

Il trattamento ottimale del paziente iperteso: evidenze sull'efficacia dell'associazione Perindopril/Amlodipina

STEFANO TADDEI

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE
UNIVERSITÀ DI PISA



Riassunto Nel paziente iperteso la terapia di associazione è la forma di trattamento più importante per ottenere la normalizzazione dei valori pressori, in quanto la monoterapia risulta essere efficace in non più del 30% circa dei pazienti. Nonostante nella pratica clinica le associazioni più utilizzate siano quelle tra un bloccante del sistema renina-angiotensina e un Diuretico, in realtà lo studio ASCOT ha dimostrato che l'associazione Perindopril/Amlodipina è superiore all'associazione Atenololo/Diuretico, mentre lo studio ACCOMPLISH ha dimostrato che l'associazione Benazepril/Amlodipina è superiore all'associazione Benazepril/Diuretico. Infine, una sub-analisi dello studio EUROPA ha dimostrato un chiaro beneficio nel sottogruppo di pazienti trattati con la combinazione del Perindopril con un Calcio-antagonista. La particolare efficacia di questo tipo di associazione è ulteriormente dimostrata da due recenti metanalisi che dimostrano una chiara superiorità degli ACE-inibitori rispetto agli AT-1 antagonisti su vari endpoint, inclusa la mortalità totale. Infine, è necessario ricordare che le linee guida indicano che le associazioni precostituite sono da preferire rispetto alle associazioni estemporanee, in quanto aumentano in modo significativo l'aderenza del paziente alla terapia. Pertanto sulla base di queste indicazioni si può concludere che la disponibilità delle combinazioni fisse ACE-inibitore/Calcio-antagonista, e in particolare Perindopril/Amlodipina, possa essere considerata di prima scelta nei pazienti ipertesi.

Parole chiave Terapia di combinazione, mortalità totale, ACE-inibitore, Perindopril

Corrispondenza Stefano Taddei, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, via Roma 67, 56126 Pisa, Tel. 050-553699, Fax 050-551110, E-mail: stefano.taddei@med.unipi.it

Introduzione

Nonostante la normalizzazione della pressione arteriosa sia il principale meccanismo di beneficio sul rischio cardiovascolare (CV) del paziente iperteso¹, nella pratica clinica un soddisfacente controllo dei valori pressori è raggiunto da una percentuale relativamente bassa di pazienti ipertesi². Una possibile spiegazione per questa inefficienza terapeutica è l'incapacità di utilizzare in modo corretto la terapia di associazione. La terapia di associazione è rivolta a tutti quei pazienti nei quali non si riesce a normalizzare i valori di pressione arteriosa con la monoterapia, che per altro sono la grande maggioranza dei pazienti ipertesi. In presenza di ipertensione di grado I-II (lieve-moderata), l'associazione razionale di due principi attivi riesce a controllare la pressione arteriosa nel 75-80% dei pazienti¹ e, rispetto alla monoterapia, è caratterizzata da una riduzione della mortalità e morbilità CV³. Tuttavia la terapia di associazione deve essere utilizzata seguendo criteri di efficacia clinica ben precisi.

I principi di una razionale associazione di farmaci antipertensivi

La terapia di combinazione non può essere eseguita associando in modo acritico, o persino casuale, le varie classi di farmaci antipertensivi, in quanto mentre alcune associazioni sono vantaggiose, altre sono del tutto inutili e alcune persino pericolose.

Innanzitutto è estremamente importante associare farmaci che hanno meccanismi d'azione diversi ma complementari, come ad esempio un farmaco che attiva il sistema renina-angiotensina (SRA) con un farmaco che lo inibisce. Importante è sottolineare quelle associazioni che non devono essere fatte nella pratica clinica quotidiana (Fig. 1). Innanzitutto non devono essere associati farmaci con meccanismo d'azione che non determina un effetto ipotensivo additivo. Un tipico esempio è l'associazione di un beta-bloccante con un ACE-inibitore (o con un AT1-antagonista), in quanto entrambi i farmaci bloccano il SRA. Un'altra associazione inutile è quella tra un Calcio-antagonista e un Diuretico. I Calcio-antagonisti hanno essi stessi un effetto natriuretico e pertanto non è logico associarli ai diure-

tici. Infine non è assolutamente utile associare un ACE-inibitore a un AT-1 antagonista. Ovviamente questi concetti sono validi quando, con l'associazione, si ricerca un effetto additivo sulla riduzione dei valori pressori. È invece diverso l'utilizzo ad esempio dell'associazione ACE-inibitore con il Beta-bloccante nel post-infarto o nello scompenso cardiaco, il cui razionale clinico è la cardioprotezione, oppure l'associazione ACE-inibitore/AT-1 antagonista per la riduzione della proteinuria. Altre associazioni invece non devono essere fatte in quanto non efficaci e talora pericolose per il paziente. È infatti necessario fare molta attenzione a non associare farmaci con effetto d'azione opposto (tipico errore è l'associazione di un Alfa-1 antagonista con un simpatico-modulatore Alfa-agonista quale la Clonidina),

