

# Iperensione arteriosa e prevenzione cardiovascolare: la scelta basata sulle evidenze

Massimo Volpe, Giuliano Tocci, Valentina Francione  
*Cardiologia, Il Facoltà di Medicina, Università di Roma "La Sapienza" - Roma*

In un momento caratterizzato dalla presenza di numerose raccomandazioni e linee guida per il trattamento della maggior parte delle malattie cardiovascolari, la gestione dell'ipertensione arteriosa rimane un esempio virtualmente isolato, in cui la scelta terapeutica resta relativamente libera da vincoli o schemi terapeutici restrittivi. Nonostante alcune indicazioni specifiche per l'impiego di alcune classi di farmaci in presenza di specifiche comorbidità e di alcune controindicazioni, incluse nelle recenti Linee Guida Europee<sup>1</sup>, Nord Americane<sup>2</sup> ed Internazionali<sup>3</sup> per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione Arteriosa, nessuna indicazione obbligatoria o regola inequivocabile viene posta nel guidare le scelte terapeutiche dei medici nel trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Questo approccio potrebbe sembrare ragionevole, specialmente in relazione al fatto che, col trascorrere del tempo e con il progredire della patologia, molti pazienti affetti da ipertensione arteriosa richiedono un trattamento con agenti di diverse classi di farmaci, al fine di ottenere un controllo soddisfacente dei valori pressori. Alla luce di quest'ultima affermazione, la scelta del farmaco iniziale potrebbe, pertanto, non sembrare un elemento importante nella gestione clinica globale del paziente affetto da ipertensione arteriosa.

Tuttavia, un simile approccio presenta comunque numerosi svantaggi. In primo luogo, i medici potrebbero interpretare la mancanza di un'indicazione decisa o forte o di raccomandazioni specifiche basate sull'evidenza, come un suggerimento a focalizzare il trattamento dell'ipertensione arteriosa semplicemente sulla riduzione dei valori pressori entro i valori considerati di riferimento, e dunque, in questa ottica, qualsiasi classe di farmaci impiegata potrebbe ottenere o meno lo stesso risultato in termini di prevenzione cardiovascolare.

Sebbene un'adeguata riduzione della pressione rimanga una pietra miliare della strategia terapeutica dell'ipertensione<sup>4,5</sup>, questo messaggio è chiaramente fuorviante ed ha ovvie conseguenze culturali, dal momento che minimizza le differenze tra classi farmacologiche e l'importanza dei meccanismi fisiopatologici, e riduce l'impatto delle indicazioni dei grandi trial e l'importanza di controindicazioni selezionate. In aggiunta, studi recenti hanno dimostrato come, pur raggiungendo il controllo dei valori pressori entro determinati valori, i pazienti ipertesi in trattamento hanno una prognosi peggiore in termini di eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio, ictus ischemico non fatale) rispetto alla popolazione generale di controllo<sup>6,7</sup>. Infine, gli stessi valori soglia di pressione arteriosa per discriminare se un individuo sia o meno iperteso, sono oggetto di continue revisioni nella stesura delle Linee Guida che vengono pubblicate negli anni, e non possono essere pertanto considerati come un

riferimento assoluto nella pratica clinica, particolarmente in presenza di condizioni concomitanti, come il diabete mellito o un profilo di rischio elevato.

In secondo luogo, la potenziale opportunità legata all'uso di strategie terapeutiche specifiche per interferire con la comparsa del danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra, ateromasia carotidea, microalbuminuria) e l'insorgenza o la progressione di importanti condizioni cliniche associate (infarto del miocardio, ictus ischemico, diabete mellito, insufficienza renale) attraverso il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa stessa, potrebbe venire meno, se fosse intrapreso un approccio generico e non guidato dalla medicina basata sulle evidenze. Infine, un tale approccio si contrappone al significato clinico di grandi trials di intervento nell'ambito dell'ipertensione arteriosa.

A questo proposito sono presenti in letteratura numerosi esempi convincenti, derivati da studi clinici internazionali, randomizzati, controllati, che mostrano come in specifiche categorie di pazienti ipertesi, ulteriori benefici significativi, che vanno al di là del controllo pressorio, siano associati al trattamento con specifici agenti farmacologici antiipertensivi.

Ad esempio, nello studio LIFE è stato osservato come il trattamento basato su un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, il Losartan, rispetto a quello con un beta-bloccante, l'Atenololo, in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, riduca significativamente il rischio di ictus ischemico e la mortalità cardiovascolare totale, a parità di riduzioni della pressione arteriosa<sup>8</sup>. Ulteriori analisi derivanti dai dati dello studio LIFE hanno dimostrato come il Losartan, al di là del controllo dei valori pressori, sia in grado di ridurre l'incidenza di fibrillazione atriale<sup>9</sup> e di ridurre il grado di ipertrofia ventricolare sinistra<sup>10</sup>, entrambe elementi fondamentali nella fisiopatologia dell'ictus ischemico. Inoltre, dati recenti hanno dimostrato come la terapia basata su Losartan consenta di prevenire e di ridurre la microalbuminuria e la nefropatia<sup>11</sup> e la nuova insorgenza di diabete mellito<sup>12</sup>.

