



ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

Sezione di Geriatria Clinica

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa nell'anziano tra dubbi e sicurezze

Hypertension treatment in the elderly: doubts and certainties

R. RADICCHI*, L. PAOLACCI*, P. MECOCCHI, G. AISA

Istituto di Gerontologia e Geriatrics, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia

* Uguale contributo

Hypertension is one of the most relevant health problems in elderly patients. Several studies have shown that anti-hypertensive therapy can significantly reduce both cardiovascular mortality and morbidity.

Clinical outcomes are proportionally related to blood pressure reduction rates. This is true even for old patients, including those with isolated systolic hypertension.

All the most commonly used classes of drugs seem to be equivalent in terms of clinical efficacy even though with slight differences.

However, the analysis of the blood pressure levels trend in treated subjects indicates that in most cases, monotherapy is not sufficient, thus it is necessary to use drug combinations, as suggested by recent data on the benefits of new pre-established associations in terms of short and long-term therapy efficacy.

In Authors' opinion, due to their particular clinical features and unstable homeostasis that make old patients extremely frail, there are several unsolved problems that need to be cleared. In particular, it is difficult to establish when to start a treatment, which drug should be chosen and what pressure values must be reached, especially for diastolic pressure.

Lastly, an important role must be deserved to drugs that interfere with organ damage, which is mainly due to renin-angiotensin system hyperactivation. These drugs include ACE inhibitors and ARBs, molecules with proven efficacy and tolerability, and the renin inhibitors, a class of drugs recently introduced into clinical practice.

Key words: Hypertension • Elderly • Drugs • Organ damage

■ Arrivato in Redazione il 10/1/2012. Accettato il 10/2/2012.

■ Corrispondenza: Roberta Radicchi, Istituto di Gerontologia e Geriatrics, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia, Ospedale S.M. Misericordia Sant'Andrea delle Frotte, 06156 Perugia - Tel. +39 075 5783525 - E-mail: radicchi.roberta@libero.it
Lucia Paolacci, Istituto di Gerontologia e Geriatrics, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia, Ospedale S.M. Misericordia Sant'Andrea delle Frotte, 06156 Perugia - Tel. +39 075 5783525 - E-mail: paola_lucy_85@yahoo.it

Introduzione

Come documentato dalla totalità degli studi osservazionali su popolazione, l'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare mostrando una corrispondenza diretta e lineare con l'incidenza di ictus ed infarto del miocardio ed, in generale, con la mortalità per cause cardiovascolari¹.

L'ipertensione arteriosa presenta una stretta correlazione con l'età, per cui con il progressivo invecchiamento della popolazione, riscontrabile soprattutto nei Paesi del mondo occidentale, aumenta sempre più il numero di soggetti anziani ipertesi: la sua prevalenza negli USA è di circa il 60% negli uomini e del 70% nelle donne oltre i 65 anni e del 75% globalmente, ma ancora con spiccata predilezione per il sesso femminile, negli ultrasessantacinquenni². A conclusioni analoghe, con oltre il 50% degli ipertesi negli ultrasessantacinquenni, hanno portato studi epidemiologici condotti nel nostro Paese³.

Nonostante la crescente disponibilità di farmaci antiipertensivi dotati di efficacia e maneggevolezza superiori al passato, morbilità e mortalità negli ipertesi sono ancora elevate in conseguenza soprattutto dell'insufficiente controllo dei valori pressori nei soggetti trattati, particolarmente in quelli a più alto rischio cardiovascolare come i diabetici o i pazienti con sindrome metabolica: una dimostrazione è offerta dai dati desunti dal

registro AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) che fissano in appena il 32% gli ipertesi in terapia in Italia, mentre in solo il 22% dei pazienti trattati quelli in buon controllo farmacologico; simile è apparso il livello dei soggetti in controllo terapeutico in un recente studio epidemiologico condotto in varie nazioni europee⁴ (Tab. I).

Tale insuccesso terapeutico appare ancor più evidente negli anziani in cui è comune un atteggiamento farmacologico meno aggressivo.

Terapia antipertensiva: le certezze

Nel corso del 2007 sono state pubblicate le linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, elaborate dalla Società Europea della Ipertensione (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC), che sono state in grado di fornire agli operatori del settore alcune certezze, pur lasciando aperti ancora molti problemi terapeutici⁵ (Tab. II).

In primo luogo il trattamento si è dimostrato in grado di ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare indipendentemente da sesso e razza, come evidenziato nella prima metanalisi effettuata dal gruppo BPLTT (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists*) nel 2003⁶. Tali risultati sono stati confermati più recentemente da un'altra metanalisi che ha valutato ben 147 studi su circa 500.000 pazienti: la riduzione di 10 mmHg

Tab. I. Ipertensione arteriosa: percentuale di pazienti trattati ed in buon controllo farmacologico in vari paesi europei.

	AUS	BEL	FRA	GER	GRE	NOR	RUS	SPA	SVE	SVI	TUR	GB	TOT n (%)
Soggetti ipertesi, n	447	448	434	549	413	426	486	435	516	475	441	489	5559
Soggetti trattati, %	92,8	96,4	97,2	97,3	97,3	90,1	85,4	92,4	96,3	95,2	94,6	95,5	94,2
Soggetti controllati, %*	35,9	43,7	45,5	36,3	47,5	34,6	35,9	41,0	33,6	37,4	32,1	42,8	38,8

AUS = Austria; BEL = Belgio; FRA = Francia; GER = Germania; GRE = Grecia; NOR = Norvegia; RUS = Russia; SPA = Spagna; SVE = Svezia; SVI = Svizzera; TUR = Turchia; GB = Gran Bretagna; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica.

* PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg. In caso di diabete PAS < 130 mmHg e PAD < 80 mmHg

Da Banegas et al., 2001⁴, mod.

Tab. II. Certezze e problemi sulla terapia antipertensiva nelle linee guida ESH/ESC 2007.

Certezze	Problemi aperti
Riduzione di mortalità cardiovascolare ed eventi non fatali dopo il trattamento	Inizio del trattamento
Risultati proporzionali al decremento pressorio	Scelta del trattamento
Benefici estesi anche agli anziani, inclusi i soggetti con ipertensione sistolica isolata	Obiettivo terapeutico
Non differenze di efficacia tra le varie classi di farmaci antipertensivi	Scelta tra monoterapia e associazioni

Da Aisa et al., 2009⁵, mod.

Tab. III. Rischio relativo di eventi coronarici e cerebrovascolari per riduzioni della pressione sistolica di 10 mmHg e diastolica di 5 mmHg.

