

L'ABC(D) del trattamento dell'ipertensione

Maria Rita Montebelli

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Specialistiche e Medicina del Lavoro
Università Cattolica del Sacro Cuore - Policlinico A. Gemelli - Roma

Riassunto

Metanalisi e linee guida sono strumenti preziosi, senza dimenticare però che i medici curano i singoli pazienti e non popolazioni astratte. Nel 2003 sono state pubblicate quattro diverse linee guida sul trattamento dell'ipertensione (VII rapporto del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Linee guida delle Società Europee di Ipertensione e di Cardiologia, Raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della Sanità/Società Internazionale dell'Ipertensione (ISH) e le Linee guida del National Blood Pressure Advisory Committee Australiano). A queste, nel 2004 si sono aggiunte le linee guida del NICE britannico. Molto spesso i pazienti non raggiungono il target ottimale dei valori pressori previsti dalle linee guida con la monoterapia, tanto che il 60% almeno degli ipertesi è in trattamento con due o tre farmaci. Per facilitare il compito dei medici impegnati nel trattamento dell'ipertensione 'sul campo', un gruppo di ricercatori ha di recente proposto la regola dell'AB/CD per un approccio pratico alla terapia di combinazione.

Summary

Metanalyses and guidelines represent valuable means, but it is necessary to remember that doctors deal with individual patients and not with abstract populations. In 2003 four different guidelines on the management and treatment of hypertension were published (the VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure Report, the Guidelines of European Societies of Hypertension and Cardiology, 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement, and the Australian National Blood Pressure Advisory Committee guidelines). In 2004 the British NICE guidelines followed. Very often it is not possible to reach the optimal blood pressure target value by means of a single molecule; and for this reason, at least 60% of patients receives an association of 2-3 anti-hypertensive drugs. In order to facilitate the task of doctors involved in the field of hypertension, a group of researchers has recently proposed the so called AB/CD practical approach to the combination therapy.

Parole chiave: Ipertensione, Linee guida, Calcio-antagonisti, Beta-bloccanti, Diuretici, ACE-inibitori, Terapia di associazione

Key words: Hypertension, Guidelines, Calcium channel blockers, Beta blockers, Diuretics, ACE-inhibitors, Combination therapy

Sull'importanza di ottenere un controllo ottimale dei valori pressori allo scopo di ridurre la mortalità e la morbilità cardio e cerebro-vascolare, nessuno è ormai più dubbioso. Come raggiungere questo controllo ottimale è invece ancora materia di discussione. Le linee guida di certo non mancano, ma trattare sul campo un paziente non è facile come scorre una delle tante *flow-chart* proposte dalle varie Società internazionali. E in ogni caso, anche la pratica clinica più corretta e più ligia alle linee guida non di rado si scontra con il convitato di pietra della scarsa *compliance* del paziente. La parola d'ordine dunque sembra essere 'semplificare', evitando tuttavia di cadere nella banalizzazione o in una eccessiva schematizzazione che mal si sposa

con la necessità di ritagliare la terapia su misura del singolo paziente. Le linee guida devono per ovvie ragioni dettagliare al massimo ogni situazione, anche se per contemplare tutte le possibili condizioni, i discorsi finiscono con lo svilupparsi su decine e decine di pagine. La pratica clinica è fatta ovviamente di tempi più ridotti, di algoritmi veloci che consentano di dare una risposta semplice ma efficace alle decine di pazienti che affollano la sala d'aspetto. C'è poi un altro problema di non scarsa rilevanza: molto spesso le indicazioni delle linee guida sono tutt'altro che concordanti e orientarsi in questa giungla di indicazioni può non essere il più facile dei compiti.

Alcuni studi di recente pubblicazione hanno tentato

di colmare, almeno in parte il gap tra linee guida e pratica clinica.

La regola numero uno, quella forse più ovvia, consiste nel non attenersi pedissequamente alle linee guida in quanto tali, anche perché spesso aderire alla raccomandazione di una società significa mettersi in contrasto con le raccomandazioni di altre linee guida. Molto spesso inoltre queste raccomandazioni scaturiscono da trial della durata massima di qualche anno, e pertanto non in grado di definire l'effetto di quel farmaco su periodi più estesi (molti pazienti continuano ad assumere la stessa terapia per decenni). Senza considerare il fatto che a volte basta passare da una terapia cosiddetta di prima scelta ad un altro farmaco per ottenere un buon controllo pressorio, senza per questo dover passare ad una terapia di associazione. Come sempre vale la regola che *le linee guida sono fatte per dare delle indicazioni di massima mentre la scelta finale della terapia spetta al medico*.

