

ACE-Inibitori e sartani nell'ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio per l'insorgenza di eventi e patologie cardiovascolari. I pazienti ipertesi presentano quadri clinici molto variabili che vanno dall'ipertensione non complicata e di recente insorgenza a scenari clinici di varia complessità. Il diabete mellito, lo scompenso cardiaco, la malattia renale cronica, gli eventi cardio-cerebrovascolari (CV) quali infarto del miocardio e ictus sono condizioni cliniche che frequentemente si associano/complicano il quadro clinico del paziente iperteso nel corso del tempo.

Sono pochi gli studi randomizzati (RCT) che hanno come obiettivo la riduzione delle complicanze CV nell'ipertensione non complicata; data la bassa frequenza di eventi in tale scenario clinico, gli studi richiederebbero numeri molto ampi di pazienti oltre a follow-up molto prolungati.

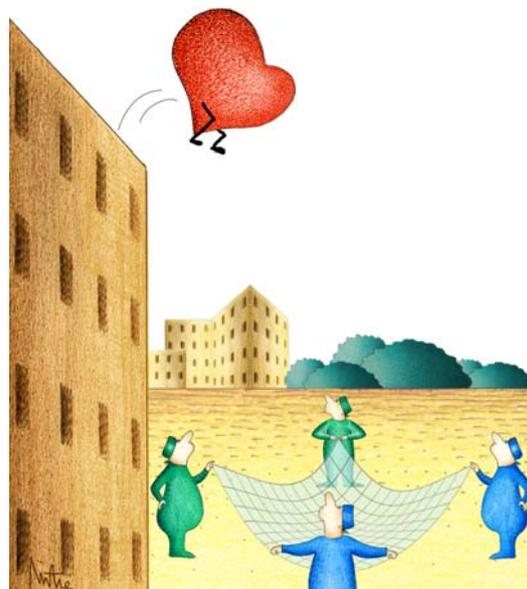
La maggior parte degli RCT sull'efficacia degli antipertensivi su esiti clinicamente rilevanti - quali la mortalità o la comparsa di eventi CV - sono stati effettuati su popolazioni con comorbidità e ad elevato rischio CV.

La presenza di queste co-patologie e/o fattori di rischio quali pregresso infarto del miocardio o sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco, diabete mellito o nefropatia guida la scelta del tipo di antipertensivo da utilizzare. Le linee-guida concordemente raccomandano l'uso di farmaci che, in queste situazioni cliniche, si siano dimostrati efficaci non solo nel ridurre la pressione, ma anche gli eventi cardiovascolari maggiori o, nel caso della nefropatia, la progressione verso l'insufficienza renale. Altra raccomandazione delle LG riguarda i target pressori da raggiungere (vedi tabella 1).

Nel caso del diabete o della malattia renale cronica i valori sono particolarmente ridotti; tali valori derivano dall'osservazione, in alcuni RCT sull'efficacia degli antipertensivi, che i pazienti che raggiungono tali target hanno esiti più favorevoli, pur non essendo stati randomizzati con questo specifico obiettivo.

Tabella 1. Livelli target di pressione arteriosa in diverse tipologie di ipertesi, secondo le LG.

	Sistolica (mmHg)	Diastolica (mmHg)
Ipertesi senza complicanze CV	140	90
Ipertesi diabetici	130	80
Ipertesi nefropatici	130	80



Questo Pacchetto Informativo intende sintetizzare le raccomandazioni delle principali linee-guida sull'uso di ACE-inibitori (ACE-I) e sartani nei pazienti ipertesi focalizzando in modo particolare l'attenzione sull'ipertensione arteriosa non complicata. Saranno analizzate le prove di efficacia alla base delle raccomandazioni, con un approfondimento sulla disponibilità di prove per le singole molecole.

L'analisi ha in particolare lo scopo di proporre una possibile risposta ai seguenti quesiti:

1. ACE-I e sartani possono essere usati indifferentemente nella terapia dell'ipertensione?
2. Sono sostenuti da prove di efficacia di eguale qualità e quantità?
3. Nell'ambito di ciascuna classe, ci sono differenze tra le molecole disponibili?



Questo pacchetto fa parte di una serie di 4 dedicati all'uso di ACE-I e Sartani nell'ipertensione non complicata, nella prevenzione cardio cerebrovascolare secondaria, nello scompenso cardiaco e nella malattia renale cronica.

Nell'interno...

