

# Strategie per aumentare l'efficacia delle terapie antipertensive: ruolo delle fixed combination

CLAUDIO BORGHI, CRISTINA BARONIO, GIULIA GROSSI,  
ARRIGO F.G. CICERO  
CATTEDRA DI MEDICINA INTERNA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE  
MEDICHE E CHIRURGICHE, UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



**Riassunto** L'ipertensione arteriosa è uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare ed è responsabile di un'elevata percentuale di complicanze coronariche e cerebrovascolari. La riduzione degli elevati valori pressori rappresenta una strategia efficace per la riduzione del rischio, il cui successo dipende dal raggiungimento dei target di intervento definiti dalle linee guida. Tali target oggi sono raggiunti in una percentuale di pazienti inferiore al 40% e tutto ciò in ragione di fattori dipendenti dal paziente, dall'inerzia terapeutica del medico, dalla scarsa compliance e dall'insufficiente ricorso alla terapia di combinazione. In particolare, un incremento della percentuale di pazienti trattati con un'associazione di farmaci antipertensivi assicura un miglioramento del controllo pressorio soprattutto in risposta all'impiego di combinazioni fisse di farmaci. Il loro impiego anche come strategia di prima scelta determina una più elevata persistenza in trattamento e un miglior controllo pressorio sia in termini di riduzione della pressione sistole/diastolica, sia di percentuale di pazienti che raggiunge il target pressorio adeguato. L'efficacia della terapia di combinazione appare evidente anche in termini di prognosi clinica soprattutto nei pazienti trattati con l'associazione di ACE-inibitori e Calcio-antagonisti, che risulta più efficace sia nei confronti dei farmaci tradizionali (Beta-bloccante + Diuretico), sia nei pazienti nei quali l'ACE-inibitore sia somministrato in combinazione con il Diuretico. Tale supremazia appare evidente anche nei soggetti trattati "ab initio" con associazioni fisse di ACE-inibitori e Calcio-antagonisti, e ciò permette di definire una "roadmap" del trattamento efficace dell'ipertensione che, pur non applicandosi in maniera generalizzata, suggerisce che la scelta delle classi di farmaci e la modalità di somministrazione debbano essere considerate gli elementi centrali di una scelta della terapia di successo.

**Parole chiave** Ipertensione arteriosa, associazioni, ACE-inibitori, Calcio-antagonisti

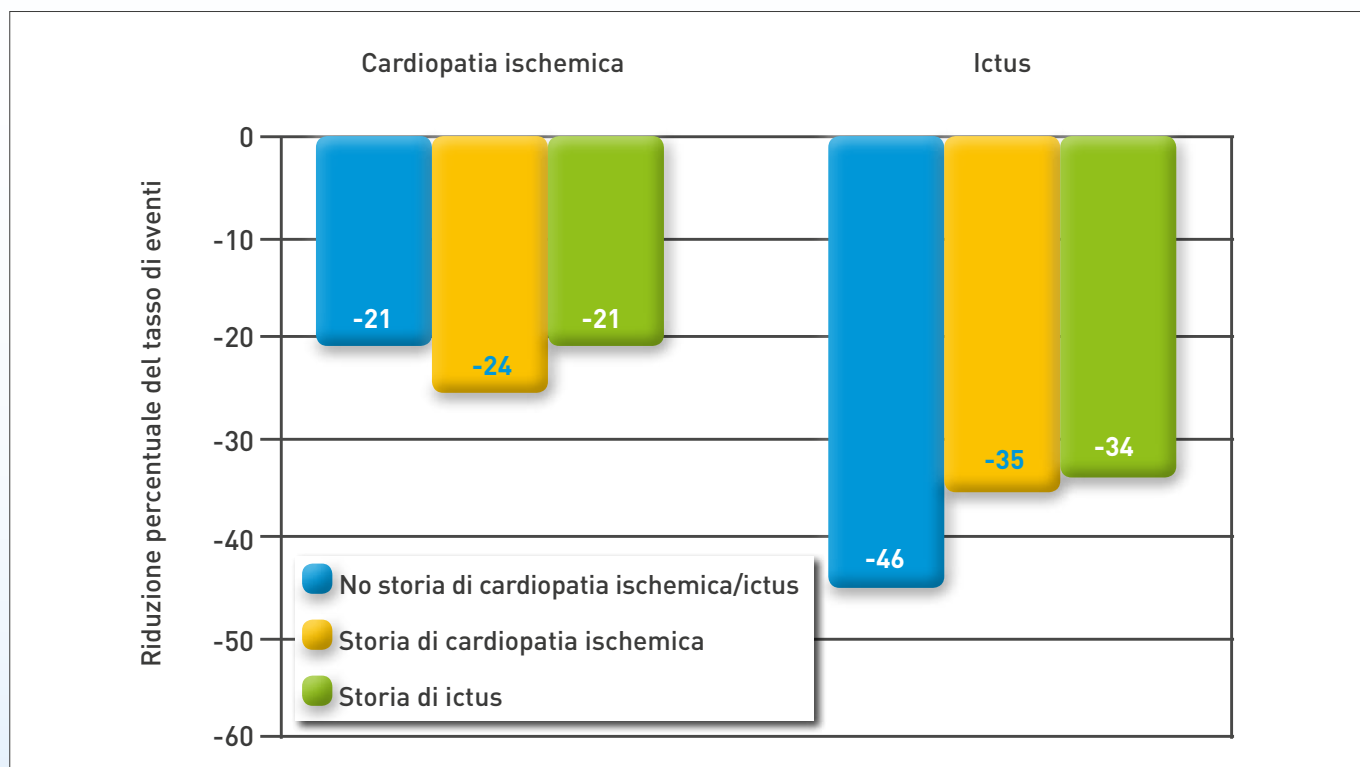
**Corrispondenza** Claudio Borghi, Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, via Massarenti, 9 Pad. Murri, Bologna, Tel. 051 636 2 848, Fax 051 391320, E-mail: claudio.borghi@unibo.it