Associazioni di farmaci antipertensivi non razionali o potenzialmente pericolose

Farmaci senza effetto additivo

- Diuretico + Calcio-antagonista
- Beta-bloccante + ACE-inibitore o AT1-antagonista
- ACE-inibitore + AT1-antagonista

Farmaci con interazione negativa sull'effetto ipotensivo

- Alfa-1 antagonista + Clonidina

Associazioni potenzialmente pericolose

- Beta-bloccante + Clonidina
- Beta-bloccante + Calcio-antagonista non diidropiridinico

Figura 1

Associazione di farmaci antipertensivi che andrebbero evitate nella pratica clinica. Le associazioni senza effetto additivo non sono utili per la normalizzazione dei valori pressori, ma possono avere altre indicazioni. Invece le interazioni negative, sia sul controllo dei valori pressori sia sulla funzione cardiaca, dovrebbero essere assolutamente evitate.

in quanto i due farmaci annullano reciprocamente il proprio effetto. Infine, non devono essere mai associati i Beta-bloccanti con la Clonidina. Infatti l'aumento parossistico dei valori pressori che si osserva 18-36 ore dalla sospensione della Clonidina (denominato "effetto rebound") può essere peggiorato dalla simultanea somministrazione di un Beta-bloccante. Inoltre, i Beta-bloccanti non devono essere associati ai Calcio-antagonisti non diidropiridinici in quanto questi farmaci sommerebbero i rispettivi effetti cronotropi, dromotropi e inotropi negativi.

Esiste un'associazione di prima scelta?

Nella pratica clinica quotidiana si ritiene che l'associazione farmacologica di prima scelta sia

quella tra un bloccante del SRA e un Diuretico a basso dosaggio (essenzialmente idroclorotiazide 12,5 mg). Questa associazione è razionale e soprattutto molto comoda in quanto largamente rappresentata nelle "combinazioni precostituite" e generalmente ben tollerata, ma presenta numerosi limiti che spesso sfuggono alla classe medica. In realtà queste associazioni hanno un'efficacia relativamente modesta in quanto la dose di Diuretico è bassa ⁴. D'altra parte se si aumenta il dosaggio del Diuretico si aumenta anche l'efficacia antipertensiva, ma allora si perde la tollerabilità in quanto aumentano decisamente gli effetti collaterali tipici dei diuretici tiazidici, con la necessità di monitorare costantemente il profilo metabolico e gli elettroliti.

Inoltre, il Diuretico contribuisce solo sulla riduzione della pressione arteriosa, ma non ha assolutamente un'efficacia specifica sul danno d'organo, sul profilo metabolico e, soprattutto, sulla protezione dagli eventi, in quanto questa classe di farmaci non ha effetti specifici e aggiuntivi rispetto alla riduzione dei valori pressori. Al contrario, la vera associazione di prima scelta è quella tra un ACE-inibitore e un Calcio-antagonista, in quanto questa associazione, oltre a un'estrema efficacia antipertensiva, unisce un effetto sinergico sulla protezione dagli eventi CV. Questo concetto è stato dimostrato in modo chiaro e incontrovertibile dagli studi ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) ⁵ e ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events Through Combi-*

