

Linee guida italiane ed europee: dalla monoterapia alla terapia di associazione

GUIDO GRASSI

CLINICA MEDICA, OSPEDALE SAN GERARDO, MONZA,
UNIVERSITÀ MILANO-BICOCCA, MILANO



Riassunto Le recenti linee guida sulla diagnosi e sul trattamento dell'ipertensione arteriosa redatte congiuntamente dalla Società Europea di Ipertensione e dalla Società Europea di Cardiologia (ESH/ESC) e il documento di indirizzo, pubblicato alcuni mesi fa dalla Società Italiana di Ipertensione Arteriosa (SIIA), affrontano diversi argomenti di grande rilevanza clinico-pratica, tra cui il problema relativo alla protezione cardiovascolare del paziente iperteso. Le raccomandazioni che emergono da tali documenti riguardano, tra l'altro, la necessità di una maggiore protezione cardiovascolare del paziente iperteso trattato mediante diverse strategie terapeutiche, tra cui la principale risulta essere un più ampio e più precoce ricorso alla terapia di associazione farmacologica antipertensiva. Tale intervento, oltre ad assicurare un più stretto controllo dei valori pressori nell'iperteso trattato, garantisce una più efficace protezione cardiovascolare con effetti più stringenti in termini di riduzione di eventi morbosi e mortali. Questo articolo, dopo avere esaminato le principali caratteristiche di una terapia di associazione antipertensiva "ideale", si focalizzerà sui vantaggi della terapia di associazione con specifico riguardo alla combinazione ACE-inibitore/Calcio-antagonista, secondo quanto documentato dai risultati di trial clinici condotti di recente e discussi nel documento delle linee guida europee.

Parole chiave Terapia antipertensiva, linee guida europee, terapia di associazione, ACE-inibitori, Calcio-antagonisti, protezione cardiovascolare

Corrispondenza Guido Grassi, Clinica Medica, Ospedale S. Gerardo dei Tintori, Università Milano Bicocca, via Pergolesi 33, 20052 Monza, E mail: guido.grassi@unimib.it

Introduzione

Le linee guida 2013 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa redatte congiuntamente dalla Società Europea di Ipertensione e dalla Società Europea di Cardiologia (ESH/ESC) e il documento di indirizzo della Società Italiana di Ipertensione (SIIA), entrambi di recente o recentissima pubblicazione, includono tra i principali elementi di novità la raccomandazione relativa alla necessità di ottenere una maggiore cardioprotezione del paziente iperteso nella pratica clinica quotidiana mediante l'impiego, più diffuso e precoce nell'evoluzione temporale della malattia, della terapia di associazione farmacologica^{1,2}. Questo articolo si ripropone di esaminare le motivazioni alla base di questa raccomandazione, le sue finalità, nonché i quesiti pratici su quando e come impostare, nella storia clinica del paziente iperteso, una terapia di associazione farmacologica antipertensiva.

Criteri di scelta della terapia antipertensiva

Le nuove linee guida europee ribadiscono che la prima finalità dell'intervento terapeutico è rappresentata dalla riduzione pressoria di "per sé", in quanto il beneficio del trattamento dipende strettamente dal raggiungimento dei valori pressori il più possibile vicini (e se possibile inferiori) ai 140/90 mmHg, che tuttora rappresentano il target dell'intervento terapeutico¹. Rispetto alle raccomandazioni contenute nelle linee guida 2007³, le nuove linee

guida sottolineano la necessità di ricorrere alla terapia di associazione più precocemente, specie quando la monoterapia, come molto spesso accade in pratica, non è in grado di "normalizzare" la pressione arteriosa e spesso come intervento terapeutico iniziale. Analoga conclusione è proposta dal documento di indirizzo della Società Italiana di Ipertensione. Ciò vale in misura maggiore nel paziente a elevato rischio cardiovascolare (CV), in cui la riduzione pressoria deve essere di entità più consistente in modo da garantire una maggior protezione nei confronti del danno d'organo e degli eventi CV. Tale raccomandazione vale oltre che per il paziente diabetico iperteso anche per il paziente coronaropatico con elevati valori pressori, in cui l'obiettivo pressorio del trattamento si colloca a valori pari o inferiori ai 130/80 mmHg. Le linee guida raccomandano che la scelta dei farmaci da impiegare nella terapia antipertensiva sia basata sulle caratteristiche del paziente, sul suo profilo di rischio CV, nonché sulla presenza di danno d'organo e/o di condizioni cliniche associate.