## Ipertensione arteriosa e controllo della pressione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare (CV) ed è responsabile di un'elevata incidenza di complicanze CV e renali <sup>1</sup>. La riduzione degli elevati valori pressori, attraverso un trattamento efficace, determina una riduzione dell'incidenza di eventi; un'ampia metanalisi ha dimostrato come una riduzione di 10 mmHg dei valori di pressione sistolica e di 5 mmHg di quelli della pressione diastolica determini una corrispondente riduzione di oltre il 25% dell'incidenza di cardiopatia ischemica e di oltre il 35%

del rischio di complicanze cerebrovascolari <sup>2</sup> (Fig. 1). In termini clinici, l'efficacia della terapia antipertensiva 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 <sup>3</sup> hanno fissato in valori di pressione arteriosa almeno al di sotto del livello di 140/90 mmHg <sup>3,4</sup>. Ciò significa che l'approccio terapeutico all'ipertensione arteriosa non può essere basato su un concetto di efficacia "a priori" della terapia antipertensiva, 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, mentre appare evidente come il raggiungimento dei target di intervento sia il vero determinante del successo terapeutico. Nella pratica clinica tale atteggiamento sembra ancora fortemente sottovalutato se si considera che nel nostro Paese solo il 37% della popolazione ipertesa raggiunge un controllo pressorio adeguato <sup>5</sup> (Fig. 2) e tale cifra corrisponde strettamente ai risultati europei dello studio EURIKA <sup>6</sup>, nel quale i valori pressori sono risultati sotto controllo, in media, solo nel 38,8% della popolazione ipertesa sottoposta a trattamento antipertensivo. Le motivazioni di



**Figura 1**

Effetto della riduzione della pressione sistolica di 10 mmHg e della diastolica di 5 mmHg sull'incidenza di cardiopatia ischemica e ictus <sup>1</sup>.

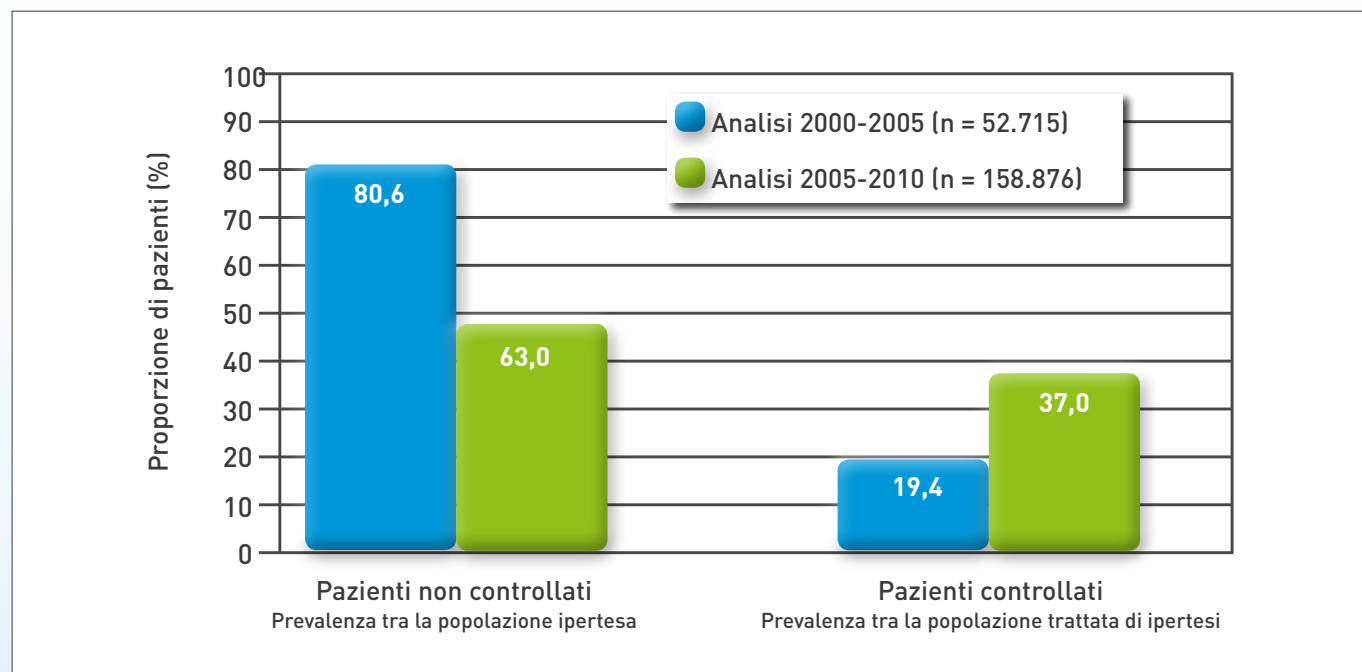
tale insuccesso nella gestione terapeutica dell'ipertensione sono da ricercare in alcuni aspetti di comportamento dell'accoppiata medico-paziente, come la scarsa compliance individuale al trattamento o l'inerzia nel modificare in senso più aggressivo gli schemi di terapia, ma la motivazione più rilevante è certamente rappresentata dalla fiducia eccessiva nell'efficacia della monoterapia con conseguente scarso e insufficiente ricorso alla terapia di associazione nella popolazione ipertesa. In particolare, l'impiego di combinazioni di farmaci viene spesso considerato come una soluzione di terza o quarta scelta nel trattamento dell'ipertensione <sup>7</sup>, mentre la maggioranza dei dati che emergono dagli studi clinici dimostrano come il successo