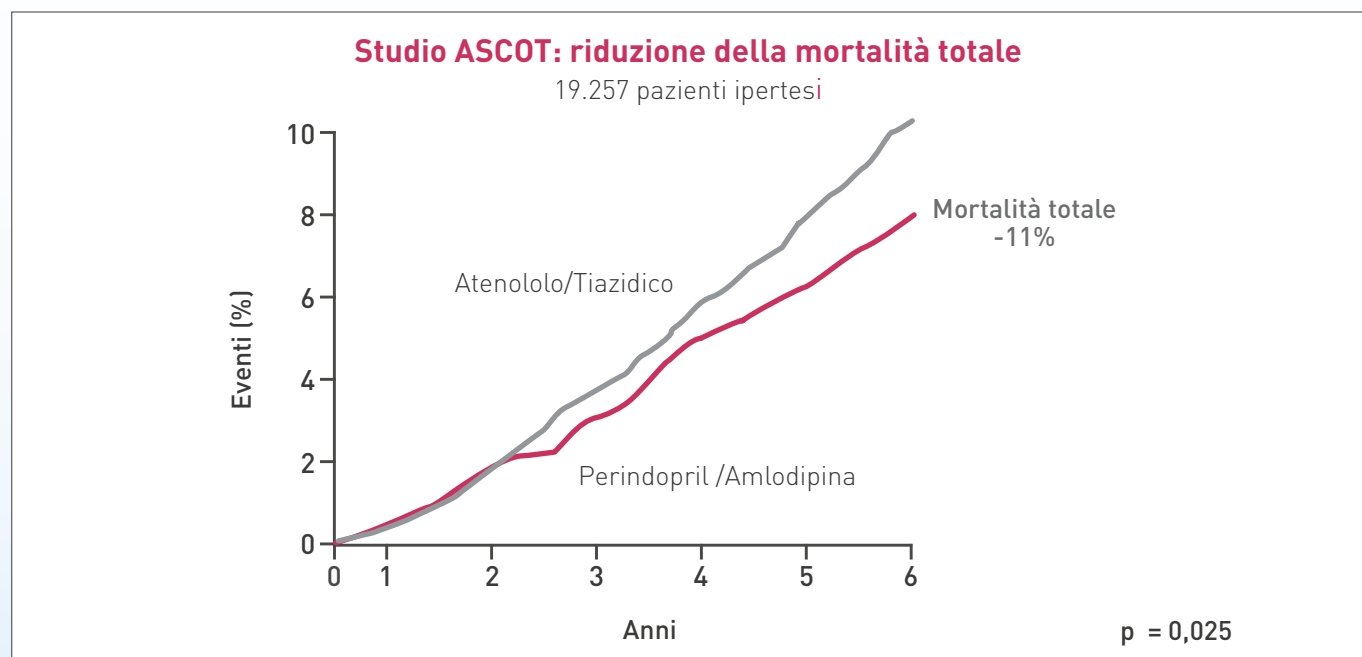


Figura 2

Risultati dello studio ASCOT. L'associazione Perindopril/Amlodipina ha determinato una significativa riduzione della mortalità totale rispetto all'associazione Atenololo/Bendroflumetiazide in pazienti ipertesi a elevato rischio CV ⁵.

nation Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension) ⁶.

Lo studio ASCOT ⁵, eseguito in pazienti con ipertensione arteriosa e fattori di rischio addizionali, ha dimostrato che il trattamento con l'associazione Perindopril/Amlodipina è risultato superiore rispetto all'associazione Atenolo/Bendroflumetiazide nel ridurre gli eventi CV, la mortalità totale e l'insorgenza di nuovi casi di diabete (Fig. 2). Analogamente lo studio ACCOMPLISH ⁶ ha valutato l'efficacia della combinazione Benazepril/Amlodipina rispetto alla combinazione Benazepril/Idrocrotiazide in pazienti ipertesi a elevato rischio CV. Anche in questo caso l'associazione ACE-inibitore/Calcio-antagonista è risultata superiore rispetto all'associazione ACE-inibitore/Diuretico nel ridurre gli eventi CV dei pazienti ipertesi.

Infine, è di estremo interesse una post-hoc analisi dello studio EUROPA. Lo studio EUROPA ⁷ ha infatti dimostrato che la terapia con Perindopril è risultata efficace nel ridurre gli eventi CV (endpoint primario composito: mortalità CV + infarto del miocardio non fatale + arresto cardiaco resuscitato) in pazienti con pregressa cardiopatia ischemica. Un'analisi post-hoc dello studio EUROPA ⁸ ha valutato l'efficacia terapeutica in 4 sottogruppi di pazienti caratterizzati secondo i seguenti schemi terapeutici: 1) terapia senza Calcio-antagonista e Perindopril; 2) terapia con Calcio-antagonista ma senza Perindopril; 3) terapia con Perindopril ma senza Calcio-antagonista; 4) terapia con Perindopril e Calcio-antagonista. Ebbene nel sottogruppo di pazienti trattati con la combinazione dell'ACE-ini-

bitore e un Calcio-antagonista è stata osservata la miglior efficacia del trattamento (una riduzione del 46% della mortalità totale e del 35% dell'endpoint primario composito) (Fig. 3).

Questa particolare efficacia di questo tipo di combinazione deve considerarsi inaspettata? Certamente no, in quanto ACE-inibitori e Calcio-antagonisti non solo hanno un ottimo sinergismo per quanto riguarda la riduzione dei valori pressori, ma soprattutto interagiscono in modo perfetto per quanto riguarda la protezione d'organo e di conseguenza la protezione dagli eventi CV.

È equivalente associare un ACE-inibitore o un AT-1 antagonista?