Questa premessa mette in luce in modo molto chiaro che il criterio di scelta di una terapia antipertensiva ottimale si basa sulla necessità di intervento terapeutico non solo finalizzato ad agire sui livelli pressori del paziente ma anche, e in larga misura, sul rischio CV complessivo o "globale" del paziente, basato sulla rilevazione del danno d'organo cardiaco, renale o vascolare e/o

di pregresse patologie a interesse CV. Porre attenzione al profilo di rischio rende dunque ragione del fatto che, come indicato dalle linee guida, molto spesso l'intervento terapeutico iniziale debba essere già impostato su una terapia di associazione (Fig. 1). Tale approccio sfruttando le proprietà di protezione cosiddette "ancillari" dei farmaci antipertensivi, è in grado di garantire un'adeguata riduzione del rischio stesso.

Un elemento importante che sta emergendo nell'ambito della valutazione del rischio CV e che viene trattato nel documento delle linee guida 2013 riguarda il concetto legato al rischio del cosiddetto "early vascular aging" (o invecchiamento vascolare precoce)⁴. Tale rischio si basa su due assunti chiave. Il primo è che la patogenesi di diversi marker principali di danno d'organo, riconosciuti dalle linee guida¹⁻³, si basa sull'aumento della stiffness o rigidità arteriosa e della pressione aortica centrale. Il secondo assunto riguarda il fatto che il processo di invecchiamento vascolare è comune a diverse patologie, incluso l'ipertensione, il cui rischio CV associato può ritenersi, in base ai risultati di numerosi studi sperimentali animali e clinici, espressione di un processo precoce di senescenza vascolare (sindrome EVA)^{4,5}. Come verrà ricordato in seguito, tale concetto riveste implicazioni terapeutiche di grande rilevanza pratica.

Considerati complessivamente, gli elementi appena ricordati rappresentano il background