degli stessi sia stato strettamente dipendente dal ricorso alla combinazione di più farmaci antipertensivi in numero variabile da 2 a 4 <sup>8-14</sup>. Sulla base di tali evidenze, il maggiore ricorso alla terapia di associazione, come strategia iniziale o in presenza di una risposta solo parziale alla terapia antipertensiva, appare una soluzione inevitabile per raggiungere un adeguato controllo pressorio nella popolazione ipertesa.

### Terapia di associazione e linee guida

L'importanza del ricorso alla terapia di associazione tra farmaci antipertensivi è chiaramente sancita da tutte le linee guida disponibili, che sottolineano come il ricorso a tale strategia sia essenziale per la prevenzione del

rischio CV associato all'ipertensione arteriosa. In particolare, le linee guida della ESH-ESC <sup>3</sup>, pur sottolineando il ruolo della monoterapia come terapia iniziale nel paziente iperteso, sostengono che essa risulta efficace nel raggiungimento dei target pressori (< 140/90 mmHg) solo nel 20-30% della popolazione ipertesa, lasciando oltre i 2/3 dei pazienti in una condizione di controllo pressorio solo parziale che può essere corretto dalla terapia di associazione <sup>15,16</sup>. L'impiego dell'associazione come terapia iniziale rappresenta inoltre una soluzione raccomandata dalle linee guida, sia europee sia americane (JNC-VII) <sup>7</sup>, in tutti i pazienti che presentano elevati valori pressori pre-trattamento (PAS > 170 e PAD > 100) o un profilo di rischio



**Figura 2**

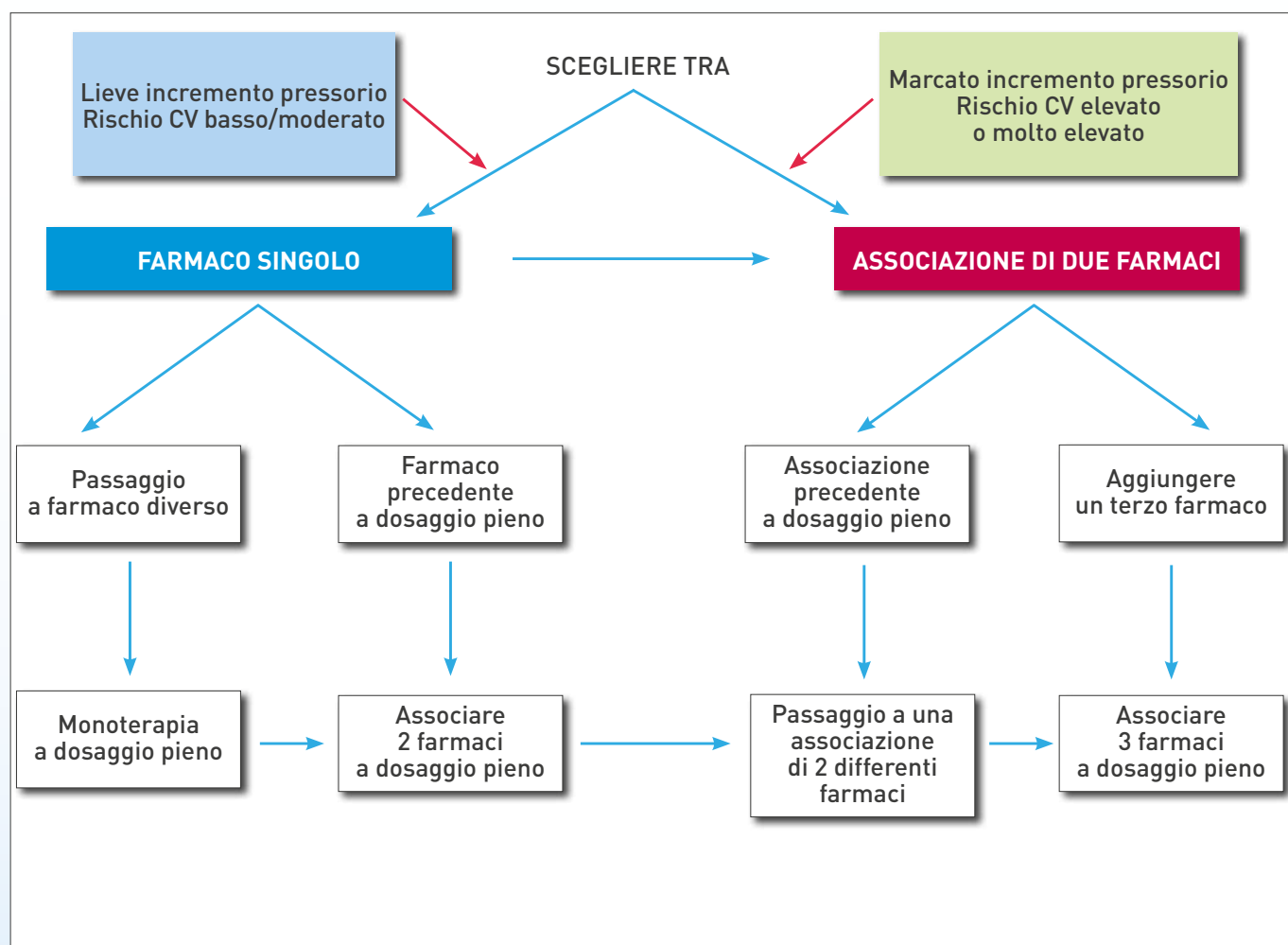
Entità del controllo pressorio nella popolazione italiana in due successivi quinquenni <sup>5</sup>.