Che cosa dicono le linee guida	pag. 2
Revisioni sistematiche e... studi	pag. 3
Scegliere un farmaco in una classe	pag. 4

Ace-Inibitori e sartani nell'ipertensione Che cosa dicono le Linee Guida?

Un'analisi delle principali banche dati bibliografiche ha permesso di selezionare le linee guida (LG) pubblicate dopo il 2008 da 3 organismi o società scientifiche nazionali/internazionali¹⁻⁴ (vedi risguardo).

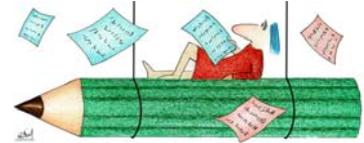


Tabella 2. Ruolo in terapia di ACE-I e sartani secondo le LG selezionate

IPERTENSIONE	ACE-I			sartani			ACE-I + sartani		
	Nice	Chep	Esh	Nice	Chep	Esh	Nice	Chep	Esh
senza danno d'organo	*			*					
con ipertrofia ventricolare sx									
con diabete senza nefropatia									

* La LG NICE considera ACE-I e sartani come farmaci di prima scelta nei pazienti < 55 anni

Legenda:

	Prima scelta
	Seconda scelta
	Controindicato
	Le LG non esprimono raccomandazioni
	La LG non affronta l'argomento

Quando ACE-I e sartani sono pari

Ipertensione non complicata. Le 3 LG sostengono che sia ACE-I sia sartani sono farmaci di prima scelta (per la LG NICE solo nei pazienti <55 aa) prevalentemente sulla base dello studio Ontarget.^{5,6} Questo studio, effettuato su più di 25.000 pazienti (per circa il 70% ipertesi) a elevato rischio CV, ha dimostrato la "non inferiorità" del telmisartan rispetto al ramipril nella prevenzione dei principali esiti CV (mortalità CV, IMA, ictus, ricoveri per SC). La LG CHEP raccomanda i sartani come farmaco di prima scelta nell'ipertensione sistolica isolata nell'anziano, senza specificare le evidenze a supporto.

Quando gli ACE-I sono meglio

Diabete. La LG NICE² considera gli inibitori del sistema renina-angiotensina come farmaci di prima scelta in base alla loro efficacia nella prevenzione della nefropatia nei pazienti diabetici. Tale LG assegna la preferenza agli ACE-I considerando il loro minor costo rispetto ai sartani.

Associazione ACE-I + sartani: meglio di no

Due LG^{1,3} esplicitamente controindicano l'uso della associazione ACE-I + sartani per raggiungere il target pressorio, soprattutto in base ai risultati dello studio Ontarget:^{5,6} questo RCT nel braccio in cui valuta l'associazione mostra un aumento del 4,8% rispetto alla monoterapia con ACE-I nella sospensione della terapia, senza una riduzione degli esiti clinici.



Che cosa guida la scelta terapeutica?



Nel paziente iperteso con cardiopatia ischemica, la scelta terapeutica è guidata dalla cardiopatia ischemica.

Consulta il pacchetto 4/2008



Nel paziente iperteso con nefropatia, la scelta terapeutica è guidata dalla nefropatia.

Consulta il pacchetto 4/2011 e 3/2010



Nel paziente iperteso con scompenso cardiaco, la scelta terapeutica è guidata dallo scompenso.

Consulta il pacchetto 3/2011

Pazienti di colore

In questi pazienti gli inibitori del sistema renina-angiotensina sono meno efficaci di altri farmaci nella riduzione pressoria, per cui non sono raccomandati (vedi pacchetto informativo n. 1/2006).

IN SINTESI

Nelle LG sull'ipertensione ACE-I e sartani sono generalmente farmaci di prima scelta.

La LG NICE preferisce gli ACE-I ai sartani in caso di diabete.

Le associazioni sono controindicate.

Ace-Inibitori e sartani nell'ipertensione

Revisioni sistematiche e ... studi

La maggior parte degli RCT su ACE-I o sartani nella riduzione di esiti clinicamente rilevanti sono stati eseguiti **prevalentemente su pazienti ipertesi ad alto rischio CV o con pregressi eventi cardio o cerebrovascolari**. Di seguito si fornisce un rapido excursus su quanto emerge dalle principali revisioni sistematiche disponibili; sono state in particolare evidenziate quelle che hanno incluso i dati di RCT rilevanti e recenti.

ACE-I vs placebo: *efficaci su mortalità e infarto*

I dati più aggiornati provengono da una revisione sistematica del 2009,⁷ sulla riduzione del rischio di eventi coronarici e ictus in ipertesi a vari livelli di rischio CV in studi della durata di almeno 6 mesi. Combinando i dati di 21 RCT sugli ACE-I, si evidenzia una riduzione statisticamente significativa di entrambi gli indicatori.