Eventi coronarici				
Studi di intervento	N. studi	N. eventi	Rischio relativo (95% CI)	Rischio relativo (95% CI)
Paz. senza storia di vasculopatia	26	3429		0,79 (0,72-0,86)
Paz. con storia di coronaropatia	37	5815		0,76 (0,68-0,86)
Paz. con storia di cerebrovasculopatia acuta	13	567		0,79 (0,62-1,00)
Tutti gli studi	71	9811		0,78 (0,73-0,83)
Studi di coorte	61	10450		0,75 (0,73-0,77)
Cerebrovasculopatia acuta				
Studi di intervento	N. studi	N. eventi	Rischio relativo (95% CI)	Rischio relativo (95% CI)
Paz. senza storia di vasculopatia	25	2843		0,54 (0,45-0,65)
Paz. con storia di coronaropatia	12	984		0,65 (0,53-0,80)
Paz. con storia di cerebrovasculopatia acuta	13	1593		0,66 (0,56-0,79)
Tutti gli studi	45	5420		0,59 (0,52-0,67)
Studi di coorte	61	2939		0,64 (0,62-0,66)

Da Czernichov et al., 2011⁸, mod.

della pressione arteriosa sistolica o di 5 mmHg della pressione arteriosa diastolica ha permesso di ridurre gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali e lo scompenso cardiaco di circa un quarto e l'ictus di circa un terzo, indipendentemente dall'eventuale presenza di patologie vascolari e dai valori pressori pretrattamento, senza peraltro favorire l'incremento della mortalità per cause non cardiovascolari⁷ (Tab. III). Ulteriori dati a conferma di questa evidenza sono riportati nella più recente metanalisi BPLTT in cui su oltre 200.000 pazienti è stata riscontrata una così marcata riduzione di tutti gli eventi fatali e non fatali, a prescindere dai livelli pressori basali che individuavano quattro gruppi di pazienti diversi (PAS < 140 mmHg, 140-159 mmHg, 160-179 mmHg, > 180 mmHg), da proporre un trattamento antipertensivo anche in soggetti non ipertesi purché portatori di elevato rischio cardiovascolare in relazione alla presenza di altri fattori morbosi quali, ad esempio, diabete mellito, dislipidemia, sindrome metabolica, ecc.⁸. La metanalisi del 2003 fornisce anche un'altra certezza: maggiore è la riduzione dei valori pressori, migliori appaiono i benefici clinici in termini di mortalità e di numero degli eventi vascolari mag-

giori. Molte informazioni a questo proposito derivavano dallo studio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) in cui una riduzione più marcata dei valori diastolici (PAD < 80 mmHg) aveva portato a risultati migliori rispetto ad un approccio meno aggressivo (PAD < 85 e 90 mmHg), soprattutto in pazienti con rischio vascolare elevato come la popolazione diabetica⁹; sovrapponibili, soprattutto in termini di eventi cerebrovascolari, sono apparsi i risultati del successivo studio PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*) condotto su un campione di 6105 pazienti ipertesi e non ipertesi con storia di ictus o attacco ischemico transitorio¹⁰.

Altra certezza è ormai che tali benefici sono estesi anche ai soggetti anziani, inclusi quelli con ipertensione sistolica isolata (ISI), condizione per molto tempo considerata semplice conseguenza dell'invecchiamento e quindi non dotata di rischio cardiovascolare di rilievo. Infatti, se l'utilità del trattamento era nota da tempo nella popolazione ultrasessantenne ed ultrasettantenne¹¹⁻¹⁴, è più recente la sua dimostrazione anche negli ultraottantenni, come risulta da diverse metanalisi che hanno preso in considerazione i soggetti dei vari studi di

intervento appartenenti alle classi di età più avanzata e che mostrano un'importante riduzione del rischio di ictus (-35%), di scompenso cardiaco (-50%) e di eventi cardiovascolari in generale (-27%)¹⁵. Tali risultati sostanzialmente non differivano se le casistiche erano composte da pazienti con ipertensione sisto-diastolica¹⁶ o con ipertensione sistolica isolata¹⁷. Ancora più positive sono state le conclusioni del più recente studio HYVET (*HYpertension Very Elderly Treatment*), che includeva solo pazienti ultraottantenni con ISI o ipertensione sisto-diastolica (PAS > 160 mmHg) confermando come anche in questa fascia d'età il decremento dei valori pressori non solo riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari, ma si traduce anche in un significativo beneficio in termini di sopravvivenza¹⁸. Tali evidenze devono essere tuttavia accolte con cautela alla luce dell'analisi delle caratteristiche della popolazione arruolata e al disegno stesso dello studio: infatti, in rapporto alla rigosità dei criteri di inclusione, è stato valutato un campione di pazienti particolarmente sani, senza rilevanti patologie cardiovascolari nè ipotensione ortostatica ed in buone condizioni mentali e fisiche; inoltre la prematura interruzione dello studio, dovuta alla eccessiva differenza nell'andamento dei due gruppi di confronto, sembra rendere troppo breve il

periodo di follow-up (1,8 anni) per valutare compiutamente i benefici del trattamento¹⁹. L'ultima certezza evidenziata dalle linee guida ESH/ESC (*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) è la sostanziale parità di efficacia tra le diverse classi di farmaci antipertensivi più comunemente utilizzate (beta-bloccanti, diuretici, calcioantagonisti, ACE-inibitori e sartani) almeno limitatamente agli *end-points* principali, quali mortalità cardiovascolare e morbilità complessiva. Per quanto concerne invece i singoli eventi non fatali emergono delle differenze che sembrano attribuire ai calcioantagonisti maggiore effetto protettivo nei confronti dell'ictus, agli ACE-inibitori e ai sartani rispetto alla coronaropatia ed a beta-bloccanti e diuretici tiazidici riguardo allo scompenso cardiaco^{8 20 21} (Tab. IV). A mettere in dubbio il valore di queste conclusioni concorrono però da una parte la scarsa paragonabilità dei risultati dei vari trial, spesso disegnati con obiettivi terapeutici differenti, ed è noto che variazioni anche minime nella riduzione dei valori pressori possono determinare un diverso impatto prognostico, e dall'altra la frequente possibilità di operare un confronto diretto fra i farmaci in studio solo nelle fasi iniziali del follow-up in rapporto alla necessità di dover successivamente adottare associazioni farmacologiche per conseguire i target prefissati^{21 22}.

Tab. IV. Confronto tra varie classi di farmaci in diverse patologie cardio-vascolari.

	Differenze pressorie (mmHg)	Rischio relativo	Rischio relativo (95% CI)	
Eventi cardiovascolari maggiori				
ACE-I vs. D/BB	2/0		1,02 (0,98-1,07)	
CCB vs. D/BB	1/0		1,04 (0,99-1,09)	
ACE-I vs. CCB	1/1		0,97 (0,92-1,03)	
Coronaropatia				
ACE-I vs. D/BB	2/0		0,98 (0,91-1,05)	
CCB vs. D/BB	1/0		1,01 (0,94-1,08)	
ACE-I vs. CCB	1/1		0,96 (0,88-1,04)	
Cerebrovasculopatia acuta				
ACE-I vs. D/BB	2/0		1,09 (1,00-1,18)	
CCB vs. D/BB	1/0		0,93 (0,86-1,00)	
ACE-I vs. CCB	1/1		1,12 (1,01-1,25)	
Scompenso cardiaco				
ACE-I vs. D/BB	2/0	1,07 (0,96-1,19)		
CCB vs. D/BB	1/0	1,33 (1,21-1,47)		
ACE-I vs. CCB	1/1	0,82 (0,73-0,92)		

ACEI = Ace-inibitori; D = diuretici; BB = beta-bloccanti; CCB = calcio antagonisti
Da Aisa et al., 2009⁵, mod.