CV globale elevato o molto elevato, e nei quali è presumibile la necessità di un trattamento di associazione e un controllo efficace della pressione arteriosa (Fig. 3). La rilevanza clinica dell'impiego di associazioni di farmaci antiipertensivi è stata recentemente ribadita anche dalle linee guida NICE <sup>17</sup>, che suggeriscono come questa sia una strategia pressoché obbligata in tutti i pazienti ipertesi che non rispondono all'iniziale monoterapia.

In termini pratici, il suggerimento delle linee guida circa l'impiego di associazioni di farmaci antiipertensivi poggia su una serie di principi razionali quali:

- a) la maggioranza dei pazienti ipertesi necessita di tale strategia per raggiungere il controllo pressorio;
- b) l'associazione di due farmaci di natura diversa produce effetti superiori al raddoppio della dose di un solo farmaco;
- c) il più precoce controllo pres-

sorio che si correla alla terapia di associazione si lega a un evidente vantaggio soprattutto nei pazienti ad alto rischio CV. Questi principi elementari e di rilevanza clinica risultano più evidenti a seguito dell'utilizzo prevalente di associazioni fisse di farmaci antiipertensivi in grado di promuovere l'efficacia terapeutica attraverso un miglioramento della compliance individuale al trattamento che consegue alla semplificazione dello schema



**Figura 3** Modalità di gestione della terapia antiipertensiva secondo le linee guida ESH-ESC 2013 <sup>3</sup>.

di terapia. Quest'ultimo aspetto potrebbe risultare di rilevanza primaria in accordo con le osservazioni che dimostrano come una più elevata persistenza in trattamento si associ a un effetto più rilevante in termini di prevenzione CV e a un significativo miglioramento nella prognosi clinica nella popolazione ipertesa <sup>18</sup>. Sulla base di tali semplici ed elementari principi, oggi la terapia basata sull'impiego di associazioni fisse di farmaci antipertensivi viene considerata un elemento imprescindibile del trattamento moderno ed efficace dell'ipertensione arteriosa.

### **Associazioni di farmaci antipertensivi: aspetti farmacologici**

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 sul fatto che l'associazione di determinate classi di farmaci può determinare una serie di vantaggi additivi che vanno oltre il controllo della pressione arteriosa. L'identificazione di tali combinazioni preferenziali dipende dalle caratteristiche del profilo farmacologico-clinico generale dei farmaci associati e dalle evidenze che derivano dall'efficacia del loro impiego nella pratica clinica. Per quanto riguarda il primo punto, secondo le linee guida ESH-ESC <sup>3</sup> i criteri che definiscono un'associazione ideale, soprattutto in ambito di associazioni fisse, sono:

- 1) *l'efficacia clinica* in termini di controllo della pressione arteriosa che deve necessariamente essere superiore a quella della monoterapia e soprattutto dovrebbe derivare da un effetto additivo o, possibilmente, sinergico tra i diversi farmaci antipertensivi;
- 2) la possibilità di promuovere un *controllo a lungo termine della pressione arteriosa* (24 ore) che implica una compatibilità del profilo farmacologico delle molecole coinvolte e la possibilità di un potenziamento reciproco in termini di meccanismo d'azione antipertensivo;
- 3) un'*adeguata tollerabilità soggettiva* che rappresenta un elemento indiretto di efficacia clinica in ragione del suo rapporto con la persistenza in trattamento;
- 4) l'evidenza di una *capacità di influenzare favorevolmente la mortalità e la morbilità CV*, con particolare interesse per la prevenzione della cardiopatia ischemica in tutte le sue espressioni e delle malattie cerebrovascolari.

Tale aspetto deve essere considerato solo parzialmente una conseguenza automatica del miglior controllo pressorio in ragione delle differenze che esistono tra le diverse combinazioni di farmaci per quanto riguarda i loro effetti non strettamente emodinamici (ad esempio, aspetti metabolici).