Qual è la terapia di prima scelta?

Una delle questioni più controverse consiste nella cosa debba intendersi per terapia di 'prima scelta'. Secondo le linee guida del JNC VII la scelta della terapia iniziale dovrebbe essere ristretta ad un'unica categoria di farmaci: i diuretici tiazidici. Di diverso avviso le raccomandazioni di altre società scientifiche internazionali che allargano la rosa della 'prima scelta' ad altre classi farmacologiche.

Anche in questo caso, la regola fondamentale cui attenersi è quella di calare la 'prima scelta' nel contesto clinico peculiare del paziente che abbiamo davanti. Il farmaco prescelto poi non deve andare a collidere con altri fattori di rischio del paziente o con altre condizioni comorbili. Le linee guida NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) del 2004 propongono uno schema di trattamento apparentemente rigido e restrittivo, che parte dal diuretico tiazidico come prima linea di terapia, prevedendo comunque una serie di eccezioni. Nei pazienti più giovani ad esempio, quelli al di sotto dei 55 anni, che almeno in teoria potrebbero essere controllati da un solo farmaco, viene suggerito di iniziare il trattamento con un beta-bloccante. Al contrario i beta-bloccanti vengono controindicati nei pazienti a rischio di sviluppare un diabete di tipo 2 (quelli con importante familiarità per diabete di tipo 2, con alte-

rata tolleranza al glucosio, con indice di massa corporea ≥ 30 e quelli appartenenti a particolari gruppi etnici). Altre controindicazioni 'classiche' ai beta-bloccanti sono la presenza di asma o di BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) e di blocchi di branca.

Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) secondo queste linee guida andrebbero riservati ai pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori a causa della tosse da questi provocata. Entrambe le categorie di farmaci non vanno comunque utilizzate in corso di gravidanza o di sospetta malattia nefrovascolare.

Tra i vari calcio-antagonisti, solo i diidropiridinici andrebbero somministrati in associazione ai beta-bloccanti, ma non in presenza di scompenso cardiaco¹. Comunque la si consideri, l'ipertensione non è mai una medaglia ad un'unica faccia. I trial di terapia antipertensiva arruolano un gran numero di pazienti, quasi assumendo che si tratti di una popolazione omogenea. In realtà una serie di evidenze suggeriscono che esistono più forme di ipertensione 'essenziale', molto diverse una dall'altra e grandemente influenzate da fattori quali ad esempio il sesso, l'età e il gruppo etnico di appartenenza. Così i pazienti bianchi con meno di 60 anni hanno in genere una buona risposta agli ACE-inibitori e ai beta-bloccanti, molto meno ai diuretici. Al contrario, la risposta di un iperteso di razza nera di qualsiasi età, ad un ACE-inibitore sarà quanto meno deludente². In linea di massima l'influenza di età e razza nel determinare una diversa risposta alla terapia antipertensiva, è almeno in parte attribuibile all'*attività reninica plasmatica basale*; la presenza di una bassa attività reninica fa prevedere una buona risposta al diuretico; al contrario, un'elevata attività reninica è predittiva di una buona risposta all'ACE-inibitore³.

Il 2003 è stato l'anno che ha visto la pubblicazione di quattro autorevoli linee guida sul trattamento dell'ipertensione, da parte di altrettante Società scientifiche internazionali (Tab. 1), il VII rapporto del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure⁴, le linee guida delle Società Europee di Ipertensione e di Cardiologia⁵, le Raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità/Società Internazionale dell'Ipertensione (ISH)⁶ e le linee guida del National Blood Pressure Advisory Committee Australiano⁷. A queste, nel 2004 si sono aggiunte le linee guida del NICE britannico. Sebbene molti

