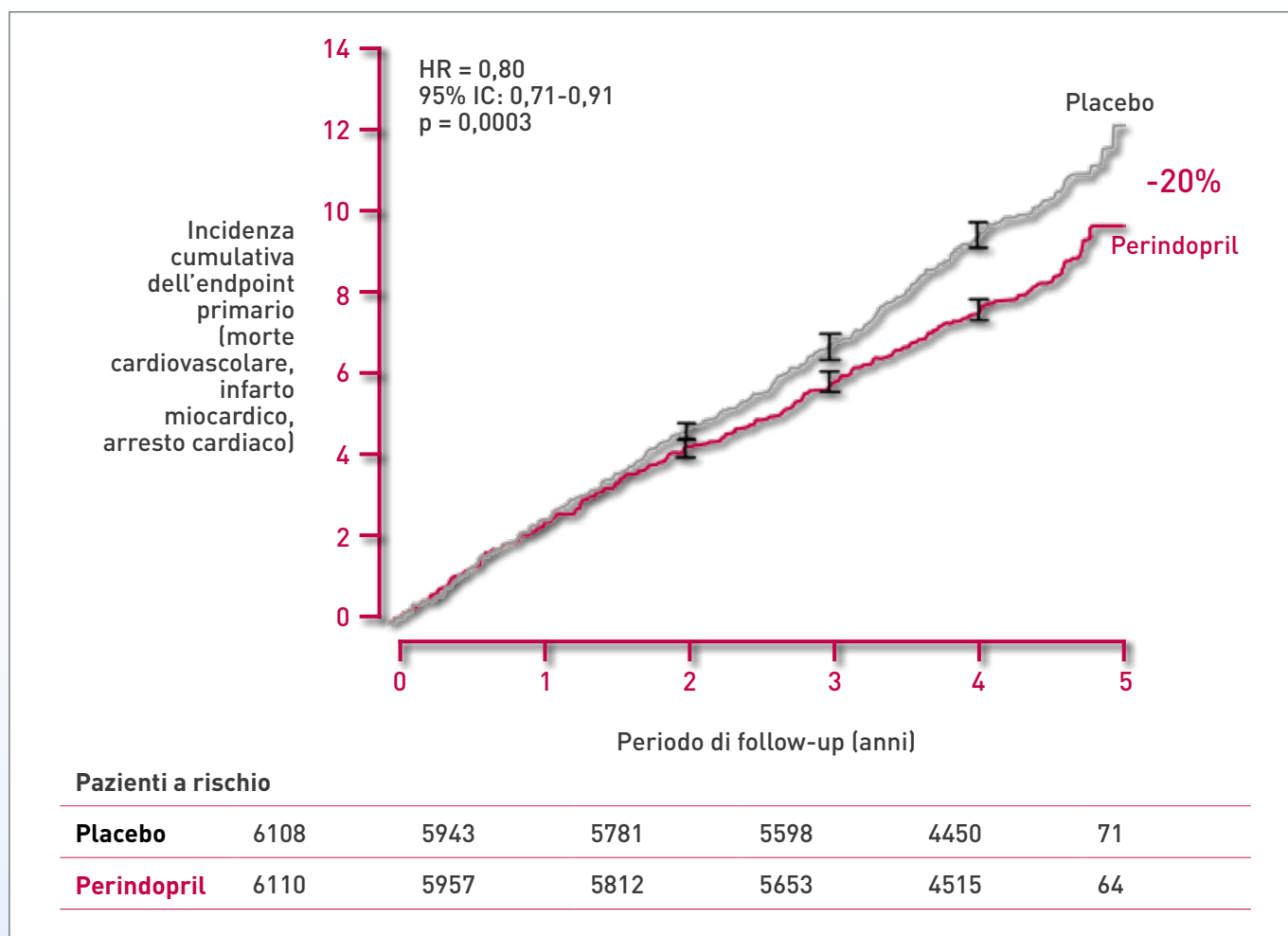
e arresto cardiaco resuscitato) e, segnatamente, dell'infarto miocardico ( $p = 0,04$ ) e delle procedure di rivascolarizzazione coronarica ( $p = 0,04$ )<sup>16</sup>.