Sulla base del possesso di un numero sufficiente dei requisiti elencati in precedenza, le linee guida hanno identificato una serie di associazioni preferenziali di farmaci antipertensivi tutte caratterizzate dalla capacità di influenzare favorevolmente il profilo prognostico del paziente con ipertensione arteriosa. I medesimi principi si applicano in maniera uniforme sia alle associazioni estemporanee di farmaci, sia alle combinazioni fisse per la quali diventa più stringente il concetto della compatibilità farmacologica, tenuto conto che i farmaci debbono essere somministrati insieme. Risulteranno pertanto privilegiate quelle combinazioni di molecole che presentino un comparabile o integrabile profilo farmacocinetico e che possano quindi concorrere in maniera efficace al controllo della pressione arteriosa durante tutto l'intervallo fra una somministrazione e l'altra. In particolare, tra le associazioni fisse risultano prioritarie quelle che prevedono l'impiego combinato di un ACE-inibitore/ARB (bloccante del recettore dell'angiotensina) e un Diuretico, ma soprattutto quelle nelle quali un ACE-inibitore è associato con un Calcio-antagonista. Sulla stessa lunghezza d'onda si collocano le linee guida proposte dal NICE <sup>17</sup>, che identificano l'associazione tra un inibitore del RAS e un Calcio-antagonista come la scelta preferenziale nei pazienti che non rispondano in maniera adeguata a una delle precedenti classi di farmaci quando somministrata singolarmente. La medesima logica non si applica per contro alle associazioni tra

Beta-bloccanti e Diuretici, la cui efficacia clinica è rilevante ma il cui profilo cinetico non sempre è compatibile e il cui impiego 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). Analoga asimmetria farmacologica è quella che affligge l'associazione basata sulla combinazione di ACE-inibitori e ARB, che presentano un'ampia sovrapposibilità nel meccanismo d'azione e 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. Infatti, le linee guida NICE escludono l'impiego della combinazione ACE-inibitore + ARB dai trattamenti dell'ipertensione in generale, suggeriscono 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, il cui impiego viene enfatizzato, ove possibile, sotto forma di combinazioni fisse di farmaci privilegiando gli orientamenti in termini di scelte specifiche su quelle classi di farmaci che associano un'evidente com-

patibilità reciproca con un efficace controllo della pressione arteriosa e del profilo di rischio CV a essa correlato.

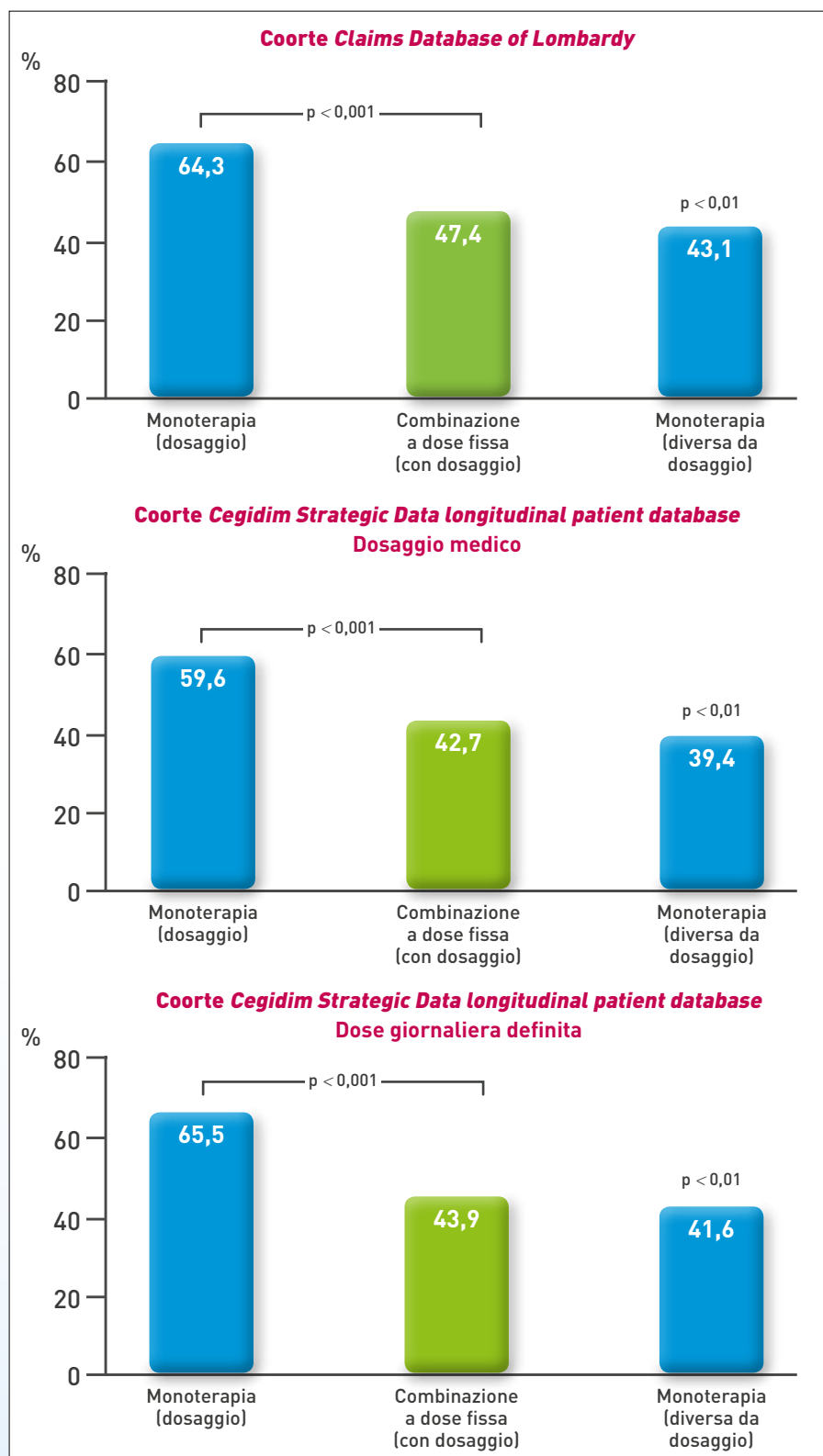
### **Associazioni di farmaci antipertensivi: aspetti soggettivi**