Gli ACE-inibitori e AT-1 antagonisti sono accomunati con il termi-

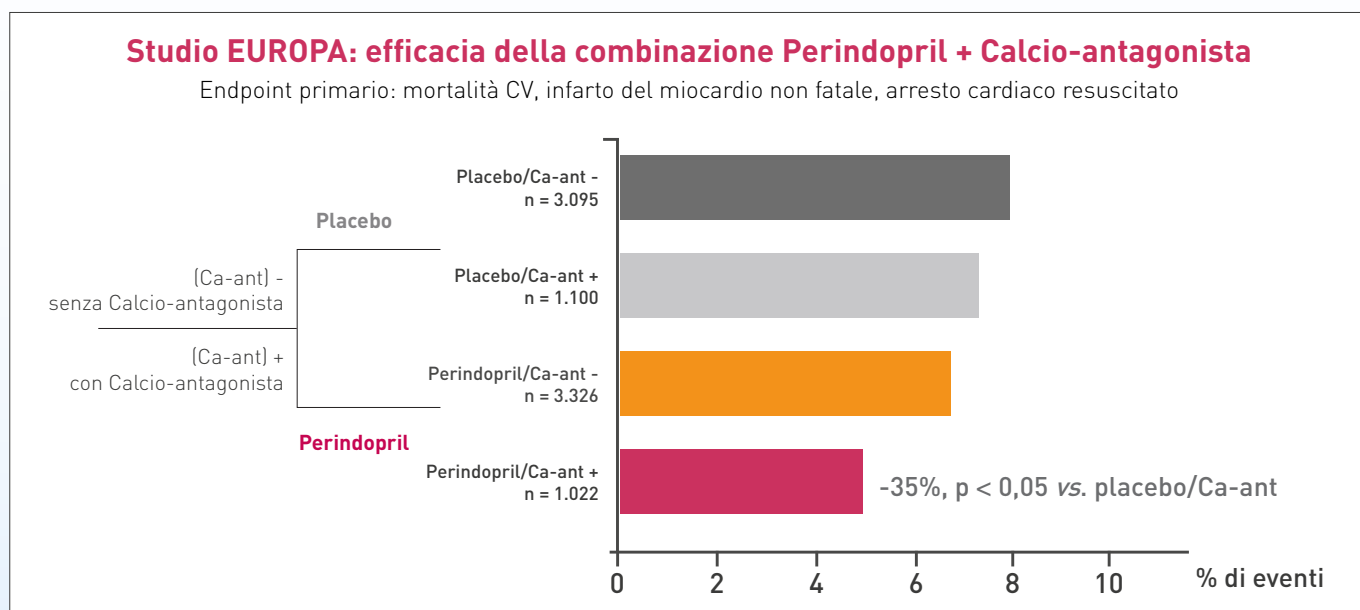


Figura 3

Risultati della sub-analisi dello studio EUROPA. Il miglior beneficio sull'endpoint primario è stato osservato nel sottogruppo dei pazienti che assumevano Perindopril associato a un Calcio-antagonista ⁸.

ne generico di farmaci che bloccano il SRA e, soprattutto, sono considerati intercambiabili nella terapia del paziente iperteso. In realtà gli ACE-inibitori e gli AT-1 antagonisti hanno importanti differenze nel meccanismo di azione e nell'efficacia su specifici endpoint clinici e pertanto non possono essere considerati equivalenti.

Gli ACE-inibitori, infatti, hanno la capacità di inibire la degradazione della bradichinina, un effetto che troppo spesso è considerato secondario⁹. In realtà la bradichinina è un autoacoide con importanti effetti vascolari, soprattutto sulla funzione endoteliale. Oltre al classico effetto di attivazione della biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO)¹⁰, la bradichinina è uno dei più potenti attivatori della produzione del fattore iperpolarizzante endoteliale (EDHFs)¹¹, che rappresenta un meccanismo di compenso cruciale in presenza di disfunzione della produzione di NO, come si riscontra in presenza di ipertensione arteriosa e degli altri fattori di rischio CV¹². È importante sottolineare anche che gli EDHFs non solo possono determinare vasodilatazione endotelio-dipendente, ma anche ridurre il rischio trombotico attivando la produzione di tPA (attivatore tissutale del plasminogeno) endoteliale¹¹. Questo meccanismo d'azione è fondamentale per determinare una cardioprotezione soprattutto nei pazienti con malattia aterosclerotica coronarica.

D'altra parte l'analisi degli studi

clinici controllati indica persino una superiorità degli ACE-inibitori sugli AT-1 antagonisti.

Già negli anni passati sia la meta-analisi di Strauss e Hall¹³, sia la meta-analisi eseguita dal BPLTTC (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*)¹⁴ avevano dimostrato una superiorità degli ACE-inibitori rispetto agli AT-1 antagonisti nel prevenire l'infarto del miocardio.

Ancor più rilevanti sono due meta-analisi successive che hanno incluso anche la mortalità totale. La meta-analisi di van Vark et al.¹⁵ ha valutato l'effetto di ACE-inibitori e AT-1 antagonisti sulla mortalità totale. Questa analisi è stata eseguita selezionando 20 studi clinici controllati eseguiti tra il 2000 e il 2011 e condotti in pazienti ipertesi o in pazienti ad alto rischio dei quali almeno 2/3 (66,7%) ipertesi. Nella coorte di 158.998 pazienti selezionati, la meta-analisi ha dimostrato che solo gli ACE-inibitori, ma non gli AT-1 antagonisti, riducono la mortalità totale (Fig. 4).