Inoltre, in molte condizioni che spesso si associano all'ipertensione arteriosa (ad esempio, cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare, disfunzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco congestizio, diabete mellito tipo 1, insufficienza renale), ci sono molteplici evidenze a supporto dell'uso di farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina, ed in particolare l'uso degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, agenti dotati non soltanto di una documentata attività antiipertensiva, ma anche capaci di interagire efficacemente e selettivamente con il sistema renina-angiotensina.

Quest'ultima classe di farmaci potrebbe rappresentare il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa in queste categorie di pazienti, che mostrano



una patologia associata e non presentano alcuna controindicazione evidente<sup>8-20</sup>.

Seguendo un tale approccio, che è schematicamente illustrato nella Tabella 1, un'ampia percentuale di pazienti affetti da ipertensione arteriosa potrebbe essere efficacemente trattata, seguendo più specificatamente indicazioni guidate dalla medicina basate sulle evidenze<sup>21</sup>.

La Tabella 1 fornisce anche una lista di farmaci non antiipertensivi (come statine, aspirina, antidiabetici orali) che hanno un supporto scientifico basato sull'evidenza in specifiche condizioni spesso associate con l'ipertensione arteriosa e che potrebbero significativamente contribuire ad abbattere il rischio globale nel singolo paziente, qualora associate alla terapia antiipertensiva<sup>22-24</sup>. Complessivamente un simile approccio (una tabella di questo tipo con più indicazioni dirette è fornita anche nelle Linee Guida WHO/ISH<sup>3</sup>), potrebbe risultare di grandissimo aiuto ai medici nella scelta del farmaco iniziale nella gestione del paziente iperteso, con il vantaggio di fornire indicazioni basate sull'evidenza per il trattamento del singolo individuo.

Ovviamente, le indicazioni generali non possono sostituire, ma solo aiutare nella scelta di quale sarà la scelta del farmaco, che deve essere basata su molti altri fattori, compresa l'esperienza individuale del medico, la sua conoscenza clinica, le considerazioni socioeconomiche, le preferenze o le prescrizioni abituali, le indicazioni

fisiopatologiche e le controindicazioni, come sopra descritto. Deve comunque essere sottolineato come la scelta iniziale guidata dalle evidenze rappresenta spesso solo il primo gradino nella strategia globale della gestione clinica del singolo paziente affetto da ipertensione arteriosa, dal momento che in più della metà dei pazienti la monoterapia non è sufficiente per raggiungere il controllo dei valori pressori e pertanto è necessario ricorrere a terapia di associazione<sup>8, 15</sup>. Anche in quest'ultimo caso, la scelta delle possibili associazioni farmacologiche dovrebbe essere guidata dalle evidenze derivanti dai grandi trials clinici, data la sostanziale equivalenza e la possibilità quasi completa di associazioni farmacologiche proposta dalle recenti Linee Guida Internazionali<sup>1-3</sup>.

Tuttavia, anche ove il primo farmaco non fosse sufficiente per raggiungere gli obiettivi pressori, e fosse necessario ricorrere alla terapia di associazione, una scelta razionale basata sul profilo di rischio cardiovascolare globale del singolo paziente e sulle evidenze disponibili, potrebbe contribuire in modo sostanziale per ottenere non solo il controllo dei valori pressori, ma anche la protezione d'organo e il controllo terapeutico delle condizioni associate<sup>25</sup>. Un approccio terapeutico basato su questi principi potrebbe rappresentare un importante ed efficace strumento nella pratica clinica ogniqualvolta si renda necessaria una terapia combinata per il trattamento dell'ipertensione arteriosa<sup>25</sup>.

**Indicazioni basate sulle evidenze per la scelta del trattamento farmacologici in pazienti affetti da ipertensione arteriosa ad elevato profilo di rischio cardiovascolare o da ipertensione complicata, sulla base dei principali trials disponibili in letteratura (ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina II; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; BB, beta-bloccanti; BB non-ISA, beta-bloccanti senza attività simpatica intrinseca; CCB, calcio-antagonisti; ASA, aspirina).**

(Modificata da Volpe M. High Blood Press Cardiovasc Prev 2004, ref. [21])

Condizioni Cliniche Concomitanti	Classi di Farmaci antiipertensivi Raccomandati	Altri Farmaci Raccomandati
Ipertrafia Ventricolare Sinistra	ARB	
Ipertrafia Sistolica Isolata	CCB a lunga attività, ARB	
Anziani	ACEi	
Pregresso Infarto del Miocardio	ACEi, ARB, BB (non ISA)	ASA, statine
Pregresso Ictus Ischemico	ACEi, Indapamide	ASA, statine
Pazienti ad Alto Rischio	ACEi, ARB	
Nefropatia non diabetica	ACEi	
Diabete Mellito tipo 1 con proteinuria	ACEi	
Diabete Mellito tipo 2 con microalbuminuria o proteinuria	ARB	
Scompenso Cardiaco con Disfunzione Ventricolare Sinistra	ACEi, ARB, BB, antialdosteronici	antidiabetici, statine

Tab. 1 - ACEi in anziani<sup>26</sup>; ACEi in pregresso infarto del miocardio: ramipril<sup>27, 28</sup>, perindopril<sup>29</sup>, trandolapril<sup>30</sup>; ACEi in pregresso stroke: perindopril<sup>31</sup>; ACEi in pazienti ad alto rischio: ramipril<sup>32</sup>; ACEi in nefropatia non diabetica: ramipril<sup>33, 34</sup>; ACEi in scompenso cardiaco con disfunzione ventricolare sinistra: enalapril<sup>35</sup>.