D'altra parte, l'Amlodipina è un calcio-antagonista di particolare valore nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica documentata. Ad esempio, nello studio *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT), 1997 pazienti con stenosi coronarica documentata alla coronarografia sono stati ran-

domizzati all'Amlodipina 10 mg, all'enalapril 20 mg o al placebo<sup>17</sup>. L'endpoint primario (composito di eventi cardiovascolari maggiori) si è ridotto del 31% nei pazienti randomizzati all'Amlodipina rispetto al placebo ( $p = 0,003$ ), ma solo del 15% con enalapril rispetto al placebo ( $p = n.s.$ ). L'incidenza di ricoveri ospedalieri per aggravamento dell'angina è risultata più bassa (-41%;  $p = 0,003$ ) nel gruppo Amlodipina rispetto al gruppo enalapril<sup>17</sup>.

**Il più importante studio che**

**ha dimostrato l'efficacia di un ACE-inibitore, il Perindopril, in pazienti con cardiopatia ischemica cronica, è stato lo studio *European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in patients with stable Coronary Artery Disease* (EUROPA)<sup>10</sup>.** Questo studio ha incluso 13.655 pazienti con cardiopatia ischemica documentata, seguiti per un periodo di follow-up di 4,2 anni. I pazienti randomizzati al braccio Perindopril hanno mostrato, rispetto ai pazienti randomizzati



**Figura 1** Riduzione dell'endpoint primario nei pazienti coronaropatici randomizzati al Perindopril rispetto ai pazienti randomizzati al placebo.

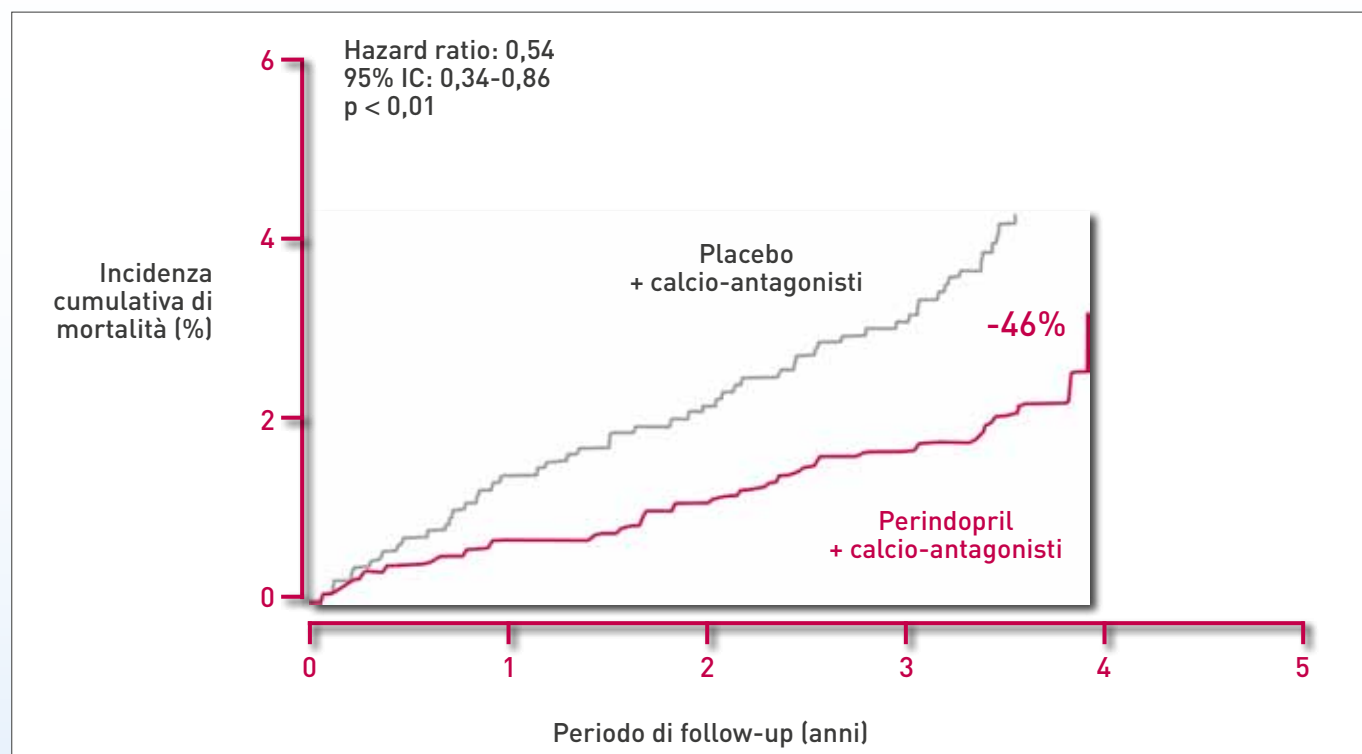
al braccio placebo, una riduzione ( $p < 0,0005$ ) dell'endpoint primario del 20% (Fig. 1). Oltre all'endpoint primario, la mortalità totale, la mortalità cardiovascolare e l'infarto miocardico sono risultate significativamente meno frequenti nel gruppo Perindopril rispetto al gruppo placebo (tutte le  $p < 0,05$ )<sup>10</sup>.