siano i punti in comune in queste diverse linee guida, la posizione del JNC VII rispetto alle altre è molto rigida in materia di cosa debba intendersi per terapia di prima scelta. Secondo gli americani non c'è dubbio che questa debba cadere sui diuretici tiazidici. Secondo tutte le altre, no. A far pendere l'ago della bilancia americana così a favore dei diuretici è stato lo studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*)⁸ e una successiva metanalisi che ha incorporato questo trial. ALLHAT era stato disegnato proprio per rispondere alla questione se i nuovi trattamenti antipertensivi (amlodipina, lisinopril, doxazosina) fossero più efficaci o meno delle terapie classiche (diuretici) nel ridurre il numero di infarti miocardici e la mortalità correlata alla cardiopatia ischemica. Un'analisi ad interim ha evidenziato un'aumentata incidenza di scompenso cardiaco nei pazienti trattati con doxazosina, motivo per cui questo ramo dello studio è stato chiuso anticipatamente. I tre farmaci restanti hanno dimostrato una sostanziale equivalenza in termini di endpoint primario (infarti fatali e non fatali); rispetto al clortalidone però i pazienti trattati con amlodipina mostravano una maggior incidenza di scompenso cardiaco e quelli trattati con lisinopril presentavano una maggior incidenza di ictus e di scompenso. L'ovvia conclusione dei ricercatori di ALLHAT è stata dunque che i diuretici tiazidici appaiono superiori ad altre categorie di antipertensivi nel prevenire eventi cardiovascolari e nel ridurre la mortalità ad essi correlata; conclusione accolta con estremo favore dalle autorità sanitarie degli Stati Uniti, visto il netto risparmio per le casse dello Stato, comportato dalla scelta della terapia diuretica rispetto ad altre. Ma una buona regola per la pratica

clinica è sempre quella di leggere tra le righe degli studi, senza saltare a piè pari al capitolo delle conclusioni. Un dettaglio non certo trascurabile, che emerge esaminando la tipologia dei pazienti arruolati nell'ALLHAT, è che un soggetto su tre di quelli esaminati era di razza nera, un gruppo etnico molto sensibile alla terapia con diuretici e decisamente meno a quella con ACE-inibitori. E anche la raccomandazione di utilizzare il diuretico tiazidico come prima scelta, per qualunque categoria di pazienti e a qualunque età, appare in netto contrasto con quanto dimostrato da altri studi. I diuretici negli ipertesi al di sopra dei 60 anni, sono infatti tra gli agenti antipertensivi meno efficaci⁹.

Terapia di associazione o terapia sequenziale?

La questione, ancora aperta, di quale debba essere la terapia di prima scelta non è dunque pura accademia, per i motivi già visti. A questi va aggiunto il dubbio metodologico se sia preferibile, nell'obiettivo di raggiungere il controllo pressorio ottimale, passare subito alla terapia di associazione (terapia a gradini) o tentare prima di restare in monoterapia ma con una differente classe di farmaci (terapia sequenziale). Nessun trial farmacologico ha finora paragonato testa a testa questi due approcci di trattamento. Tuttavia, uno studio pubblicato qualche anno fa su Lancet, ha evidenziato la possibilità di ottenere un controllo pressorio ottimale semplicemente passando da una classe

di farmaci ad un'altra, senza necessità di aggiungere una seconda molecola allo schema di trattamento. Lo studio effettuava una rotazione in crossover delle

quattro principali categorie di farmaci antipertensivi (ACE-inibitore, beta-bloccante, calcio-antagonista, diuretico), ognuna somministrata per un mese. I soggetti esaminati erano giovani ipertesi (56 pazienti con pressione media di 161/98 mm Hg) non trattati precedentemente. Il 39% dei pazienti non raggiungeva i valori target di pressione arteriosa al primo trattamento instaurato; il solo passaggio ad un'altra categoria terapeutica (rotazione) consentiva invece di portare la percentuale di risposta alla monoterapia al 73%. Gli autori di questo studio concludevano che i pazienti, anche nell'ambito di una fascia d'età ristretta, possono mostrare una risposta marcatamente diversa alla terapia antipertensiva, verosimilmente proprio per l'esistenza di differenti categorie di ipertensione cosiddetta *essenziale*. Per arrivare al trattamento ottimale può essere necessario procedere ad una rotazione attraverso diverse categorie farmacologiche. Gli autori consigliano di atteggiarsi per praticità alla regola dell' "AB/CD" che consiste nello scegliere inizialmente un singolo farmaco da una delle due coppie di trattamenti (ACE inibitori /beta bloccanti e calcio antagonisti/diuretici) per abbreviare l'iter di rotazione nella pratica clinica. Così, in un giovane iperteso la miglior 'rotazione', in caso di mancata risposta alla prima terapia, sarà tra una agente inibitore della renina (ACE-inibitore o beta-bloccante) ad un agente 'volume-riduttore' (diuretico o calcio-antagonista), o viceversa¹⁰. Anche uno studio dei Veterans Affairs pubblicato qualche anno prima aveva dato risultati favorevoli alla **terapia di rotazione**, prima di procedere alla **terapia di associazione**¹¹. Il tentativo dunque di cercare una via alternativa prima di aggiungere un secondo farmaco è non solo lecito ma anche argomentato scientificamente. Resta comunque il fatto che molto spesso un unico