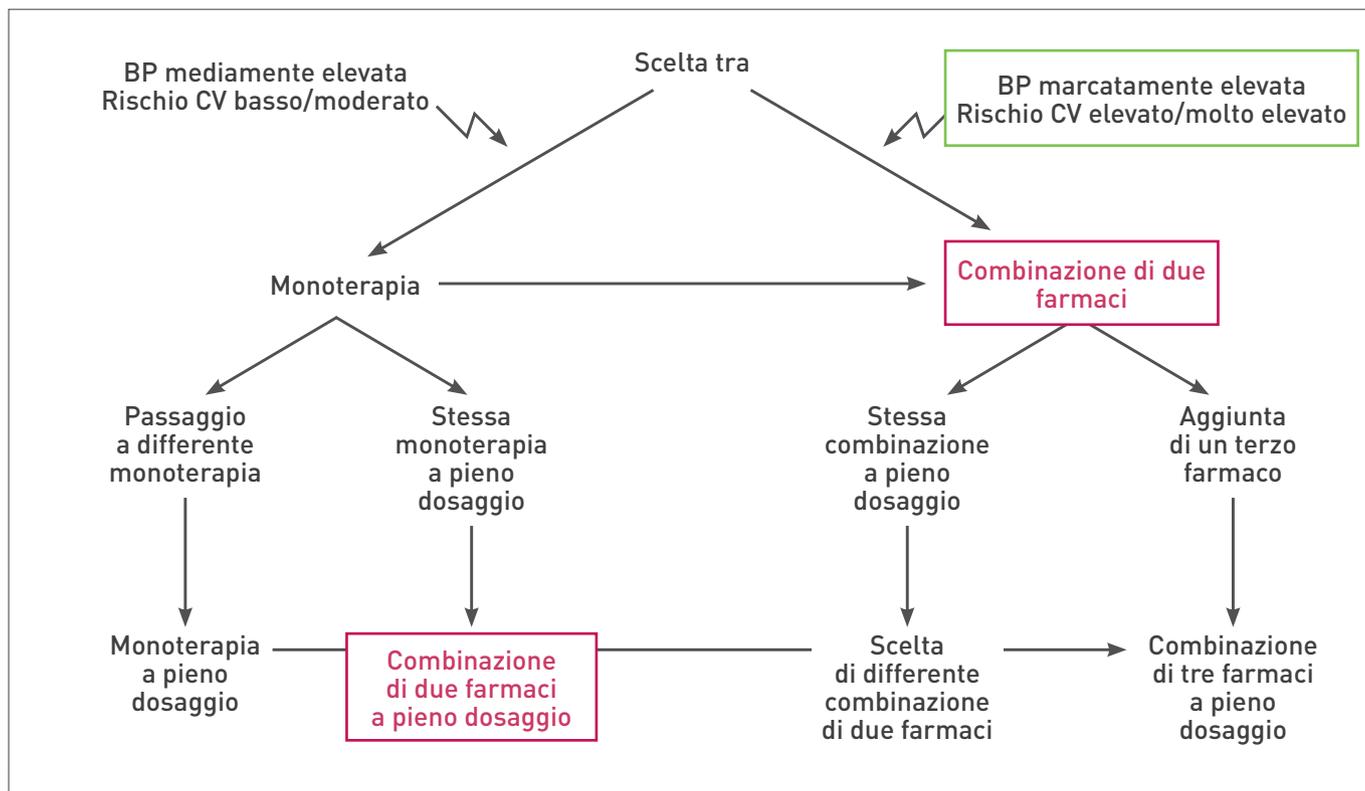


Figura 1

Schema relativo all'intervento terapeutico antipertensivo basato sull'impiego della monoterapia (in figura percorso a sinistra) e sulla terapia di associazione (in figura percorso a destra). Notare come le linee guida 2013 raccomandino di iniziare il trattamento mediante l'impiego della terapia di associazione farmacologica a basso dosaggio già all'inizio dell'intervento terapeutico specie nell'iperteso a rischio cardiovascolare (CV) elevato o molto elevato (da ¹).

fisiopatologico essenziale che deve guidare la scelta della terapia farmacologica antipertensiva (Fig. 2). Resta infine da ricordare che la scelta di un trattamento antipertensivo deve tenere conto, oltre alla presenza di patologie concomitanti o di eventi pregressi, anche dell'età del paziente, in quanto un paziente più giovane sarà necessariamente esposto a un periodo di trattamento più lungo rispetto al paziente anziano. Ciò implica l'impiego di farmaci a elevato profilo di tollerabilità che si associano a una ridotta probabilità di sospensione terapeutica.

Quando ricorrere alla terapia di associazione farmacologica antipertensiva

Il razionale di impiego della terapia di combinazione antipertensiva nasce da due evidenze principali strettamente correlate tra loro. La prima si riferisce al fatto che il controllo pressorio nella popolazione risulta ancora largamente insufficiente e dall'osservazione connessa che una delle motivazioni alla base di tale incompleto successo della terapia è proprio lo scarso ricorso alla terapia di associazione, il cui impiego si colloca all'incirca

intorno al 40% dei pazienti ^{6 7}. La seconda evidenza si riferisce all'osservazione, fatta negli anni scorsi e ripresa di recente in alcune review ed editoriali, che il trattamento antipertensivo non riesce a garantire una normalizzazione del rischio CV del paziente iperteso trattato ^{6 8}. Di converso, esistono oggi moltissime evidenze le quali dimostrano che: 1) l'impiego dell'associazione di più farmaci antipertensivi si traduce in un miglioramento significativo del controllo della pressione arteriosa ^{1 6 7}; 2) il vantaggio della strategia di associazione risulta evidente anche