Un'importante sotto-analisi dello studio EUROPA ha preso in esame i pazienti coronaropatici che, al momento della randomizzazione, erano già in trattamento con calcio-antagonisti. Alcuni tra questi pazienti (1.022 nel gruppo Perindopril, 1.100 nel gruppo placebo) hanno continuato ad assumere calcio-antagonisti per tutta

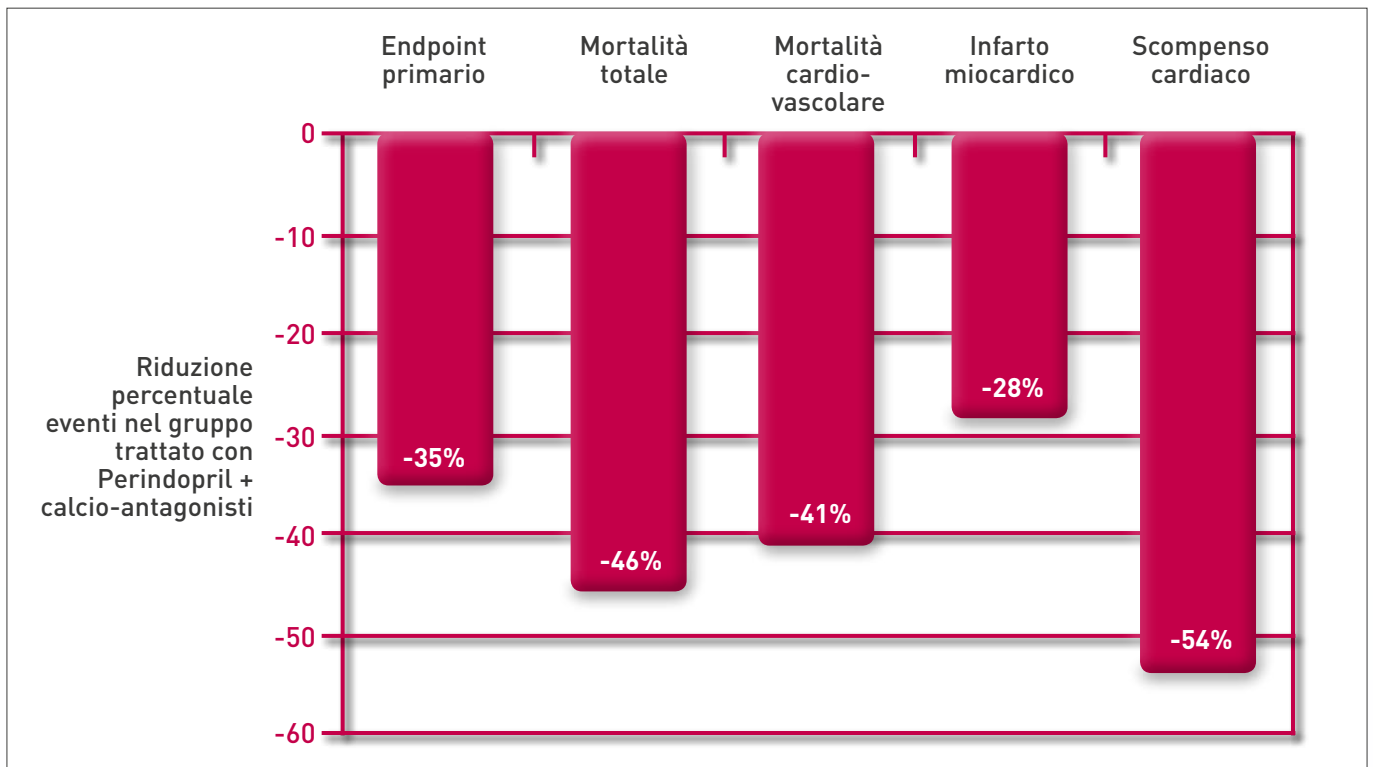
la durata dello studio. **Al termine dello studio, i pazienti in trattamento con CCBs + Perindopril hanno mostrato, rispetto ai pazienti in trattamento con CCBs + placebo, una riduzione significativa della mortalità da tutte le cause [2,6 vs. 4,8%; riduzione del 46%,  $p < 0,001$ ] (Fig. 2). Oltre alla mortalità da tutte le cause, anche l'endpoint primario (4,9 vs. 7,5%; riduzione del 35%,  $p < 0,05$ ) e altre importanti complicanze cardiovascolari sono risultate meno frequenti tra i pazienti randomizzati alla combinazione Perindopril + calcio-antagonista rispetto ai pazienti randomizzati alla combinazione placebo + calcio-antagonista (Fig. 3)<sup>18</sup>.**