Un altro risultato importante della meta-analisi di van Vark et al.¹⁵ è che l'effetto significativo degli ACE-inibitori sulla mortalità totale è essenzialmente determinato dai risultati degli studi ASCOT⁵, ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*)¹⁶ e HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*)¹⁷, i quali hanno determinato una riduzione di questo endpoint del 14% (95% IC, 0,81-0,93, $p < 0,001$) (Fig. 5). È da sottolineare che tutti questi studi sono

stati eseguiti con l'ACE-inibitore Perindopril.

Infine, questi risultati sono stati confermati da una successiva meta-analisi di Savarese et al.¹⁸. In tale studio, in particolare, i dati ottenuti da 108.212 pazienti hanno permesso di dimostrare come gli ACE-inibitori fossero superiori agli AT-1 antagonisti – pur sempre anch'essi protettivi nei confronti di diversi outcome – nella prevenzione dell'infarto del miocardio, dello scompenso cardiaco e della mortalità totale.

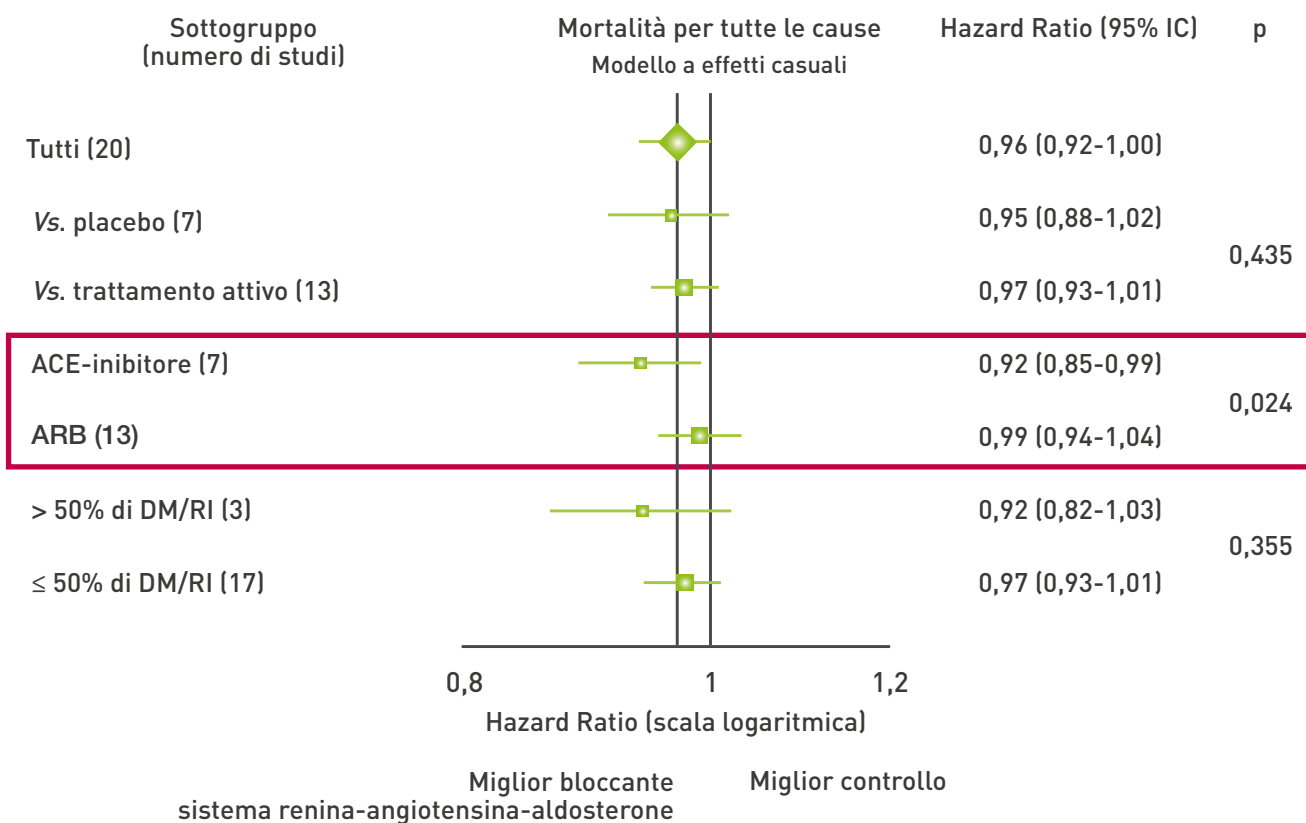
Pertanto l'insieme di questi studi dimostra chiaramente come non sia equivalente utilizzare gli AT-1 antagonisti e ACE-inibitori, e che solo questi ultimi dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta per bloccare il SRA¹⁹.

Se poi si considera che le evidenze scientifiche sulla terapia di associazione sono gli studi ASCOT e ACCOMPLISH, che sono stati eseguiti con ACE-inibitori, si deve concludere che l'associazione di prima scelta sia quella di un ACE-inibitore con un Calcio-antagonista diidropiridinico.

È preferibile utilizzare una combinazione fissa o una combinazione estemporanea?