Terapia antipertensiva: i problemi aperti

A fronte di queste certezze le linee guida lasciano aperti vari dubbi, particolarmente nella popolazione anziana.

In primo luogo si pone il problema di quando iniziare una terapia antipertensiva. Le linee guida indicano valori pressori ben precisi, ma la decisione di intraprendere il trattamento dipende soprattutto dalla valutazione del rischio cardiovascolare globale, che deriva dall'eventuale coesistenza nel singolo individuo delle altre condizioni di rischio e che potrebbe indirizzare l'approccio terapeutico anche a prescindere dall'alterazione pressoria. Tuttavia, se l'efficacia di questo comportamento è sicura e ben documentata nell'iperteso giovane-adulto in cui è giustificato un intervento terapeutico anche aggressivo, lo è molto meno negli anziani, dal momento che gli studi sono poco numerosi e per lo più hanno incluso, per la rigorosità dei criteri di eleggibilità, pazienti diversi da quelli della realtà clinica quotidiana; inoltre i soggetti studiati avevano abitualmente valori pressori molto elevati^{13-15 20 23-28}. Al momento quindi non sono disponibili nell'anziano dati sufficienti per definire in maniera certa la gestione dei pazienti con valori sistolici compresi tra 140 e 160 mmHg²⁹.

Una volta presa la decisione di intraprendere il trattamento antipertensivo, bisogna operare la scelta del farmaco da utilizzare. Le linee guida ESH/ESC hanno dimostrato che i benefici dipendono dalla riduzione dei valori pressori di "per sé" e che non ci sono sostanziali differenze fra le varie classi di farmaci di prima scelta, per cui è spesso la frequente coesistenza di altre patologie a condizionare l'approccio terapeutico a causa delle controindicazioni legate alla comorbilità. La fragilità insita nel paziente geriatrico impone poi una condotta terapeutica cauta, con un attento monitoraggio della pressione arteriosa, da valutare sia in clinico che in ortostatismo, e minime variazioni posologiche in caso di scarsa efficacia, in modo da evitare o almeno limitare il rischio di episodi ipotensivi, soprattutto da ipotensione ortostatica³⁰.

I limiti a cui tendere con la terapia non sono ancora ben definiti nell'anziano: se infatti la pressione sistolica ottimale dovrebbe mantenersi intorno ai 140 mmHg anche nella popolazione molto anziana³¹, non ci sono indicazioni univoche riguardo ai valori diastolici, soprattutto nei casi di ipertensione sistolica isolata. Gli studi del passato forniscono al riguardo dati del tutto

contrastanti: l'analisi retrospettiva dei pazienti dello studio SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) ha mostrato una prognosi peggiore nei soggetti trattati che raggiungevano valori diastolici inferiori a 70 e ancor più a 60 mmHg²⁴, mentre i risultati del SYST-EUR (*The Systolic Hypertension in Europe*) hanno avuto un andamento completamente diverso, non mostrando una prognosi sfavorevole nei pazienti che presentavano una pressione diastolica inferiore a 55 mmHg, se non in quelli con storia di coronaropatia²⁵. Dati più recenti dimostrano che sebbene sia vero che il rischio di ictus si riduce in modo lineare con la riduzione della pressione arteriosa diastolica, quello di infarto non segue lo stesso andamento, tendendo anzi ad aumentare nei coronaropatici quando la pressione arteriosa diastolica scende al di sotto dei 70 mmHg³². Rimangono infine ancora mal definiti i rapporti tra ipertensione arteriosa, trattamento antipertensivo e deterioramento cognitivo³³⁻³⁵.

Spesso però il problema clinico è opposto, in conseguenza dell'insufficiente controllo dei valori pressori in corso di terapia. La monoterapia è il trattamento iniziale nella maggior parte dei pazienti, ma è noto che questo è sufficiente solo nel 30% degli ipertesi, soprattutto se di grado moderato o con basso profilo di rischio cardiovascolare, e quindi è frequente il passaggio ad una terapia di combinazione. Le linee guida pertanto raccomandano la terapia di associazione già come prima scelta terapeutica in presenza di ipertensione caratterizzata da valori molto alti (PAS > 160 mmHg e PAD > 100 mmHg) oppure negli ipertesi a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato in cui sono indicati una maggior riduzione della pressione arteriosa e target pressori più ambiziosi. In questi soggetti, in cui gli eventi fatali o non fatali potrebbero insorgere in tempi relativamente brevi, è auspicabile un controllo precoce dei valori pressori, risultato difficilmente conseguibile con la monoterapia³⁶⁻³⁸.

Le associazioni più razionali ed efficaci sono quelle che prevedono la presenza di due farmaci con meccanismo d'azione differente e quindi con effetto complementare sui sistemi di controllo della pressione arteriosa; inoltre dovrebbe essere dimostrata la loro maggior efficacia rispetto alle singole monoterapie (effetto di potenziamento), naturalmente in presenza di un buon profilo di tollerabilità³⁹. Mentre le linee guida americane del 2003 raccomandavano che nella terapia di combinazione fosse sempre presente un diuretico⁴⁰, quelle europee propongono diversi tipi

di associazione, tutte dimostrate efficaci e ben tollerate in trial clinici randomizzati, che possono prevedere anche combinazioni che escludano i diuretici⁴¹. Sulla scia di queste evidenze, quindi, sono comparsi nella pratica clinica farmaci di combinazione a dosaggio fisso che inizialmente erano costituiti da un diuretico tiazidico e da un beta-bloccante, un ACE-inibitore o un sartano. Tali associazioni sembrano offrire numerosi vantaggi rispetto alla monoterapia⁴⁰ e anche alle associazioni estemporanee, sebbene gli studi di confronto con quest'ultime siano ancora pochi⁴¹⁻⁴³ (Tab. V). Da una metanalisi condotta su 15 studi e 32,331 pazienti ipertesi è emerso che l'utilizzo di associazioni precostituite è associato ad un migliore *compliance* rispetto a quelle estemporanee, anche se non è stata osservata una riduzione statisticamente significativa né dei valori pressori né dell'incidenza di effetti avversi⁴³.

Sulla base di questi favorevoli presupposti la necessità di trovare farmaci sempre più efficaci ha portato, negli ultimi anni, a proporre combinazioni a dosaggio fisso che non comprendono il diuretico. Uno dei primi trial di confronto fra vecchie e nuove associazioni precostituite è stato lo studio ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) in cui venivano valutate, in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, le associazioni rappresentate da ACE-inibitore + calcioantagonista e da ACE-inibitore + diuretico tiazidico: lo studio è stato interrotto dopo 3 anni per il netto decremento della mortalità cardiovascolare prodotto dalla associazione con calcioantagonista quando era stato registrato oltre il 95% degli eventi pianificati; inoltre, al termine dello studio, il 50% dei pazienti era in controllo pressorio con una sola compressa al giorno⁴⁴.