Un'ulteriore sotto-analisi dello studio EUROPA ha preso in esame 6709 pazienti che avevano eseguito una procedura di rivascolarizzazione coronarica prima dell'inizio dello studio. All'interno di questo gruppo, una percentuale elevata di pazienti, fino al 60%, era affetta da ipertensione arteriosa. Anche nei pazienti in precedenza rivascolarizzati, il Perindopril ha ridotto del 17,6% (dall'8 al 6,6%;  $p = 0,035$ ) l'incidenza cumulativa dell'endpoint primario (Fig. 4).

Questi risultati supportano fortemente l'ipotesi di un effetto sinergico, in termini prognostici (eventi coronarici maggiori, mortalità totale), tra ACE-inibitori e

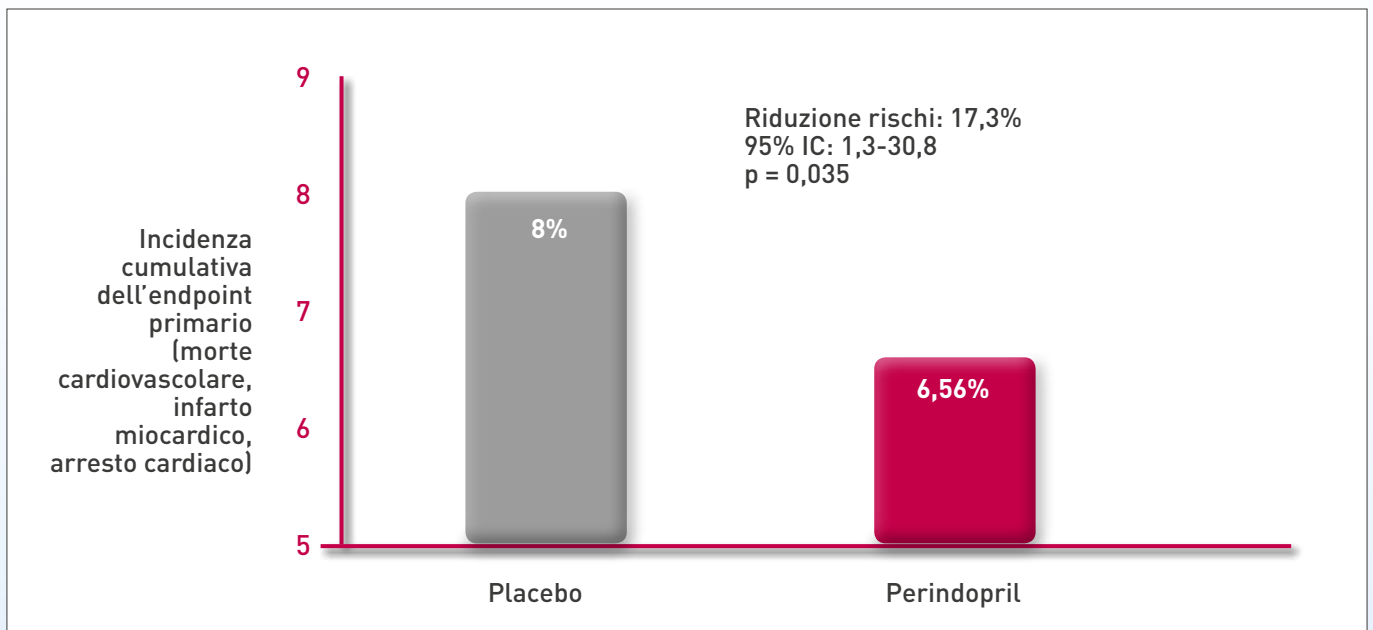


**Figura 2** Riduzione della mortalità da tutte le cause nei pazienti coronaropatici randomizzati al Perindopril + calcio-antagonisti rispetto ai pazienti randomizzati al placebo + calcio-antagonisti.



**Figura 3**

Riduzione delle principali complicanze cardiovascolari nei pazienti coronaropatici randomizzati al Perindopril + calcio-antagonisti rispetto ai pazienti randomizzati al placebo + calcio-antagonisti.



**Figura 4**

Incidenza dell'endpoint primario in pazienti coronaropatici sottoposti a rivascolarizzazione coronarica e randomizzati a Perindopril o placebo.

calcio-antagonisti in pazienti con cardiopatia ischemica.

**Secondo i principi canonici dell' *Evidence Based Medicine*, tale effetto, documentato in ricerche cliniche controllate con la combinazione Perindopril-Amlodipina, non dovrebbe essere estrapolato ad altre combinazioni farmacologiche in assenza di evidenti dimostrazioni