Uno dei vantaggi più rilevanti delle associazioni fisse di farmaci antipertensivi è certamente quello di migliorare l'aderenza al trattamento farmacologico, che appare fortemente compromessa in un'ampia percentuale della popolazione ipertesa che va incontro a sospensione precoce o modifica precoce o tardiva dello schema di terapia. Interessanti evidenze, derivate dall'osservazione pratica clinica e raccolte in un ampio data-base farmacologico della regione Lombardia<sup>19</sup>, hanno dimostrato come il ricorso alla terapia di associazione fissa sia correlato a una maggior persistenza in trattamento farmacologico (Fig. 4), che si traduce in una maggior riduzione della pressione arteriosa sistolica e in un miglior controllo dell'ipertensione in termini di percentuale di pazienti che raggiunge il target di intervento<sup>20</sup>. Tutto ciò si conferma soprattutto nei pazienti nei quali la terapia di associazione fissa rappresenta la scelta terapeutica iniziale anche nei confronti della monoterapia, probabilmente in ragione del più efficace controllo pressorio che può essere raggiunto con l'impiego contemporaneo di più farmaci (Fig. 5)<sup>21</sup>. Tali osservazioni appaiono assai interessanti alla

luce della relazione esistente tra aderenza/persistenza al trattamento antipertensivo, efficacia del controllo pressorio e prognosi clinica, suggerendo come un maggior ricorso all'impiego di associazioni fisse di farmaci possa rappresentare una delle strategie insostituibili per il miglioramento del controllo pressorio nella popolazione.

### **Associazioni fisse di farmaci ed efficacia clinica: le evidenze disponibili**

L'efficacia dei suggerimenti delle linee guida circa l'impiego della terapia antipertensiva di associazione nella pratica clinica è largamente conseguente alla possibilità che i suggerimenti generali contenuti nei documenti di consenso possano trovare riscontro nella disponibilità di evidenze specifiche in grado di sostenerli. Tra le associazioni di farmaci sottoposte a una corretta valutazione clinica, quelle che prevedono la combinazione tra un inibitore del RAS con un Diuretico o un Calcio-antagonista svolgono un ruolo prevalente rispetto a combinazioni alternative, spesso equipotenti solo in termini di controllo pressorio. Nell'ambito invece delle associazioni tra inibitori del RAS e altre classi di farmaci raccomandati (Diuretici, Calcio-antagonisti), da una parte le evidenze che sostengono l'impiego combinato di sartani sono derivate dall'analisi post-hoc della distribuzione dei trattamenti additivi a quelli in studio (analisi di sottogruppi soprattutto degli