farmaco non consente di raggiungere il target ottimale di valori pressori indicato dalle linee guida (Tab. 2) (in generale fissato al di sotto dei 140/85 mmHg), tanto che il 60% almeno dei pazienti ipertesi è in trattamento con due o tre farmaci. A maggior ragione dunque sembra evidente che tutto il filosofeggiare delle contrapposte diverse scuole di pensiero, europee ed americane solo per citarne alcune, intorno a quale debba essere la classe di ipertensivi da innalzare sul podio della 'prima scelta' o della 'prima linea di trattamento' viene miseramente a cadere sotto i colpi della pratica ambulatoriale. Molto spesso infatti il farmaco di 'prima scelta' sarà tale per un paziente ma non per un altro o rimarrà unico solo per lo spazio di una o due settimane, una volta appurata la necessità di affiancarlo ad un altro antipertensivo.

Terapia di combinazione dunque, ma quale?

Un gruppo di ricercatori inglesi, rivedendo i lavori della letteratura ha messo a punto un approccio 'didattico' alla terapia di combinazione, per facilitare il compito a quanti si trovano ogni giorno a trattare pazienti ipertesi. Secondo questi autori è possibile schematicamente riportare le cause dell'ipertensione essenziale e dunque il suo trattamento a due categorie di massima. I giovani ipertesi bianchi (o caucasici) hanno in genere un'**ipertensione renino-dipendente**, che risponde dunque molto bene agli ACE-inibitori o ai sartani (A) e ai beta-bloccanti (B). La maggior parte degli altri pazienti ha un'**ipertensione a bassa renina** che risponde meglio ai calcio-antagonisti (C) o ai diuretici (D). Per inciso, queste ultime categorie di farmaci attivano l'asse renina-angiotensina, per cui anche questi pazienti possono diventare sensibili all'aggiunta di

Le 'prime scelte' di trattamento nelle varie linee guida
Linee guida australiane - 2004. Sono cinque le principali classi di antipertensivi abitualmente utilizzate come terapia di prima scelta nel trattamento del paziente iperteso: diuretici tiazidici a basso dosaggio, beta bloccanti, ACE-inibitori, calcio-antagonisti e sartani (ARB). Qualunque farmaco appartenente a queste classi è adatto come farmaco iniziale o come terapia di mantenimento per l'ipertensione.
Linee guida europee (Società di Cardiologia e dell'Ipertensione) - 2003. Le principali classi di farmaci antipertensivi (diuretici, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina) sono tutte adatte sia come terapia iniziale che di mantenimento. Un'eccessiva enfasi su quale debba essere la terapia di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione appare fuori luogo, vista la frequente necessità di ricorrere alla terapia di associazione per raggiungere gli obiettivi pressori. È possibile inoltre iniziare da subito la terapia con un'associazione di due diversi farmaci a basso dosaggio.
Linee guida americane (JNC VII) - 2003. La prima scelta è rappresentata per la maggior parte dei pazienti dai diuretici tiazidici; è tuttavia possibile considerare la possibilità di iniziare il trattamento con ACE-inibitori, ARB, beta-bloccanti, calcio-antagonisti o con una terapia di associazione.
Linee guida ISH/OMS - 2003. dal punto di vista della mortalità cardiovascolare totale le metanalisi non mostrano differenze di rilievo tra le diverse classi di farmaci antipertensivi. Tuttavia i dati disponibili non escludono la presenza di differenze tra le diverse classi di farmaci (es. ACE-inibitori associati ad una minore incidenza di coronaropatie rispetto ai calcio-antagonisti; calcio-antagonisti associati a minor incidenza di ictus rispetto a beta-bloccanti ± diuretici).