Tab. V. Vantaggi delle associazioni precostituite di farmaci antipertensivi.

Maggior efficacia con più rapido raggiungimento del decremento pressorio
Riduzione degli effetti collaterali per il minor dosaggio dei singoli farmaci
Miglior compliance terapeutica per semplificazione dello schema di trattamento
Maggior numero di pazienti in persistenza di trattamento
Minor rischio di ospedalizzazione e minor numero di visite ambulatoriali
Costi inferiori

Da Aisa et al., 2009⁵, mod.

Queste positive esperienze hanno portato del tutto recentemente all'immissione in commercio di nuove associazioni fisse costituite da calcioantagonista e ACE-inibitore o sartano. In due studi clinici randomizzati in doppio cieco è stata valutata la combinazione enalapril + lercanidipina ai dosaggi 10 + 10 mg e 20 + 10 mg in ipertesi *non responders* alla monoterapia: l'associazione fissa è risultata, oltre che più efficace, meglio tollerata delle rispettive monoterapie, con un'incidenza di tosse minore rispetto a quella riportata negli studi con ACE-inibitori da soli, probabilmente in rapporto ad una favorevole azione esercitata dalla lercanidipina sui livelli di bradichinina^{45 46}. Un'altra nuova associazione precostituita è rappresentata da olmesartan + amlodipina che appare dotata di una significativa azione antiipertensiva in rapporto al complementare effetto vasodilatante delle due molecole. Il diverso sito di intervento (arteriolare con rilassamento dello sfintere precapillare per l'amlodipina, arteriolare e venulare per l'olmesartan) giustifica la minore incidenza di edemi periferici rispetto alla sola amlodipina^{47 48}. Una dimostrazione dell'efficacia della combinazione è fornita dallo studio COACH (*Combination of Olmesartan medoxomil and Amlodipine besylate in Controlling High blood pressure*), multicentrico randomizzato in doppio cieco, condotto negli USA su 1689 pazienti, che ha documentato una significativa riduzione pressoria sia diastolica che sistolica dei vari dosaggi dell'associazione olmesartan + amlodipina disponibili in commercio rispetto ai singoli farmaci, che comunque si erano anch'essi dimostrati efficaci nell'arco delle otto settimane dell'osservazione, in presenza di una minor incidenza di edemi declivi⁴⁹. Analoghe sono risultate le conclusioni di uno studio italo-tedesco in cui le varie tipologie dell'associazione sono stati confrontati con la sola amlodipina⁵⁰; è da rilevare che la sub-analisi eseguita su pazienti con valori pressori più elevati al basale ha mostrato le riduzioni pressorie maggiori con le combinazioni 40/5 mg e 40/10 mg di olmesartan + amlodipina⁵¹.

In casi più rari, infine, non sono sufficienti due farmaci a raggiungere il target pressorio, per cui è necessario ricorrere ad un terzo o addirittura ad un quarto farmaco. La recente revisione delle linee guida ESC/ESH individua come possibile triplice terapia di associazione razionale quella tra bloccante del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitore o sartano), calcio antagonista e diuretico⁴². Questa raccomandazione è supportata dai risultati di vari trial⁵²: in particolare il recente

studio TRINITY (*Triple Therapy With Olmesartan Medoxomil, Amlodipine and Hydrochlorothiazide in Hypertensive Patients Study*) ha evidenziato la superiore efficacia dell'associazione fra olmesartan 40 mg, amlodipina 10 mg ed idroclorotiazide 25 mg su 2492 pazienti con ipertensione di grado moderato-severo rispetto alle diverse duplici combinazioni fra i farmaci studiati⁵³. La triplice associazione inoltre si è dimostrata efficace, in termini di riduzione del rischio di ictus ed infarto, anche nella già citata metanalisi di Law del 2009 in cui sono stati inclusi pazienti di età compresa tra i 60 ed i 69 anni ed è stata riscontrata riduzione del rischio del 45-60% rispetto al 24-33% dei singoli farmaci a dosaggio massimale⁷.

Terapia antiipertensiva e danno d'organo

Oltre a determinare una riduzione dei valori pressori, la terapia farmacologica antiipertensiva dovrebbe esercitare effetti favorevoli sul danno d'organo, cercando di prevenire o, comunque, di rallentare quell'insieme di alterazioni che si realizzano nei vari organi in conseguenza dell'ipertensione arteriosa e ne giustificano le manifestazioni cliniche di malattia.

Un ruolo di primo piano nella genesi del danno d'organo è svolto dal sistema renina-angiotensina (RAS) che, attraverso azioni a livello tissutale ed emodinamico, esplica il suo effetto dannoso sui tessuti non solo provocando la vasocostrizione, e quindi l'ischemia distrettuale, ma agendo anche su altri fattori, quali la capacità di proliferazione delle cellule muscolari lisce che porta ad ispessimento della tunica media delle arterie di piccolo e medio calibro ed ad ipertrofia del miocardio.

Da queste premesse è sorto il particolare interesse per classi di farmaci che derivano il loro effetto antiipertensivo dalla capacità di interferire con il RAS. I primi ad essere introdotti in terapia sono stati gli ACE-inibitori che, inibendo l'enzima di conversione, sono in grado di ridurre la trasformazione di angiotensina I in angiotensina II, e successivamente sono nati, proprio come alternativa agli ACE-inibitori in caso di intolleranza ad essi, i sartani capaci di impedire il legame dell'angiotensina II con i recettori AT-1 la cui attivazione è responsabile di vasocostrizione, liberazione di catecolamine, proliferazione ed ipertrofia cellulare, come avviene ad esempio nel determinismo dell'ipertensione sistolica isolata dell'anziano, permettendo il le-

game con i soli recettori AT-2 dotati di effetti del tutto opposti⁵⁴.

L'efficacia antiipertensiva di ACE-inibitori e sartani è stata documentata in numerosi studi e definitivamente dimostrata dall'ultima metanalisi BPLTT, da cui deriva inoltre che entrambe le classi di farmaci, rispetto a calcioantagonisti e soprattutto a beta-bloccanti e diuretici tiazidici, riducono significativamente l'insorgenza di nuovi casi di diabete⁵⁵.