ARB in ipertrofia ventricolare sinistra ed in pazienti ad alto rischio: losartan<sup>8, 10</sup>, valsartan<sup>36</sup>; ARB in ipertensione sistolica isolata: losartan<sup>7</sup>; ARB in pregresso infarto del miocardio: losartan<sup>38</sup>; valsartan<sup>13, 16</sup>; ARB in diabete mellito tipo 2: losartan<sup>32</sup>; ARB in nefropatia diabetica: losartan<sup>11, 20</sup>, irbesartan<sup>18, 19</sup>; valsartan<sup>39</sup>; ARB in fibrillazione atriale: losartan<sup>9</sup>; ARB in scompenso cardiaco: losartan<sup>40</sup>, valsartan<sup>13, 16</sup>, candesartan<sup>17</sup>.

BB in pregresso infarto del miocardio: metoprololo<sup>41</sup>; BB in scompenso cardiaco: carvedilolo<sup>42</sup>, metoprololo<sup>41, 45</sup>.

CCB in ipertensione sistolica isolata: nitrendipina<sup>44, 45</sup>, nifedipina<sup>46</sup>.

Statine in pazienti ad alto rischio ed in diabete tipo 2: simvastatina<sup>24</sup>, atorvastatina<sup>47</sup>.

Antialdosteronici in scompenso cardiaco: spironolattone<sup>48</sup>, eplerenone<sup>49</sup>.

I diuretici tiazidici non sono elencati, dal momento che essi possono essere impiegati nella maggior parte delle patologie sopradescritte.

## Bibliografia

- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003;21:1011-1053.
- Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2571.
- 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000;355:1955-1964.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-839.
- Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmsen L. Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *Brit Med J* 1998;317:167-71.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius H, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Laderballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. For The LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K, Dahlof B, Devereux RB, et al. for the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002;39(3):739-43.
- Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110(11):1456-62.
- Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Okin PM, Papademetriou V, Mogensen CE, Borch-Johnsen K, Ibsen H. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *J Hypertension* 2002;20:405-12.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni A, Solomon S, Swendberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkoske S, Sellers MA, Califf RM, et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
- Dickstein K, Kjeksus J, and the OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:60-75.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21(5):875-86.
- Cohn JN, Tognoni G, et al. for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the Angiotensin II Receptor Blocker Valsartan in Congestive Heart Failure (Val-HeFT). *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, for the Collaborative Study Group (IRMA2). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, Berl T, Pohl M, Lewis J, Ritz E, Atkins R, Rohde R, Raz I, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes (IDNT). *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane W, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Losartan reduces the costs associated with diabetic end-stage renal disease: the RENAAL study economic evaluation. *Diabetes Care* 2003;26:683-687.
- Volpe M. Evidence-Based Indications in hypertensive patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2004;11(1):1-7.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
- Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE). *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Volpe M, Alderman MH, Furberg CD, Jackson R, Kostis JB, Laragh JH, Psaty BM, Ruiuope LM. Beyond hypertension: towards guidelines for cardiovascular risk reduction. *Am J Hypertens* 2004;17:1068-1074.
- Wing L, Reid C, Ryan P, Beilin L, Brown M, Jennings G, Johnston C, McNeil J, Macdonald GJ, Marley J, Morgan T, West M, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group (ANBP2). A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med* 2003;348(7):583-92.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342(8875):821-8.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauls NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995;333(25):1670-6.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, Arnold JM, Moye L, Pfeffer M, et al. for the SAVE Investigators. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2):229-36.



30. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL, et al. for the PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351(20):2058-68.
31. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
32. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the African American Study of kidney Disease and Hypertension (AASK). *JAMA* 2002;288:2421-2431.
33. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355(9200):253-9.
34. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
35. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
36. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, for the VALUE 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(9426):2022-31.
37. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H; LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288(12):1491-8.
38. Dickstein K, Kjeksus J, and the OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:60-75.
39. Viberti G, Wheeldon NM; for the 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;106:672-678.
40. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effect of Losartan compared with Captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: a randomized trial. -the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-87.
41. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90.
42. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106(17):2194-9.
43. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283(10):1295-302.
44. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and non-sustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102(10):1139-44.
45. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16:1823-9.
46. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9227):366-72.
47. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
48. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators (RALES). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Engl J Med* 1999;341:709-717.
49. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, Neaton J, Roniker B, Hurley S, Burns D, Bittman R, Kleiman J. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival (EPHEsus) Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15(1):79-87.