Tab. 1

Definizione e classificazione dei livelli pressori (mm Hg) secondo le linee guida australiane		
Categoria	Sistolica	Diastolica
Normale	< 120	< 80
Normale - alta	120-139	80-89
Grado 1 (lieve)	140-159	90-99
Grado 2 (moderata)	160-179	100-109
Grado 3 (severa)	≥ 180	≥ 110
Ipertensione sistolica isolata	≥ 140	< 90

Definizione e classificazione dei livelli pressori (mm Hg) secondo le Linee guida delle Società Europee dell'Ipertensione e di Cardiologia		
Categoria	Sistolica	Diastolica
Ottimale*	< 120	< 80
Normale	120-129	80-84
Normale-alta	130-139	85-89
Ipertensione di grado 1 (lieve)	140-159	90-99
Ipertensione di grado 2 (moderata)	160-179	100-109
Ipertensione di grado 3 (severa)	> 180	> 110
Ipertensione sistolica isolata	> 140	< 90

* I valori di normalità cambiano a seconda del tipo di pressione considerata:
 - pressione ambulatoriale: 140/90 mmHg
 - pressione da monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore: 125/80 mmHg
 - pressione rilevata a casa: 135/85 mmHg

Tab. 2

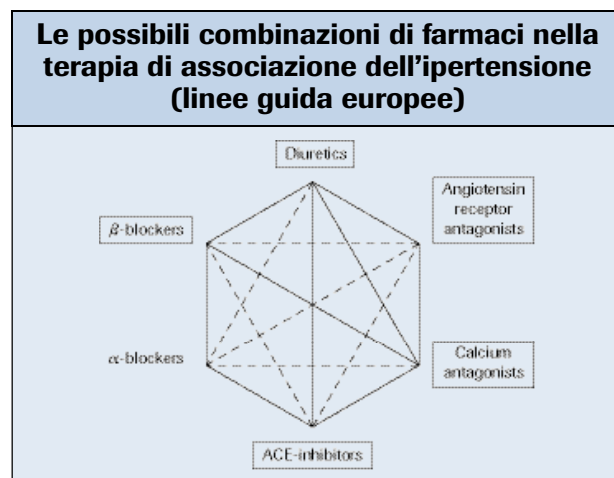


Fig. 1

un ACE-inibitore in un secondo momento. La regola dell'AB/CD messa a punto da questi ricercatori consiste dunque nel proporre combinazioni di farmaci appartenenti alla categoria AB o CD (Fig. 1); un'unica eccezione: visto il potenziale diabetogeno dei diuretici e dei beta-bloccanti, la loro associazione viene sconsigliata nei pazienti più anziani. In caso di ipertensione resistente, il trattamento di associazione 'standard' dovrebbe essere del tipo A + C + D¹².

Il follow up del paziente iperteso: oltre i confini dei trial

La terapia dell'ipertensione molto spesso diventa per il paziente il compagno di una vita. Inutile dire che con queste prospettive diventa importante non solo scegliere bene nell'immediato ma anche operare scelte oculate per un futuro anche molto distante. Al di là dell'efficacia immediata di un farmaco nel ridurre