Le linee guida fortemente raccomandano di utilizzare, quando disponibili, le combinazioni fisse¹. Ciò in quanto tali associazioni, riducendo il numero di compresse quotidiane, facilitano l'aderenza allo schema terapeutico e la persistenza della terapia nel lunghissimo perio-

Metanalisi: ACE-inibitori, AT-1 antagonisti e mortalità totale



DM: diabete mellito; RI: insufficienza renale

Figura 4

Metanalisi sull'efficacia dei farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e AT-1 antagonisti) riferita alla mortalità totale nei pazienti ipertesi. Risultati dell'analisi cumulativa: il blocco del sistema renina-angiotensina riduce in modo significativo la mortalità totale. Risultati scomposti per le due classi farmacologiche: il beneficio sulla mortalità totale è determinato solo dagli ACE-inibitori in quanto gli AT-1 antagonisti risultano del tutto inefficaci¹⁵.

do, elementi fondamentali ai fini dell'ottenimento del beneficio clinico. Un numero enorme di studi e meta-analisi indicano come la compliance del paziente nei confronti di una qualsiasi terapia sia inversamente proporzionale al numero di compresse assunte nel corso della giornata e si riduca in modo drammatico quando il paziente sia costretto ad assumere più di una

compressa al giorno. Tali studi – d'altra parte – dimostrano anche che una maggior aderenza allo schema terapeutico si traduce non solo nel miglior controllo dei valori pressori, bensì anche in un minore numero di ricoveri ospedalieri, visite ambulatoriali e in una consistente riduzione della spesa sanitaria. Bangalore et al.²⁰, ad esempio, hanno esaminato gli effetti delle

combinazioni fisse rispetto alle combinazioni libere sulla compliance dei pazienti. Ciò non solo nell'ipertensione arteriosa, ma anche in altre patologie quali lo scompenso cardiaco, il post-infarto, l'ipercolesterolemia, il diabete mellito, la tubercolosi e l'infezione da HIV. In tutte queste condizioni, le associazioni fisse sono risultate caratterizzate da una miglior compliance