I sartani hanno mostrato un effetto antiipertensivo superiore non solo rispetto al placebo, ma anche ai beta-bloccanti nell'ampia casistica dello studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint*)⁵⁶, ed anche i benefici nei confronti del danno d'organo sono ormai consolidati. In vari studi effettuati con diversi sartani (valsartan, irbesartan, losartan, candesartan) è stata infatti evidenziata la possibilità di ottenere la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra^{8 57-60}; gli stessi farmaci sono risultati capaci anche di diminuire l'incidenza di nuovi casi di fibrillazione atriale, probabilmente attraverso una riduzione delle dimensioni dell'atrio sinistro⁶¹⁻⁶⁴, il valsartan anche in corso di scompenso cardiaco⁶⁵. Inoltre, con vari sartani, tra cui valsartan, irbesartan e telmisartan, è stata evidenziata una riduzione dell'albuminuria sia nei diabetici che nei non diabetici⁶⁶⁻⁶⁸, con una capacità di nefroprotezione del telmisartan pari a valsartan, ma superiore a losartan⁶⁹⁻⁷⁰. Infine, recenti studi, seppur condotti su casistiche limitate, sembrano attribuire a losartan e olmesartan una capacità superiore all'atenololo nel ridurre spessore e volume delle placche carotidiche⁷¹⁻⁷³; inoltre lo stesso olmesartan, a fronte di una significativa riduzione dei valori sistolici e diastolici, si è dimostrato in grado di aumentare il flusso cerebrale fino ai livelli dei soggetti normali di controllo⁷⁴. Queste differenze, probabilmente conseguenti a diversità di tipo farmacocinetico e farmacodinamico tra le varie molecole, non consentono l'attribuzione ai sartani di un generico "effetto classe".

A causa della loro buona tollerabilità i sartani rappresentano la classe di farmaci in cui si registrano maggior aderenza e persistenza al trattamento nel lungo periodo, mentre i diuretici sono quelli che più di frequente vengono interrotti⁷⁵. La loro efficacia è risultata almeno pari a quella degli ACE-inibitori in vari studi di confronto effettuati su casistiche diverse, rappresentate da pazienti con scompenso cardiaco^{76 77}, da infartuati^{78 79} e da diabetici con nefropatia⁸⁰. Alle stesse conclusioni è giunta una recente metanalisi che

ha analizzato tutti gli studi con sartani e ACE-inibitori, da cui peraltro emerge che finora sono stati pochi e di piccole dimensioni gli studi di confronto condotti su soggetti anziani⁸¹. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio ESPORT (*Efficacy and Safety of Olmesartan in Elderly Patients with Mild to Moderate Hypertension*), in cui su 1102 pazienti anziani di età compresa tra 65 e 89 anni, è stata documentata una maggior efficacia antiipertensiva di olmesartan 40 mg rispetto a ramipril 10 mg: al termine dello studio la percentuale di pazienti normalizzati o *responders* risultava significativamente superiore nel gruppo trattato con olmesartan (59% *vs.* 52,9%), per di più in presenza di maggiore omogeneità del controllo pressorio nelle 24 ore e di miglior profilo di tollerabilità⁸². I limiti dello studio sembrano però rappresentati dalla mancanza di informazioni sull'incidenza di ipotensione ortostatica, visto che il protocollo non prevedeva misurazioni in ortostatismo, e dalla possibile non equivalenza del dosaggio dei farmaci studiati. Ad analoghe conclusioni ha condotto un più piccolo studio francese⁸³, i cui risultati cumulati con quelli dell'ESPORT ed ancora in via di pubblicazione, confermano la superiorità del sartano non solo nell'arco delle 24 ore, ma anche durante i semiperiodi diurno e notturno ed in particolare nelle ultime 4 ore del trattamento.

Nell'ipotesi che il meccanismo d'azione differente di ACE-inibitori e sartani sul sistema renina-angiotensina fosse in grado di potenziarne l'efficacia, considerando anche che l'effetto inibente esercitato dagli ACE-inibitori sull'enzima di conversione è limitato dall'esistenza di altre vie enzimatiche di sintesi dell'angiotensina II, è stato proposto l'impiego clinico combinato dei due farmaci⁸⁴. Tuttavia i risultati dello studio ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), condotto su una casistica di oltre 25000 pazienti

ipertesi, hanno evidenziato un'efficacia sovrapponibile non solo fra ramipril e telmisartan, ma anche fra lo stesso ramipril e l'associazione di entrambi i farmaci, peraltro gravata da maggiori effetti collaterali, in particolare ipotensivi, e da un impatto negativo sugli indicatori di funzionalità renale⁸⁵. Dati recenti, desunti da sub-analisi dello studio, sembrano indicare che il telmisartan sarebbe più efficace e quindi da preferire nei soggetti senza segni di danno d'organo, mentre i due farmaci presenterebbero effetti sovrapponibili in presenza di danno d'organo⁸⁶.

Negli ultimi anni è stata introdotta nella pratica clinica una nuova classe di farmaci, rappresentati in commercio per ora solo da aliskiren, in grado di contrastare l'azione del sistema renina-angiotensina attraverso un meccanismo d'azione diverso rispetto ad ACE-inibitori e sartani, di cui proprio per questo sembra rappresentare l'ideale complemento: agiscono infatti occupando in modo selettivo il sito catalitico della renina, in cui si determina la conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina I⁸⁷, nonché sopprimendo l'espressione genica del recettore della prorenina implicato nella genesi del danno d'organo tramite la produzione di proteine pro-fibrotiche, TGF-beta, PAI-1 e collagene⁸⁸. Nella Tabella VI sono riportate le differenze di azione di aliskiren rispetto ad ACE-inibitori e sartani⁸⁹.

L'efficacia antiipertensiva di aliskiren, unita alla sua buona tollerabilità, è documentata dai risultati di numerosi studi: gli effetti sono apparsi almeno sovrapponibili a ramipril, telmisartan e diuretici tiazidici^{87 90 91} o addirittura superiori allo stesso ramipril sia nei soggetti anziani dello studio AGELESS (*Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension*)⁹² che negli adulti ipertesi⁸⁷ ed anche ipertesi e diabetici⁹³, oppure all'irbesartan in soggetti con sindrome metabolica⁹⁴. Nell'ambito del recente studio DRIVER, effettuato su 2070 ipertesi in gran parte ad eleva-

to rischio cardiovascolare, con aliskiren da solo, alla dose di 150-300 mg, dopo 6 mesi è stato raggiunto il target pressorio raccomandato dalle linee guida in oltre il 50% della casistica con contemporanea significativa riduzione del rischio cardiovascolare soprattutto nel gruppo a più elevato rischio⁹⁵. Infine in una metanalisi in cui sono

Tab. VI. Azione dei farmaci attivi sul RAS.

	Aliskiren	Ace-inibitori	Sartani
Concentrazione reninica plasmatica	↑	↑	↑
Attività reninica plasmatica	↓	↑	↑
Angiotensina I	↓	↑	↑
Angiotensina II	↓	↓	↑
Bradichinina	No effetti	↑	No effetti
Recettori AT1	No effetti	No effetti	Blocco
Recettori AT2	No effetti	No effetti	Stimolazione

stati analizzati tutti gli studi di confronto con sartani è stata documentata una sostanziale parità di efficacia in termini di controllo dei valori pressori, di sicurezza e tollerabilità⁹⁶.