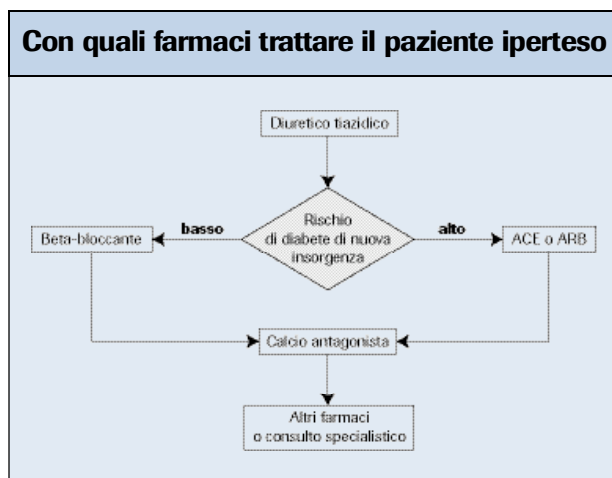


Fig. 2

Obiettivi del trattamento cronico (linee guida australiane)	
Adulti ≥ 65 anni (a meno che non coesista diabete e/o insufficienza renale e/o proteinuria ≥ 0.25 g/die)	< 140/90
Adulti < 65 anni e/o Adulti con diabete e/o Adulti con insufficienza renale e/o Adulti con proteinuria 0.25 - 1.0 g/die	< 130/85
Adulti con proteinuria > 1 g/die (in pz con o senza diabete)	< 125/75
Obiettivi del trattamento dell'ipertensione (linee guida europee)	
<ul style="list-style-type: none"> - Ridurre al massimo il rischio cardio-vascolare. - Trattare tutti i fattori di rischio modificabili (fumo, dislipidemia, diabete, ecc.) e le condizioni cliniche associate, oltre all'ipertensione. - Ridurre sia la PAS che la PAD al di sotto dei 140/90 mmHg o a livelli anche inferiori se ben tollerati. - Mirare a raggiungere valori inferiori ai 130/80 mmHg nei diabetici. 	
Obiettivi del trattamento cronico (linee guida americane)	
L'obiettivo principale del trattamento dell'ipertensione è la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare e renale. Dato che la maggior parte dei pazienti ipertesi, in particolar quelli al di sopra dei 50 anni, raggiungeranno il valore target di pressione diastolica solo secondariamente a quello sistolico, il primo obiettivo del trattamento è proprio quello di raggiungere un adeguato controllo dei valori di pressione sistolica. Il raggiungimento di valori inferiori a 140/90 mmHg è associato ad una riduzione delle complicanze cardiovascolari. Negli ipertesi diabetici o neuropatici il target dei valori pressori dovrebbe essere inferiore a 130/80 mmHg.	

Tab. 3

re l'ipertensione, nella pratica clinica diventa forse anche più importante accertarsi di aver scelto un farmaco realmente benefico per il paziente. Così sebbene diuretici ed ACE-inibitori possano in alcuni pazienti dare gli stessi risultati a livello pressorio, sono sempre più numerose le prove di un effetto diabetogeno dei primi e di un effetto protettivo nei confronti del diabete dei secondi (Fig. 2). È evidente che un trial con follow up di tre anni non è in grado di rivelare queste ricadute a lungo termine. Un'altra critica mossa da un editoriale di Peverill alle metanalisi, che vale la pena ricordare sono alla base di qualunque edizione di linee guida, è che spesso non vengono presi in considerazione i diversi dosaggi di uno stesso farmaco, utilizzati nei vari studi. In altri casi si fa riferimento alla classe farmacologica (ad esempio 'calcio-antagonisti'), anziché alla singola molecola (ad esempio amlodipina, nifedipina, diltiazem, ecc.)⁹.

Metanalisi e linee guida sono strumenti preziosi da tenere sempre sulla scrivania e da consultare di frequente. Non va dimenticato però che i medici curano i singoli pazienti e non popolazioni astratte; un farmaco ottimo per un dato paziente può risultare inefficace quando non dannoso per un altro, anche se indicato come l'optimum dalle linee guida. Un merito delle ultime edizioni delle

principali linee guida sull'ipertensione sta nel fatto di aver cominciato a considerare il paziente nella sua interezza e nelle sue possibili comorbidità e non come iperteso 'puro'; l'obiettivo del trattamento (Tab. 3) è inoltre mirato alla **riduzione del rischio cardio-vascolare globale**, più che al semplice contenimento dei valori pressori entro i limiti stabiliti.

Bibliografia

1. <http://www.nice.org.uk/pdf/CG018fullguideline.pdf>
2. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-921.
3. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, et al. Age-race subgroup compared with renin profile as predictors of blood pressure response to antihypertensive therapy. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents [comment]. *JAMA* 1998; 280: 1168-1172.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2571.
5. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
6. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992.
7. National Blood Pressure Advisory Committee. Hypertension management guide for doctors 2004. Sydney: Heart Foundation of Australia, 2004. www.heartfoundation.com.au/index.cfm?page=36
8. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
9. Roger E Peverill. Hypertension guidelines, meta-analyses and clinical trials: do we assume too much? *MJA* 2005; 182 (2): 82-84.
10. Dickerson JEC, Hingorani AD, Ashby MJ, et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2008-13.
11. Materson BJ, Reda DJ, Preston RA, et al. Response to a second single antihypertensive agent used as monotherapy for hypertension after failure of the initial drug. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1757-1762.
12. MJ Brown, JK Cruickshank, AF Dominiczak, et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. *Journal of Human Hypertension* (2003) 17, 81-86.