in tal senso. Per questa ragione, la combinazione Perindopril-Amlodipina ha ottenuto, a differenza da altre combinazioni, l'indicazione al trattamento non solo dei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, ma anche di quelli con "coronaropatia stabile".**

## Conclusioni

La combinazione tra ACE-inibitori a calcio-antagonisti si è dimostrata estremamente utile nei pazienti con cardiopatia ischemica, sia in presenza sia in assenza di ipertensione arteriosa. Qualche anno fa pubblicammo una meta-analisi che dimostrava che, a parità di effetto antiipertensivo, gli ACE-inibitori sono più potenti dei calcio-antagonisti in termini di protezione dalla cardiopatia ischemica, mentre, d'altra parte, i calcio-antagonisti sono più potenti degli ACE-inibitori in termini di protezione dall'ictus cerebrale <sup>19</sup>. Anche questo dato

supporta indirettamente l'impiego delle 2 classi farmacologiche in associazione, in particolare in ambito cardiologico, ai fini di una protezione cardiovascolare a 360 gradi. **Tra le combinazioni disponibili sul mercato tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti, quella tra Perindopril e Amlodipina ha ricevuto solide dimostrazioni in ricerche cliniche controllate e randomizzate basate su eventi cardiovascolari maggiori. Sulla base dei principi dell' *Evidence Based Medicine*, il suo impiego è particolarmente raccomandato in ambito cardiologico.**

### Key message

↳ L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio per cardiopatia ischemica e la sua prevalenza è elevata tra i pazienti con coronaropatia stabile.