In rapporto al suo particolare meccanismo d'azione, aliskiren è in grado di essere associato a qualsiasi altro farmaco antipertensivo, come verificato con diuretici tiazidici⁹⁷, con amlodipina⁹⁸ e ACE-inibitori⁹⁹, con conseguente potenziamento degli effetti sulla pressione arteriosa; l'associazione con i sartani è stata valutata nello studio AVOID (*Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes*) in cui in 599 soggetti ipertesi con diabete mellito e nefropatia è stata ottenuta la riduzione significativa della proteinuria con la combinazione fra aliskiren e losartan¹⁰⁰. Sarebbero stati attesi per il prossimo anno i risultati dello studio ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints*) che su circa 9000 pazienti con condizioni di alto rischio cardiovascolare prevedeva l'aggiunta di aliskiren al miglior trattamento antipertensivo, incluso un ACE-inibitore o un sartano, con l'obiettivo di valutare *end-points* forti come mortalità e morbilità¹⁰¹, ma il trial è stato del tutto recentemente interrotto ed ora è oggetto di revisione per l'aumentata incidenza dopo 18-24 mesi di ictus non fatale, complicazioni renali, episodi di iperpotassiemia e di ipotensione nel gruppo aliskiren. Altre classi di farmaci sono ancora in fase iniziale di sperimentazione: donatori di monossido d'azoto, antagonisti della vasopressina, inibitori dell'endopeptidasi neutra, agonisti recettoriali AT2 dell'angiotensina ed antagonisti recettoriali dell'endotelina.

Tab. VII. Terapia antipertensiva nell'anziano: principi di comportamento.

Inizio del trattamento per PAS > 160 mmHg, in rapporto al profilo di rischio individuale per PAS 140-160 mmHg

Scelta del farmaco dipendente dai valori pressori, dal profilo di rischio e dall'eventuale comorbidità

Inizio della terapia e successive variazioni posologiche sempre a basso dosaggio

Associazioni precostituite in casi selezionati

Stretto monitoraggio della PA sia in clino che in ortostatismo

Blocco del sistema renina-angiotensina per la prevenzione o riduzione del danno d'organo

Da Aisa et al., 2009⁵, mod.

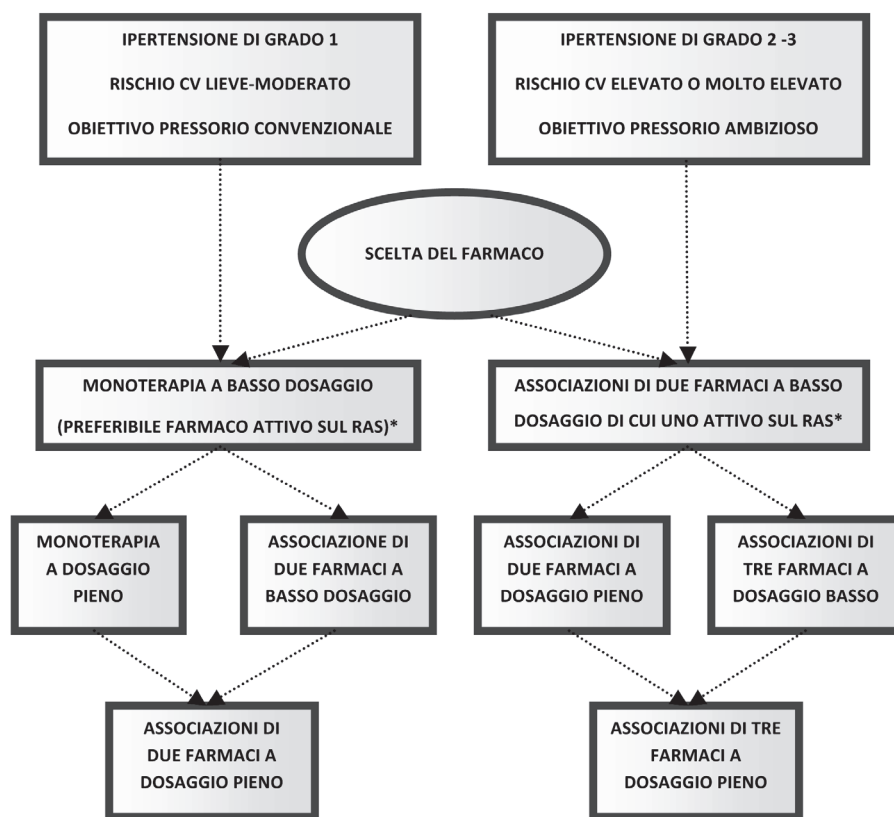


Fig. 1. Proposta di intervento nell'anziano.

* Sartani: in assenza di danno d'organo, ACE-inibitori o sartani: in presenza di danno d'organo

Tuttavia, solo di quest'ultima classe ne è stato utilizzato un esponente, il darusentan, sperimentato in pazienti definiti come resistenti, cioè con scarso controllo dei valori pressori nonostante l'assunzione di tre farmaci diversi incluso un diuretico: i risultati preliminari suggeriscono che questo nuovo farmaco possa rappresentare una opzione in questi casi, ma sicuramente sono necessari ulteriori valutazioni prima di poterlo annoverare nell'armamentario terapeutico dell'ipertensione resistente¹⁰².

Conclusioni

Benché la ricerca abbia portato alla introduzione nella pratica clinica di farmaci antipertensivi sempre più efficaci e ben tollerati e la pubblicazione delle linee guida abbia fornito precise indicazioni sull'atteggiamento da tenere nei confronti degli ipertesi, la estrema variabilità e la complessità dei quadri clinici dei pazienti anziani non permettono di mantenere la condotta terapeutica entro rigidi schemi prefissati.

Il trattamento antipertensivo nell'anziano deve pertanto essere altamente individualizzato a partire dalla decisione di intraprendere la tera-

L'ipertensione arteriosa rappresenta un problema clinico rilevante soprattutto nella popolazione anziana. È stato ormai definitivamente dimostrato che la terapia antipertensiva è in grado di ridurre significativamente la mortalità e la morbilità cardiovascolare. I risultati sono proporzionali al decremento dei valori pressori e sono stati documentati anche nelle classi di età più avanzate, inclusi i soggetti affetti da ipertensione sistolica isolata. Pur con lievi differenze tra di loro, tutte le classi di farmaci di più comune impiego hanno mostrato un'efficacia sostanzialmente equivalente.

L'analisi del comportamento dei valori pressori dei soggetti in trattamento indica tuttavia che nella maggior parte dei casi la monoterapia non è sufficiente, ma è necessario ricorrere a combinazioni tra farmaci; dati recenti suggeriscono i vantaggi di nuove associazioni precostituite in termini di efficacia e di persistenza nel trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, et al. *Changes in subclinical organ damage vs. in Framingham risk score for assessing cardiovascular risk reduction during continued antihypertensive treatment: a LIFE substudy.* J Hypertens 2011;29:997-1004.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data.* Lancet 2005;365:217-23.
- Malacco E, Ferri C, Grandi AM, et al. *Treatment of hypertension and adherence to treatment guidelines in clinical practice: an Italian study.* Adv Ther 2005;22:96-106.
- Banegas JR, Lopez-Garcia 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 2001;32:2143-52.
- Aisa G, Patacchini F, Palmari N, et al. *La terapia dell'ipertensione nell'anziano: lo stato dell'arte.* It J Practice Cardiol 2009;1:67-73.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trial.* Lancet 2003;362:1527-35.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. *Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies.* BMJ 2009;338:b1665.
- Czernichov S, Zanchetti A, Turnbull F, et al. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: metaanalysis of randomized trials.* J Hypertens 2011;29:46.
- 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) randomized trial.* Lancet 1998;351:1755-62.
- PROGRESS Collaborative Group. *Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.* Lancet 2001;358:1033-41.
- Amery A, Birkenhager W, Brixco P, et al. *Mortality and*

pia per passare poi alla scelta del farmaco, o in casi selezionati delle combinazioni fra farmaci, allo stretto controllo delle modificazioni pressorie in corso di terapia e all'obiettivo conseguente⁵ (Tab. VII).