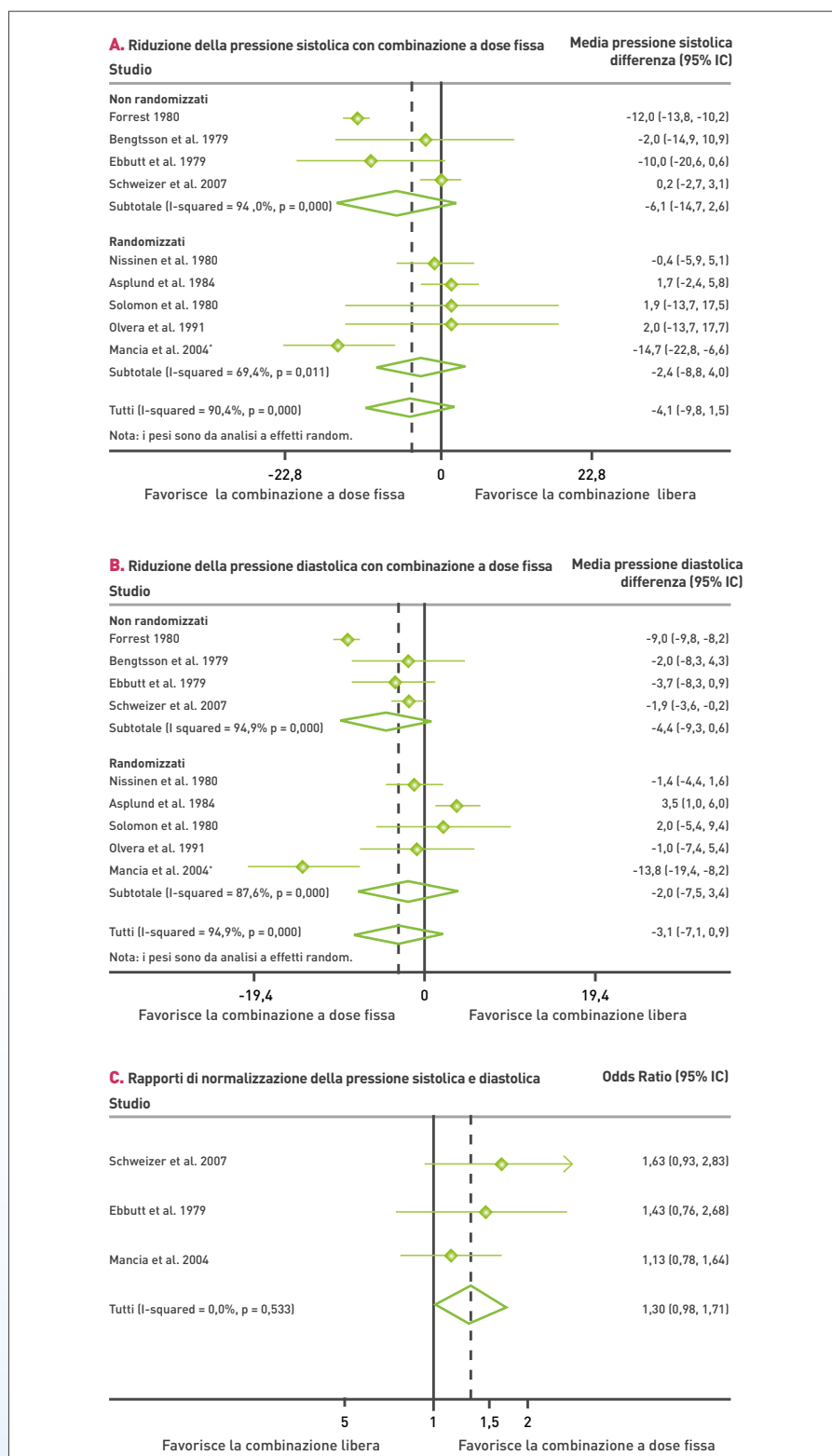
**Figura 4**  
Percentuale di pazienti che sospende il trattamento antipertensivo nei 9 mesi dopo la somministrazione iniziale e tipo di trattamento (da <sup>19</sup>, mod.).

studi LIFE, VALUE e in parte RENNAAL) <sup>10,22,23</sup>, dall'altra l'efficacia delle combinazioni tra ACE-inibitori e Calcio-antagonisti, anche in forma di associazioni fisse, è derivata da studi indirizzati alla definizione della loro capacità di migliorare la prognosi nella popolazione ipertesa.

In questo ambito il caposaldo iniziale delle evidenze cliniche è rappresentato dallo studio ASCOT-BPLA <sup>24</sup>, nel quale un'ampia popolazione di pazienti ipertesi con elevato profilo di rischio CV per la presenza di fattori di rischio additivi, è stata randomizzata al trattamento con Perindopril + Amlodipina a confronto con Atenololo + Diuretico, con l'obiettivo di verificare la maggior efficacia clinica della prima associazione di farmaci. I risultati sono stati in linea con le premesse dimostrando come, a parità di controllo della pressione sistole/diastolica, l'associazione ACE-inibitore/ Calcio-antagonista risulti più efficace sia in termini di obiettivo primario (IMA fatale e non fatale), sia di obiettivi secondari di grande interesse clinico (ictus), con un impatto favorevole nei confronti della mortalità CV. Questo supporta l'orientamento generale delle linee guida e identifica l'associazione fissa ACE-inibitore/ Calcio-antagonista come 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 altre due osservazioni che confermano



il beneficio prevalente della combinazione Perindopril + Amlodipina, rappresentate dal miglior controllo della pressione centrale aortica, a parità di pressione brachiale emersa dal sottostudio CAFE<sup>25</sup>, e dalla dimostrazione di un soddisfacente controllo dell'equilibrio metabolico che si rende evidente a 360° nei confronti del profilo glicemico, lipidico ed elettrolitico; questo può avere significativamente contribuito al risultato in termini di prognosi clinica sulla base di un'interazione favorevole tra terapia antipertensiva e profilo di rischio CV globale della popolazione ipertesa che non era stata indagata in altri studi di intervento, focalizzati pressoché unicamente sul controllo pressorio. In particolare, un'ulteriore analisi dei risultati dello studio ASCOT-LLA<sup>26</sup> ha dimostrato come non solo il profilo metabolico risulti favorevolmente influenzato dall'associazione Perindopril + Amlodipina, ma come la stessa interagisca in maniera più efficace con il trattamento con statine, la cui capacità di prevenzione nei confronti delle principali complicanze CV risulta amplificata in presenza di una somministrazione associata di ACE-inibitore e Calcio-antagonista. 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 NICE<sup>17</sup>, che suggeriscono pragmaticamente l'associazione RAS-inibitore e Calcio-antagonista,



**Figura 5** Riduzione della pressione arteriosa sistolica, diastolica e rischio relativo di normalizzazione pressoria in una serie di studi di confronto tra l'impiego di terapia di associazione libera e fissa<sup>21</sup>.