↳ L'angiotensina II promuove la crescita, l'instabilizzazione e la rottura della placca aterosclerotica nonché la coagulazione al di sopra della placca. I farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina, come gli ACE-inibitori, riducono tali lesioni e, in studi clinici controllati, hanno dimostrato di ridurre le principali complicanze cardiovascolari in pazienti con coronaropatia stabile.

↳ Esiste un forte razionale farmacologico a supporto delle combinazioni tra farmaci ACE-

inibitori e calcio-antagonisti nel trattamento dei pazienti ipertesi con coronaropatia stabile. Tali combinazioni sono più efficaci, rispetto ai singoli componenti, sui valori pressori. Inoltre, queste combinazioni riducono l'edema indotto dai calcio-antagonisti.

↳ L'utilità clinica delle combinazioni tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti in pazienti con coronaropatia stabile è emersa in importanti ricerche cliniche controllate. Nello studio EURO-PA, i pazienti trattati con Perindopril più calcio-antagonista hanno mostrato una riduzione significativa del 46% ( $p < 0,01$ ) della mortalità totale e del 35% ( $p < 0,05$ ) dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto

miocardico, arresto cardiaco) rispetto ai pazienti trattati con calcio-antagonisti più placebo. La combinazione tra Perindopril e Amlodipina è quella che ha ricevuto le più solide dimostrazioni in ricerche cliniche controllate e randomizzate basate su eventi cardiovascolari maggiori.

↳ Tra le combinazioni disponibili sul mercato tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti, quella tra Perindopril e Amlodipina ha ricevuto solide dimostrazioni in ricerche cliniche controllate e randomizzate basate su eventi cardiovascolari maggiori. Sulla base dei principi dell' *Evidence Based Medicine*, il suo impiego è particolarmente raccomandato in ambito cardiologico.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Staessen JA, Wang JG, Thijs L. *Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis*. Lancet 2001;358:1305-5.
- <sup>2</sup> Frazier CG, Shah SH, Armstrong PW, et al. *Prevalence and management of hypertension in acute coronary syndrome patients varies by sex: observations from the Sibrifiban versus aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events postacute coronary syndromes (symphony) randomized clinical trials*. Am Heart J 2005;150:1260-7.
- <sup>3</sup> de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. *Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes*. N Engl J Med 2005;353:1095-104.
- <sup>4</sup> Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. *Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT investigators*. Circulation 2000;101:2557-67.
- <sup>5</sup> Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. *Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous?* Ann Intern Med 2006;144:884-93.
- <sup>6</sup> Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. *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.
- <sup>7</sup> Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. *Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention*. Circulation 2007;115:2761-88.
- <sup>8</sup> Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. *Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management: a European Society of Hypertension Task Force Document*. J Hypertens 2009;27:2121-58.
- <sup>9</sup> Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. *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.
- <sup>10</sup> Fox KM. *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA Study)*. Lancet 2003;362:782-8.
- <sup>11</sup> Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. *Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report*. Cardiovasc Drugs Ther 2002;16:149-60.
- <sup>12</sup> Matsumoto K, Morishita R, Moriguchi A, et al. *Inhibition of neointima by angiotensin-converting enzyme inhibitor in porcine coronary artery balloon-injury model*. Hypertension 2001;37:270-4.
- <sup>13</sup> Hornig B, Kohler C, Drexler H. *Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans*. Circulation 1997;95:1115-8.
- <sup>14</sup> Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, et al. *Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1*. Hypertension 1998;32:965-71.
- <sup>15</sup> Elliott WJ, Meyer PM. *Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis*. Lancet 2007;369:201-7.
- <sup>16</sup> Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients*. N Engl J Med 2008;359:2417-28.
- <sup>17</sup> Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. *Effect of anti-hypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: The CAMELOT study: a randomized controlled trial*. JAMA 2004;292:2217-25.
- <sup>18</sup> Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. *Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA Study*. Am Heart J 2010;159:795-802.
- <sup>19</sup> Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention*. Hypertension 2005;46:386-92.