Già nel 2003, una metanalisi⁸ su 5 RCT aveva evidenziato che in popolazioni con o senza fattori di rischio o pregressi eventi CV gli ACE-I riducono oltre agli eventi coronarici e ictus anche il rischio di scompenso, eventi CV maggiori, mortalità CV e totale.

Altre metanalisi^{9,10} hanno mostrato l'efficacia degli ACE-I su ipertesi non scompensati nel ridurre la mortalità totale e i principali eventi CV.

Sartani vs placebo: *prevengono mortalità e infarto?*

I sartani, immessi sul mercato 15 anni dopo gli ACE-I, per ragioni etiche sono stati confrontati più spesso vs altri antiipertensivi che vs placebo.

Le metanalisi ad oggi disponibili non evidenziano una riduzione del rischio di malattia coronarica⁷, infarto^{11,12} e mortalità cardiovascolare¹² con questi farmaci rispetto al placebo. Una metanalisi del 2011¹² su 37 RCT, di cui alcuni recenti,^{13,14} con più di 147.000 pz mostra una riduzione di ictus, scompenso cardiaco e diabete con i sartani.

Tra gli RCT inclusi si sottolinea lo studio Transcend:¹⁴ in quasi 5.000 pazienti a elevato rischio CV e intolleranti agli ACE-I, il telmisartan, in aggiunta alla terapia di base, non ha dimostrato la riduzione di eventi CV maggiori (compreso l'ictus) rispetto al placebo.

Per quanto riguarda la riduzione della mortalità totale, non esistono evidenze di una superiorità dei sartani vs placebo.

Sartani+ACE-I:

aumentano solo gli eventi avversi

Le metanalisi disponibili suggeriscono un aumento degli effetti collaterali con l'associazione rispetto alle monoterapie senza migliorarne l'efficacia;¹⁵ tali risultati sono stati confermati dallo studio Ontarget^{5,6} il più ampio RCT disponibile, che nel braccio in cui valuta l'associazione mostra un aumento del 4,8% nella sospensione della terapia.

Confronti diretti:

sartani al massimo NON inferiori agli ACE-I

Due metanalisi del 2009, entrambe con dati da 6 RCT, non hanno evidenziato una differenza significativa tra ACE-I e sartani nel rischio di infarto¹¹ e ictus.¹²

Le attuali raccomandazioni delle LG sulla scelta di ACE-I o sartani nell'ipertensione si basano soprattutto sui risultati dello studio Ontarget,^{5,6} che in realtà è stato effettuato su una popolazione a elevato rischio CV.



E la tosse?

Due recenti metanalisi^{16,17} che hanno analizzato RCT di confronto ACE-I vs sartani su popolazioni miste di ipertesi e non ipertesi evidenziano il 7% in più di tosse e circa il 2% in più di sospensione della terapia a causa di tosse con gli ACE-I.¹⁶

IN SINTESI

Nei confronti vs placebo:

- gli ACE-I hanno dimostrato di ridurre il rischio di tutti i principali esiti CV compresa la mortalità;
- per i sartani non è dimostrata la riduzione di infarto, malattia coronarica e mortalità; è invece dimostrata la riduzione di ictus e scompenso cardiaco.

Nei confronti diretti ACE-I vs sartani, i sartani si sono dimostrati al massimo "non inferiori" agli ACE-I.

Le associazioni ACE-I + sartani non sono più efficaci delle monoterapie e aumentano gli eventi avversi.

Ace-Inibitori e sartani nell'ipertensione

Scegliere un farmaco all'interno di una classe

Tutti gli ACE-I e sartani hanno dimostrato di ridurre la pressione, ma solo per alcuni di essi esistono prove sulla riduzione delle sue complicanze rispetto al placebo. Non esistono studi che confrontino, su esiti clinicamente rilevanti, due ACE-I o due sartani fra loro. Nell'ambito di ogni classe la scelta del principio attivo deve quindi basarsi su confronti indiretti, privilegiando i farmaci che presentano il maggior numero di studi di adeguate dimensioni e con esiti favorevoli sui principali esiti clinici (eventi CV, mortalità CV, ospedalizzazioni, ecc.).

Tra i farmaci con le migliori evidenze, la scadenza del brevetto costituisce un motivo economico di preferenza.

Quali sono i più studiati?