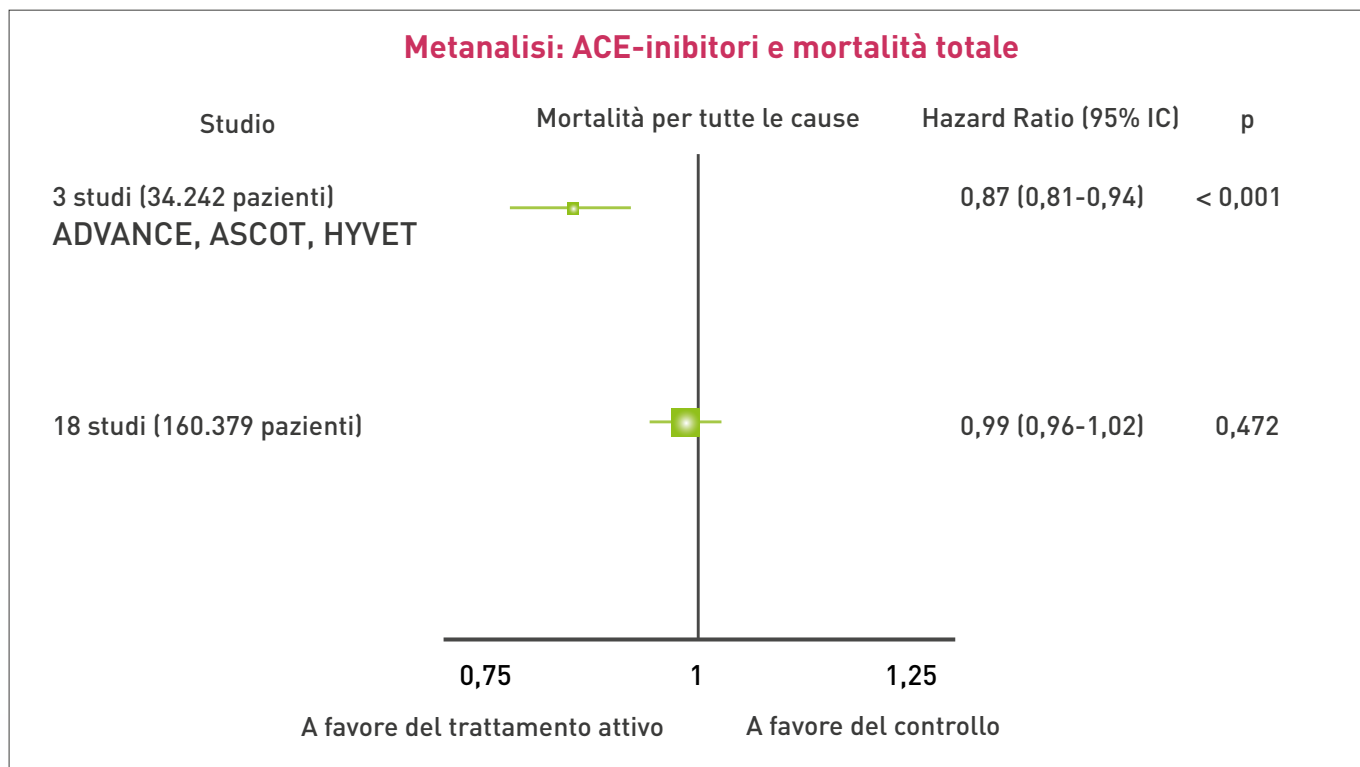


Figura 5

I risultati della sottoanalisi della metanalisi di van Vark et al.¹⁴ indicano che il beneficio significativo degli ACE-inibitori sulla mortalità totale deriva essenzialmente da tre studi: ASCOT, ADVANCE e HYVET. In tutti questi studi l'ACE-inibitore valutato era il Perindopril¹⁵.

rispetto alle associazioni libere. In accordo con ciò, Gupta et al.²¹ hanno invece meta-analiticamente confrontato associazioni fisse e libere in modo specifico nell'ipertensione arteriosa, confermando come le combinazioni fisse siano associate sia a una miglior compliance, sia a una maggior persistenza in terapia (Fig. 6). Oltre a ciò, questa meta-analisi ha anche dimostrato – per quanto riguarda la riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica – una certa maggior efficacia delle combinazioni fisse rispetto a quelle libere, sia pur in assenza di ogni significatività statistica. Lo stesso risul-

tato, tuttavia, è stato osservato anche per quanto riguarda la normalizzazione della pressione arteriosa e la tollerabilità della stessa.

Conclusioni

Esistono molte possibili scelte per la terapia del paziente iperteso. Tuttavia, se crediamo nella necessità di utilizzare i risultati degli studi clinici controllati quale parametro principale per decidere il tipo di trattamento, la combinazione di un ACE-inibitore (ma non di un AT-1 antagonista) con un Calcio-antagonista diidropiridinico offre sicuramente una letteratura scientifica di al-

tissimo livello per quanto riguarda la possibilità di controllare in modo efficace i valori pressori, prevenire o far regredire il danno d'organo, ridurre l'incidenza di eventi CV e la mortalità totale. Inoltre, sempre i risultati degli studi clinici, dimostrano che, al di là del controllo dei valori pressori, Perindopril è l'ACE-inibitore con la miglior letteratura scientifica che sottolinea la sua capacità di determinare un'efficace protezione d'organo e conseguentemente di prevenire gli eventi CV e la mortalità totale. L'opportunità quindi per il medico di poter utilizzare molecole con effetti dimostrati in studi clinici controllati deve rap-