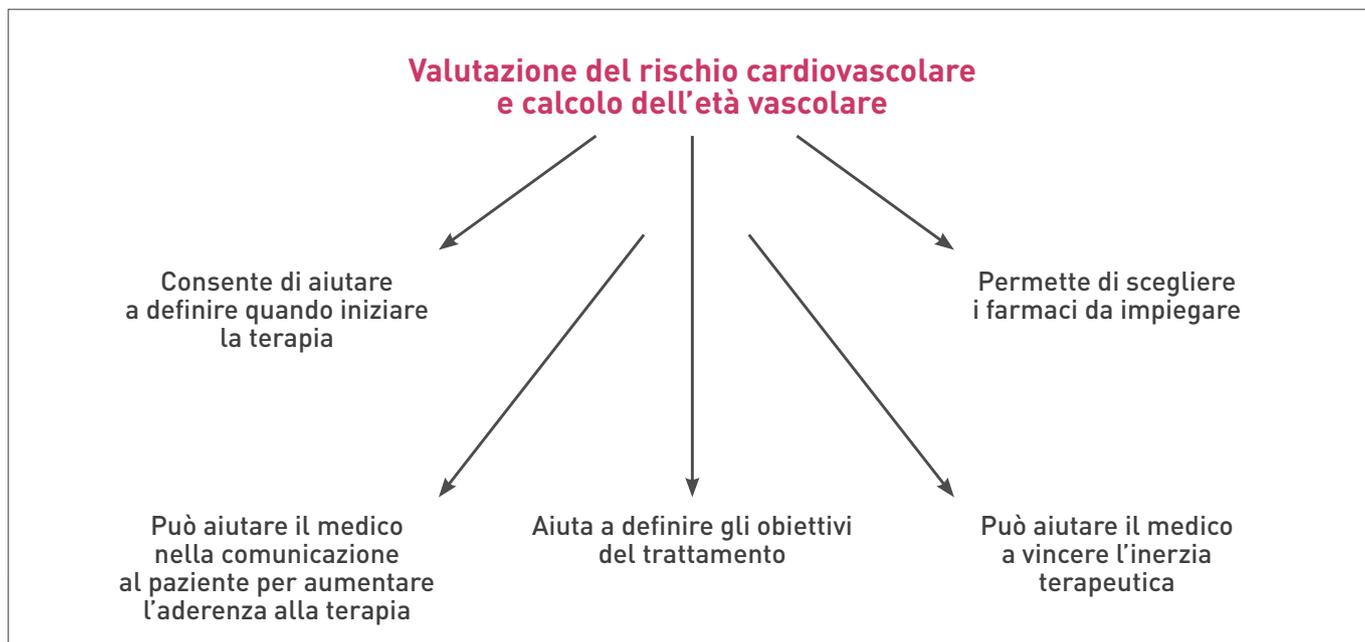


Figura 2

Utilità del calcolo dell'età vascolare nell'impostazione della terapia antipertensiva.

qualora confrontata con l'alternativa "naturale" in caso di scarsa risposta alla monoterapia, ossia il raddoppio della posologia del singolo farmaco usato precedentemente ⁹.