ACE-I. Alcuni hanno RCT di adeguata numerosità (>5.000 pazienti) e durata (>12 mesi), nei quali l'ACE-I è risultato superiore o sovrapponibile a un altro trattamento attivo. Le molecole più studiate, sia vs placebo che vs un altro trattamento, sono captopril, enalapril, lisinopril e ramipril. Il perindopril ha studi su esiti clinicamente rilevanti solo vs placebo.¹⁸⁻²⁰

Sartani. Per ragioni etiche (disponibilità di farmaci di provata efficacia) sono stati confrontati più spesso vs altri antipertensivi che vs placebo. Rispetto agli ACE-I si sono dimostrati al massimo "non inferiori". Le molecole più studiate sono losartan, telmisartan e valsartan. Il telmisartan si è dimostrato "non inferiore" al ramipril nello studio Ontarget^{5,6} ma non superiore al placebo in ben 2 ampi RCT con maggioranza di pz ipertesi (Profess¹³ e Transcend¹⁴).

Si può scegliere in base a studi osservazionali?

Questi studi sono stati presi in considerazione solo per valutare gli effetti collaterali, in particolare la tosse (vedi pag. 3). Per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia, gli studi osservazionali non sono affidabili: infatti le popolazioni confrontate possono differire per vari fattori prognostici oltre che per i farmaci utilizzati.

Tabella 3. ACE-I e sartani con indicazione per l'ipertensione. Per ogni molecola sono elencati i principali RCT vs altro trattamento attivo che ne hanno valutato l'efficacia nella prevenzione di eventi CV. Gli studi vs placebo non sono riportati. In grassetto gli studi >5.000 pz e durata superiore a 1 anno, in grigio gli studi che non hanno dimostrato l'ipotesi. Su fondo giallo le molecole con brevetto scaduto. *Studi di non inferiorità del sartano rispetto all'ACE-I.

ACE-I

Indicati per l'ipertensione	STUDI VS SARTANI	STUDI VS ALTRI FARMACI
CAPTOPRIL	Valiant * ²¹ Optimaal * ²² Elite ²³ Elite II ²⁴	
ENALAPRIL	Detail* ²⁵	Anbp2 ²⁶ Stop2 ²⁷ Abcd ¹ ²⁸ Nestor ²⁹ Jmind ³⁰
RAMIPRIL	Ontarget * ⁵	
LISINOPRIL		Allhat ³¹ Stop2 ²⁷ Hyvet pilot ³²
PERINDOPRIL		
QUINAPRIL		
FOSINOPRIL		Phyllis ³³
TRANDOLAPRIL		
BENAZEPRIL		
CILAZAPRIL DELAPRIL MOEXEPRIL SPIRAPRIL ZOFENOPRIL		

SARTANI

Indicati per l'ipertensione	STUDI VS ACE-I	STUDI VS ALTRI FARMACI
LOSARTAN	Optimaal * ²² Elite ²³ Elite II ²⁴	Life ³⁴
VALSARTAN	Valiant * ²¹	Kyoto Heart ³⁶ Value ³⁵
TELMISARTAN	Ontarget * ⁵ Detail* ²⁵	
IRBESARTAN		Idnt ³⁷
CANDESARTAN		Scope ³⁸ E-cost ³⁹
EPROSARTAN		Moses ⁴⁰
OLMESARTAN		

Life: su ipertesi con ipertrofia ventricolare sx losartan riduce mortalità CV + stroke + IMA del 2% vs atenololo

Valiant: su infartuati scompensati, ipertesi nel 55% dei casi, il valsartan è non inferiore al captopril nel ridurre la mortalità totale e gli eventi CV.

Value: nessuna differenza tra valsartan e amlodipina su mortalità CV + IMA + SC + rivascularizzazioni in ipertesi ad alto RCV.

IN SINTESI

Le molecole più studiate su esiti rilevanti negli ipertesi sono: fra gli **ACE-I**: captopril, enalapril, lisinopril e ramipril. Non esistono studi di confronto diretto su esiti CV.

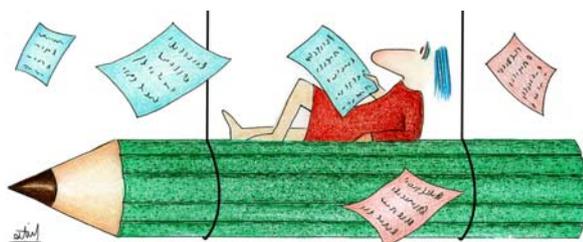
fra i **sartani**: losartan, telmisartan e valsartan. Non esistono studi di confronto diretto su esiti CV. Valsartan e telmisartan si sono dimostrati al massimo non inferiori agli ACE-I o ad altri antipertensivi, mentre losartan si è dimostrato superiore ad atenololo.