sia quelle ESH-ESC<sup>3,4</sup>, 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 ACCOMPLISH<sup>27</sup>, il solo che ha studiato l'efficacia delle due diverse associazioni fisse di farmaci antipertensivi in una popolazione di soggetti ipertesi di grado moderato-severo. In particolare, lo studio ha messo a confronto un trattamento a base di ACE-inibitore + Diuretico con uno a base di ACE-inibitore + Calcio-antagonista, somministrati in forma di combinazioni fisse secondo un disegno sperimentale randomizzato. I risultati dello studio hanno dimostrato una superiorità evidente nei pazienti trattati con ACE-inibitore e Calcio-antagonista nei quali, a parità di controllo pressorio sisto-diastolico, si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza delle principali complicanze coronariche e cerebrovascolari in assenza di un impatto sulla mortalità che trova le sue motivazioni nelle scelte metodologiche che hanno caratterizzato lo studio. In particolare, i risultati dello studio ACCOMPLISH sono stati confermati in due importanti sottopopolazioni di pazienti rappresentati dai sog-

getti diabetici<sup>28</sup> e dai pazienti con cardiopatia ischemica cronica<sup>29</sup>, nei quali l'associazione tra ACE-inibitore e Calcio-antagonista ha prodotto un miglioramento sensibile della prognosi clinica, che potrebbe svolgere un ruolo essenziale nell'ampia popolazione di pazienti ipertesi afflitti da comorbidità di varia natura e che rappresenta una percentuale progressivamente crescente della popolazione ipertesa. In questo caso il beneficio prevalente di una delle due associazioni fisse appare legato alla natura del profilo farmacologico delle stesse in assenza di una diversa capacità di promuovere l'aderenza al trattamento, essendo entrambe le combinazioni in gioco somministrate in una unica compressa. 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 iperteso, ma anche la possibilità di individuarne le modalità di esecuzione più efficaci che suggeriscono come prioritario l'impiego di combinazioni fisse di farmaci di maggior efficacia, e tale atteggiamento pragmatico appare una base assai rilevante per la definizione di uno schema di terapia antipertensiva meno fantasioso,

ma probabilmente più redditizio in termini di prevenzione CV.

## Conclusioni

In conclusione, non esistono dubbi di come la terapia di associazione rappresenti una scelta imprescindibile nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Il suo impiego appare ampiamente giustificato dalla necessità di raggiungere un più adeguato controllo della pressione arteriosa e con esso di ridurre l'incidenza di complicanze CV correlate con la presenza di malattia ipertensiva. In particolare, i vantaggi della terapia di associazione risultano amplificati dall'impiego di più principi attivi nella stessa compressa, premesso che i farmaci siano farmacologicamente compatibili. Le linee guida attualmente disponibili ribadiscono il ruolo primario della terapia di associazione e identificano, 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 ACE-inibitori e Calcio-antagonisti, seguita dall'associazione tra i primi e il Diuretico (inclusa indapamide), la cui disponibilità come associazioni fisse e multi-dosaggio permette una gestione "adeguabile e plasmabile" della terapia antipertensiva.

## Messaggi chiave

- ↳ L'ipertensione è il principale fattore di rischio CV nel mondo occidentale
- ↳ La riduzione dei valori elevati di pressione arteriosa riduce il rischio di eventi CV soprattutto nei pazienti che raggiungono il target di efficacia
- ↳ Il target suggerito dalle linee guida viene oggi acquisito in una percentuale inferiore al 40% per l'inefficacia di fattori umani e farmacologici
- ↳ L'impiego di associazioni di farmaci antipertensivi migliora in controllo pressorio e riduce le complicanze
- ↳ L'impiego di associazioni fisse di farmaci antipertensivi, anche come strategia di prima scelta, migliora l'aderenza al trattamento e ne incrementa l'impatto preventivo
- ↳ Tra le possibili associazioni fisse di farmaci antipertensivi, quelle che contengono ACE-inibitori e Calcio-antagonisti appaiono dotate di una superiore efficacia preventiva che potrebbe risultare di grande utilità terapeutica

## Bibliografia

- Hozawa A. *Attributable fractions of risk factors for cardiovascular diseases*. J Epidemiol 2011;21:81-6.
- 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.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. *2013 ESH/ESC 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 2013;31:1281-357.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 23 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. *ACE in-*

*hibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension*. Am J Hypertens 2001;14:241-7.

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. *Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice*. J Hypertens 2010;28:1584-90.

<sup>20</sup> Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. *Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis*. Am J Med 2007;120:713-9.

<sup>21</sup> Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. *Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis*. Hypertension 2010;55:399-407.

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> 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.

<sup>26</sup> Sever PS. *Lipid-lowering therapy and the patient with multiple risk factors: what we have learned from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT).* Am J Med 2005;118:3S-9.

<sup>27</sup> Jamerson K, Weber A, Bakris GL, et al. *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients.* N Engl J Med 2008;359:2417-28.

<sup>28</sup> Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Investigators. *Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes.* J Am Coll Cardiol 2010;56:77-85.

<sup>29</sup> Bakris G, Briasoulis A, Dahlof B, et al.; ACCOMPLISH Investigators. *Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease.* Am J Cardiol 2013;112:255-9.