Metanalisi: associazioni fisse e compliance

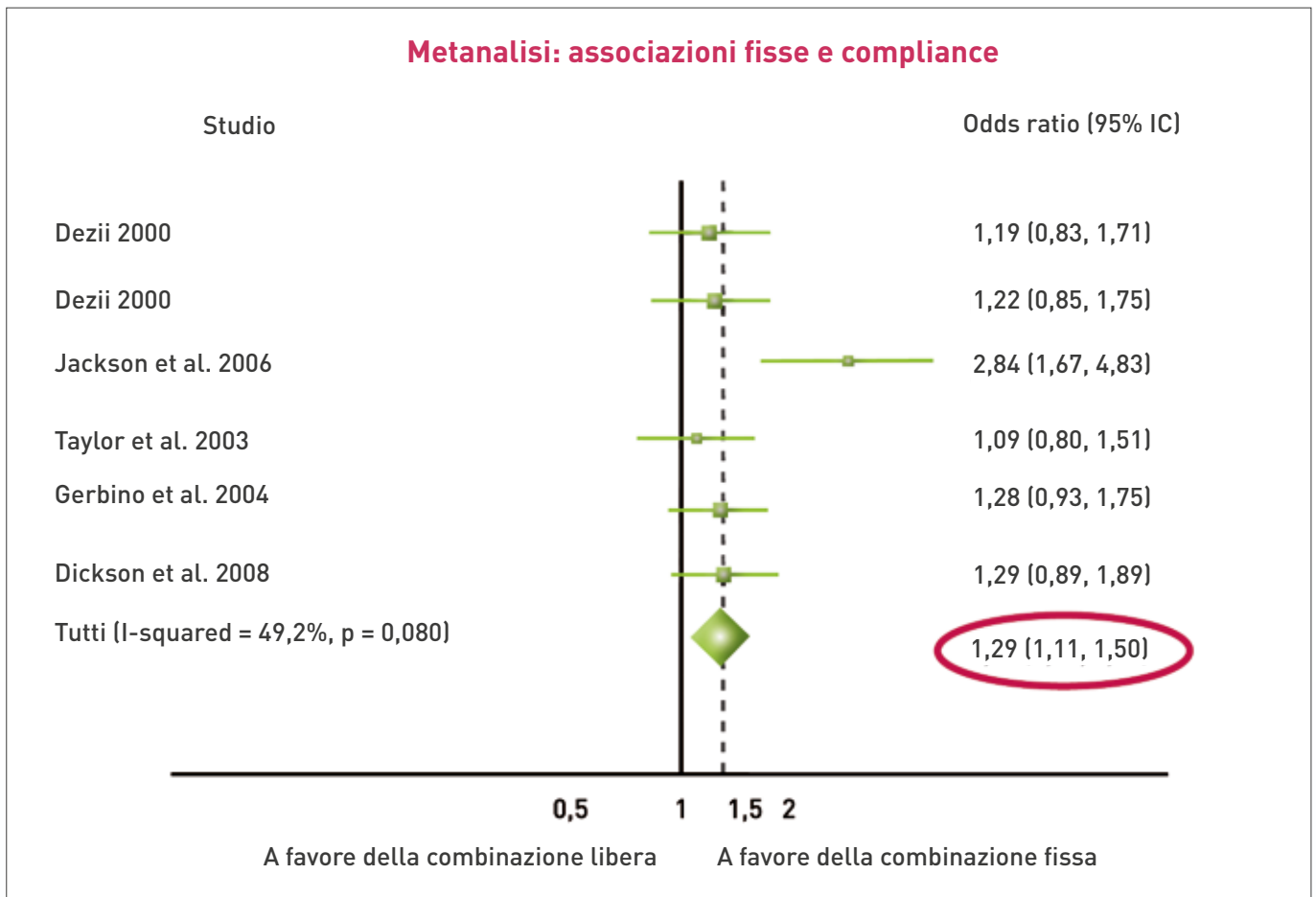


Figura 6

La metanalisi di Gupta et al. indica che le associazioni fisse sono utili nella pratica clinica in quanto migliorano la compliance al trattamento e come conseguenza un maggior numero di pazienti non abbandona la terapia ²¹.

presentare una caratteristica primaria per una scelta terapeutica basata sulle evidenze scientifiche nell'interesse dei pazienti a rischio di malattia CV.

Se poi ai risultati della letteratura

scientifica uniamo la disponibilità del Perindopril associato all'Amlodipina in una combinazione fissa, con la possibilità di individualizzare la posologia grazie ai quattro dosaggi disponibili, ne

deriva che la classe medica ha a disposizione una terapia di prima scelta ottimale per una gestione del paziente iperteso secondo i migliori criteri dell'appropriatezza terapeutica.

Messaggi chiave

- ➔ La terapia di associazione è un elemento fondamentale della terapia antipertensiva in quanto è indispensabile per ottenere la normalizzazione dei valori pressori in circa il 70% dei pazienti ipertesi
- ➔ Le evidenze scientifiche dimostrano che la miglior terapia di combinazione sia costituita da un ACE-inibitore (ma non un AT-1 antagonista) e un Calcio-antagonista
- ➔ È preferibile utilizzare le associazioni fisse rispetto alle associazione estemporanee in quanto riducendo il numero di compresse quotidiane è più semplice l'aderenza allo schema terapeutico e la persistenza in terapia nel lunghissimo periodo
- ➔ Gli studi ASCOT, ADVANCE e HYVET dimostrano che il Perindopril è l'ACE-inibitore con la miglior capacità di ridurre la mortalità totale
- ➔ La disponibilità dell'associazione fissa per Perindopril/Amlodipina in quattro dosaggi permette di individualizzare la posologia e di gestire in modo ottimale il paziente iperteso, secondo i migliori criteri di appropriatezza terapeutica

Bibliografia

- 1 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). *Eur Heart J* 2013 Jun 14.
- 2 Mancia G, Sega R, Milesi C, et al. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997;349:454-7.
- 3 Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension* 2011;58:566-72.
- 4 Taddei S, Bruno RM, Ghiadoni L. The correct administration of antihypertensive drugs according to the principles of clinical pharmacology. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:13-20.
- 5 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. 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.
- 6 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; AC-COMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.

⁷ EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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.

⁸ Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al.; EUROPA Investigators. 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.

⁹ 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.

¹⁰ Moncada, S, Higgs, A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.

¹¹ Giannarelli C, Virdis A, De Negri F, et al. Effect of sulfaphenazole on tissue plasminogen activator release in normotensive subjects and hypertensive patients. *Circulation* 2009;119:1625-33.

¹² Taddei S, Ghiadoni L, Virdis A, et al. Vasodilation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in essential hypertensive patients. *Circulation* 1999;100:1400-5.

¹³ Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006;114:838-54.

¹⁴ Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al.; Blood Pres-

sure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;25:951-8.

¹⁵ van Vark L, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. ACE-inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-97.

¹⁶ Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

¹⁷ Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.

¹⁸ Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:131-42.

¹⁹ Ruschitzka F, Taddei S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: first-line agents in cardiovascular protection? *Eur Heart J* 2012;33:1996-8.

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

²¹ 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.