A parità di evidenze, la scadenza del brevetto costituisce un motivo economico di preferenza.

Linee Guida

La tabella qui sotto riporta le 3 LG selezionate. Due di queste (quella inglese del NICE e quella canadese del CHEP) sono state sviluppate da gruppi multidisciplinari con una metodologia esplicita; solo in queste LG è stata definita la "forza" delle raccomandazioni in base alle prove scientifiche disponibili e alla loro analisi e discussione. La LG del NICE è attualmente disponibile come bozza molto avanzata per consultazione e commenti; ne è prevista l'uscita definitiva nell'agosto 2011. Non è stata presa in considerazione la LG americana JNC7, pubblicata nel 2003 e in corso di revisione (ne è prevista l'uscita nella primavera del 2012).

Linee Guida	
NICE^{1,2} 2010/2011 UK	<i>National Institute of Clinical Excellence.</i> Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Febbraio 2011 (<i>bozza</i>) Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. NICE guidelines 87
CHEP³ 2010 Canada	<i>Canadian Hypertension Education Program. Recommendations for the Management of Hypertension. 2010³</i>
ESH/ESC⁴ 2009 Europa	<i>European Society of Hypertension / European Society of Cardiology.</i> Guidelines for the management of arterial hypertension. 2009



Questa pubblicazione va citata come:

Formoso G, Magnano L, Capelli O, Maestri E, Magrini N, Marata AM.
Ace-Inibitori e sartani nell'ipertensione arteriosa. *Pacchetti Informativi sui Farmaci 2011*; 1: 1-4

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 1/2011

Periodico di Informazione medica dell'Azienda USL di Modena

CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni – Santa Sofia (Fo)



Questa copia è stata chiusa in redazione il 10/05/2011. Tiratura 8200 copie.
Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo www.ceveas.it
Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006. ISSN 1972-3245

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. The clinical management of primary hypertension in adults. Feb 2011 (draft).
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. The management of type 2 diabetes. May 2009
3. Canadian Hypertension Education Program. 2010 CHEP recommendation for the management of hypertension
4. Mancia G et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009;27
5. The Ontarget investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59
6. Prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2008;4:1-4
7. Law MR et al. 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:b1665doi:10.1136/bmj.b1665
8. Blood Pressure Lowering treatment Trialists Collaboration. *Lancet* 2003; 362:1527-35
9. Dagenais GR et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-88
10. Danchin N et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Coronary Artery Disease and Absence of Heart Failure or Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Arch Intern Med* 2006;166:787-96
11. Volpe M et al. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. *Journal of Hypertension* 2009;27:941-6
12. Bangalore S et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147,020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011;342:d2234
13. Yusuf S et al. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37
14. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83
15. Phillips CO et al. Adverse Effects of Combination Angiotensin II Receptor Blockers Plus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for Left Ventricular Dysfunction. *Arch Intern Med* 2007;167:1930-6
16. Bangalore S et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Associated Cough: Deceptive Information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med* 2010;123:1016-30
17. Matchar DB et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29
18. The 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
19. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41
20. Beckett NL et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98
21. Pfeffer MA et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906
22. Dickstein K et al. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60
23. Pitt B et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52
24. Pitt B et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7
25. Barnett AH et al for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL) Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61
26. Wing LMH et al for the second Australian national blood pressure study group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92
27. Hansson L et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2) Study. *Lancet* 1999;354:1751-6
28. Estacio RO et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension: the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial. *N Engl J Med* 1998;338:645-52
29. Marre M et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR (NatriX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with microalbuminuria) study. *J Hypertens* 2004;22:1613-22
30. Baba S for the J-Mind (Japan Multicentre Investigation of Antihypertensive Treatment for Nephropathy in Diabetics) Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54:191-201
31. The ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97
32. Bulpitt CJ et al on behalf of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17
33. Zanchetti A et al for the Claque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study (PHYLLIS) Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004;35:2807-12
34. Dahlöf B 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
35. Julius S et al for the VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) trial group. 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
36. Sawada T et al for the KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009;30:2461-9
37. Berl T et al for the Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542-9
38. Lithell H et al for the SCOPE study group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hypertens* 2003;21:875-86
39. Suzuki H et al for the Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial (ECOST) Group. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005;28:307-14
40. Schrader J et al for the MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26