La rilevanza del ruolo svolto dal RAS nello sviluppo del danno d'organo, infine, pone l'attenzione all'utilizzo dei farmaci in gradi di contrastarne l'azione, nel tentativo di limitare o, se possibile, di prevenire le inevitabili conseguenze dell'ipertensione arteriosa e la flow-chart proposta dalle linee guida ESH/ESC potrebbe essere pertanto modificata nella maniera rappresentata nella Figura 1.

Secondo gli Autori negli anziani, in rapporto alle loro particolari caratteristiche cliniche, rimangono ancora da definire problemi che riguardano la decisione di intraprendere il trattamento antipertensivo, la scelta della terapia più appropriata da utilizzare e la individuazione dei livelli pressori, soprattutto diastolici, da conseguire.

Un ruolo di rilievo deve essere infine riservato ai farmaci capaci di interferire nella realizzazione del danno d'organo, di cui è responsabile essenzialmente il sistema renina-angiotensina e che prevedono, oltre ad ACE-inibitori e sartani di ormai comprovata efficacia e tollerabilità, gli inibitori della renina, una classe di farmaci di recente introduzione nella pratica clinica.

Parole chiave: Ipertensione • Anziano • Farmaci • Danno d'organo

- morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349-54.
- 12 Coope J, Warrender TS. *Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care.* *BMJ* 1986;293:1145-51.
 - 13 MRC Working Party. *Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results.* *BMJ* 1992;304:405-12.
 - 14 Liu L, Zhang Y, Liu G, et al., for the FEVER Study Group. *The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients.* *J Hypertension* 2005;23:2157-72.
 - 15 Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. *Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials.* *J Hypertens* 2010;28:1366-72.
 - 16 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. *Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomized controlled trials.* *Lancet* 1999;353:793-6.
 - 17 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. *Risks of untreated and treated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials.* *Lancet* 2000;355:865-72.
 - 18 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HIVET Study Group. *Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older.* *N Engl J Med* 2008;358:1887-99.
 - 19 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. *Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document.* *Blood Press* 2009;18:308-47.
 - 20 Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system.* *J Hypertens* 2007;25:951-8.
 - 21 Zanchetti A. *Evidence-based medicine in Hypertension: what type of evidence?* *J Hypertension* 2005;23:1113-20.
 - 22 Mancia G. *Role of outcome trials in providing information on anti-hypertensive treatment: importance and limitations.* *Am J Hypertension* 2006;19:1-7.
 - 23 Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. *Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP Hypertension).* *Lancet* 1991;338:1281-5.
 - 24 SHEP Cooperative Research Group. *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP).* *JAMA* 1991;265:3255-64.
 - 25 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al.; for The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators.* *Lancet* 1997;350:757-64.
 - 26 Liu L, Wang JG, Gong L, et al.; for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension.* *J Hypertens* 1998;16:1823-9.
 - 27 Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al.; for the SCOPE Study Group. *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial.* *J Hypertens* 2003;21:875-86.
 - 28 JATOS Study Group. *Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS).* *Hypertens Res* 2008;31:2115-27.
 - 29 The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Guidelines for the management of arterial hypertension.* *J Hypertension* 2007;25:1105-87.
 - 30 Lakatta EG. *Deficient neuroendocrine regulation of a cardiovascular system with advancing age in healthy humans.* *Circulation* 1993;87:631-6.
 - 31 Molander L, Lövheim H, Norman T, et al. *Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older.* *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1853-9.
 - 32 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;20;144:884-93.
 - 33 Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. *Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword.* *Ageing Res Rev* 2009;8:61-70.
 - 34 Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. *Low diastolic pressure and risk of dementia in very old people: a longitudinal study.* *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:213-9.
 - 35 Molander L, Gustafson Y, Lövheim H. *Longitudinal associations between blood pressure and dementia in the very old.* *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:269-76.
 - 36 Wald DS, Law M, Morris JK, et al. *Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials.* *Am J Med* 2009;122:290-300.
 - 37 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).* *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
 - 38 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 Hypertension* 2009;27:2121-58.
 - 39 Hilleman DE, Ryschon KL, Mohiuddin SM, et al. *Fixed-dose combination vs. monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation.* *J Hum Hypertens* 1999;13:477-83.
 - 40 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure.* *JAMA* 2003;289:2560-72.
 - 41 Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. *Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis.* *The Am J of Med* 2007;120:713-9.
 - 42 Pimeta E. *SEVIKAR. Combination therapy for the treatment of hypertension.* *Adv Ther* 2009;26:1-11.
 - 43 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.
 - 44 Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. *Rationale and design of the Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic*

- Hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapy in hypertension.* Am J Hypertens 2004;17:793-801.
- ⁴⁵ Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. *Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM.* J Human Hypertens 2007;21:917-24.
- ⁴⁶ Gil Guillen VF, Abellan J, Llisterri JL, et al.; for the Zany-control Study Group. *Efficacy and safety of lercanidipine in combination with enalapril in HBP. Preliminary results of ZANYCONTROL study group.* AHJ 2003;16:115A.
- ⁴⁷ Fogari R, Malamani G, Corradi L, et al. *Effects of valsartan or olmesartan addition to amlodipine on ankle edema in hypertensive patients.* Adv Ther 2010;27:48-55.
- ⁴⁸ De la Sierra A. *Mitigation of calcium channel blocker-related on edema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system.* J Human Hypertension 2009;23:503-11.
- ⁴⁹ Chrysant SG, Melino M, Karki S, et al. *The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study.* Clin Ther 2008;30:587-604.
- ⁵⁰ Volpe M, Brommer P, Haag U, et al. *Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy. A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study.* Clin Drug Invest 2009;29:11-25.
- ⁵¹ Mourad J-J, Le Jeune S. *Effective systolic blood pressure reduction with olmesartan medoxomil/amlodipine combination therapy. Post hoc analysis of data from a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study.* Clin Drug Invest 2009;29:419-25.
- ⁵² Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, et al. *Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial.* Hypertension 2009;54:32-9.
- ⁵³ Oparil S, Melino M, Lee J, et al. *Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study.* Clin Ther 2010;32:1252-69.
- ⁵⁴ Burnier M, Brunner HR. *Angiotensin II receptor antagonists.* Lancet 2000;355:637-45.
- ⁵⁵ Elliott WJ. *Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a network meta-analysis.* Lancet 2007;369:201-7.
- ⁵⁶ Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.; for the LIFE study group. *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol.* Lancet 2002;359:995-1003.
- ⁵⁷ Malmquist K, Kahan T, Edner M, et al. *Regression of the left ventricular hypertrophy human hypertension with irbesartan.* J Hypertension 2001;19:1167-76.
- ⁵⁸ Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, et al. *Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patient with essential hypertension and left ventricular hypertrophy.* J Hypertension 2002;20:1855-65.
- ⁵⁹ Devereux RB, Dahlöf B, Gerdi E, et al. *Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) trial.* Circulation 2004;110:1456-62.
- ⁶⁰ Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, et al. *Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis.* Am J Cardiol 2010;106:713-9.
- ⁶¹ Gerdtz E, Wachteil K, Omvik P, et al. *Left atrial size and risk of maior cardiovascular events during antihypertensive treatment: Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension trial.* Hypertension 2007;49:311-6.
- ⁶² Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. *Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long lasting persistent atrial fibrillation: prospective and randomized study.* Circulation 2002;106:331-6.
- ⁶³ Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, et al. *Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial.* J Hypertension 2008;26:403-11.
- ⁶⁴ Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. *Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program.* Am Heart J 2006;151:985-91.
- ⁶⁵ Maggioni AP, Latini R, Carson RP, et al. *Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure trial (Val-HeFT).* Am Heart J 2005;149:548-57.
- ⁶⁶ Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) study investigators. *Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect.* Circulation 2002;106:672-8.
- ⁶⁷ Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, et al. *Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria.* Kidney Int 2005;68:1190-8.
- ⁶⁸ Vogt L, Navis G, Köster J, et al. *Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The antagonist II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind placebo controlled trial.* J Hypertension 2005;23:2055-61.
- ⁶⁹ Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, et al.; VIVALDI investigators. *Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: Telmisartan versus Valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt.* Nephrol Dial Transplant 2008;23:3174-83.
- ⁷⁰ Bakris G, Burgess E, Weir M, et al.; AMADEO Study Investigators. *Telmisartan is more effective than Losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy.* Kidney Int 2008;74:364-9.
- ⁷¹ Ludwig M, Stapff M, Ribeiro A, et al. *Comparison of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year double-blind, randomized, controlled study.* Clin Ter 2002;24:1175-93.
- ⁷² Olsen MH, Watchell K, Neland K, et al. *Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy.* Blood Press 2005;14:177-83.

- ⁷³ Stumpe KO, Agabiti Rosei E, Zieliski T, et al. *Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE)*. *Ther Adv CV Dis* 2007;1:96-106.
- ⁷⁴ Nagata R, Kawabe K, Ikeda K. *Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, restores cerebral hypoperfusion in elderly patients with hypertension*. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:236-40.
- ⁷⁵ Costa FV, Degli Espositi L, Cerra C, et al. *Trends in Prescription and Determinants of Persistence to Antihypertensive Therapy The PAPEETE Study*. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2009;16:167-76.
- ⁷⁶ Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. *Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in The Elderly study-ELITE)*. *Lancet* 1997;349:747-58.
- ⁷⁷ Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R. *Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: The losartan heart survival study ELITE 2*. *Lancet* 2000;355:1582-7.
- ⁷⁸ Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering committee of the OPTIMAAL study group. *Effect of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial*. *Optimaal Trial In Myocardial infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752-60.
- ⁷⁹ Pfeffer MA, Mc Murray JJV, Velazquez EJ, et al. *Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure left ventricular dysfunction, or both*. *N Engl J Med* 2003;349:1893-6.
- ⁸⁰ Barnett AH, Bain SC, Buoter P, et al.; for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. *Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2005;352:1731-8.
- ⁸¹ Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, et al. *Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis*. *J Hypertension* 2008;26:1282-9.
- ⁸² Malacco E, Omboni S, Volpe M, et al.; on behalf of the ESPORT Study Group. *Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study*. *J Hypertens* 2010;28:2342-50.
- ⁸³ Mallion JM, Omboni S, Barton J, et al. *Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan and ramipril in elderly patients with mild to moderate systolic and diastolic essential hypertension*. *Blood Press* 2011;20(S1):3-11.
- ⁸⁴ Unger T, Stoppelhaar M. *Rationale for double renin-angiotensin-aldosterone system blockade*. *Am J Cardiol* 2007;100:251-5.
- ⁸⁵ The ONTARGET investigators. *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. *N Engl J Med* 2008;358:15-27.
- ⁸⁶ Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. *Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicenter, double blind, controlled trial*. *Lancet* 2008;372:547-53.
- ⁸⁷ Weir MR, Bush C, Anderson DR, et al. *Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis*. *J Am Soc Hypertens* 2007;1:264-77.
- ⁸⁸ Nguyen G. *Renin and prorenin receptor in hypertension: what's new?* *Curr Hypertens Rep* 2011;13:79-85.
- ⁸⁹ Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. *The renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction*. *Vascular Health Risk Manag* 2008;4:971-81.
- ⁹⁰ Andersen K, Weinberger MH, Egan B, et al. *Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial*. *J Hypertens* 2008;26:589-99.
- ⁹¹ Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga JM, et al. *Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in patients with hypertension*. *J Clin Hypertens* 2007;9:A182-P436.
- ⁹² Duprez DA, Munger MA, Botha J, et al. *Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomized controlled trial*. *J Hum Hypertens* 2010;24:600-8.
- ⁹³ Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et al. *Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007;8:190-8.
- ⁹⁴ Krone W, Hanefeld M, Meyer HF, et al. *Comparative efficacy and safety of aliskiren and irbesartan in patients with hypertension and metabolic syndrome*. *J Hum Hypertens* 2011;25:186-95.
- ⁹⁵ Verpooten GA, Aerts A, Coen N, et al. *Antihypertensive effectiveness of aliskiren for the "real-world" management of hypertension: multilevel modeling of 180-day blood pressure outcomes (the Belgian DRIVER Study)*. *Int J Clin Pract* 2011;65:54-63.
- ⁹⁶ Gao D, Ning N, Niu X, et al. *Aliskiren vs. angiotensin receptor blockers in hypertension: meta-analysis of randomized-controlled trials*. *Am J Hypertens* 2011;24:613-21.
- ⁹⁷ Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. *Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide*. *J Hypertens* 2007;25:217-26.
- ⁹⁸ Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, et al. *Longterm safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension*. *Curr Med Res Opin* 2009;25:951-9.
- ⁹⁹ O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al. *Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma rennin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker*. *Hypertension* 2007;49:276-84.
- ¹⁰⁰ Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, et al.; AVOID Study Investigators. *Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. *Diabetes Care* 2010;33:2304-9.
- ¹⁰¹ Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, et al. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALITUDE): rationale and study design*. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1663-71.
- ¹⁰² Enseleit F, Lüscher TF, Ruschitzka F. *Darusentan, a selective endothelin A receptor antagonist, for the oral treatment of resistant hypertension*. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010;4:231-40.