Il ricorso alla terapia di associazione necessita di un'attenta valutazione di alcuni aspetti di impiego pratico, che sono stati ampiamente presi in considerazione nelle linee guida europee 2013 ¹. Il primo aspetto si riferisce al quesito relativo a quando ricorrere alla terapia di associazione. Esistono infatti due possibili strategie, da un lato utilizzare la terapia di associazione nei pazienti che mostrano un successo solo parziale in risposta alla monoterapia, dall'altro utilizzarla come scelta terapeutica iniziale, senza farla prece-

dere da un "tentativo" con la monoterapia. Sebbene entrambe le strategie possono avere un razionale solido alle spalle, le linee guida europee 2013 identificano una modalità di approccio al trattamento iniziale basata non tanto (o meglio non solo) sulla valutazione dei valori pressori ma anche (e in misura considerevole) sulla determinazione del profilo di rischio CV dei pazienti, secondo i criteri ricordati nel precedente paragrafo ¹. In pratica si suggerisce come la monoterapia sia la modalità di intervento iniziale maggiormente giustificata nei pazienti con un modesto aumento della pressione arteriosa (ad esempio ipertensione lieve) e con un profilo di rischio CV globale da basso a moderato, nei quali la

riduzione della pressione arteriosa può avere successo anche in risposta a uno schema terapeutico più semplice (Fig. 1). Di converso secondo le linee guida una terapia di associazione iniziale rappresenta la strategia terapeutica da adottare nei pazienti che presentano una maggiore gravità del quadro ipertensivo (ipertensione di grado 2-3) e un profilo di rischio CV da elevato a molto elevato (Fig. 1). Come intuibile, la scelta di una delle due strategie preferenziali con le quali avviare il trattamento del paziente non rappresenta un vincolo assoluto sullo sviluppo ulteriore delle scelte terapeutiche che, nel caso di scarsa risposta alla terapia iniziale, possono condurre a uno schema più o meno complesso.

Caratteristiche della terapia di associazione “ideale”

Un aspetto di grande rilevanza pratica relativo alla terapia di associazione riguarda la scelta razionale dei farmaci da combinare, tenendo conto che i criteri che definiscono la razionalità di un'associazione non sono ovviamente soltanto di natura farmacologica ma anche clinica¹⁰. In primo luogo è importante che l'associazione sia costituita da farmaci che presentano lo stesso profilo farmacocinetico in termini di picco e durata d'azione. È inoltre importante associare farmaci che possiedano meccanismi d'azione diversi ma complementari tra loro. Oltre a questi criteri strettamente farmacologici esistono altre considerazioni cliniche, quali ad esempio: a) l'efficacia antipertensiva, che deve essere superiore a quella della monoterapia e che dovrebbe derivare da un effetto additivo o, possibilmente, sinergico tra i diversi farmaci antipertensivi; b) la tollerabilità soggettiva, che rappresenta un elemento indiretto di efficacia clinica in ragione del suo rapporto con l'aderenza al trattamento; c) la capacità di migliorare la prognosi clinica, con particolare riguardo all'impatto dell'intervento terapeutico sulla prevenzione primaria o secondaria degli eventi coronarici e cerebrovascolari. Quest'ultima caratteristica deve essere considerata solo parzialmente dipendente dal migliore controllo pressorio ottenuto con la terapia di associazione e, in realtà, legata

anche alle cosiddette “proprietà ancillari” di protezione CV garantite dai componenti l'associazione^{6,10}. È comunque un dato ben documentato che una strategia terapeutica basata sull'impiego quanto più precoce possibile di una terapia di associazione farmacologica antipertensiva è in grado di garantire una protezione CV (espressa come incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari) significativamente superiore a quanto osservato con l'intervento terapeutico fondato sulla monoterapia (Fig. 3)¹¹. Tale conclusione, che è stata di recente supportata dai risultati di uno studio basato sulla valutazione delle prescrizioni mediche effettuate nel campo della terapia antipertensiva nella regione Lombardia e di una ricerca condotta

negli Stati Uniti su oltre 100.000 pazienti ipertesi seguiti per oltre un anno^{11,12}, si applica anche all'intervento terapeutico che prevede l'impiego della terapia di associazione come alternativa “tardiva” alla monoterapia. In altre parole, solo l'approccio terapeutico basato sull'utilizzo di una terapia di associazione farmacologica sin nelle fasi iniziali della malattia è quello in grado di garantire una maggiore protezione CV globale.

Associazioni fisse versus estemporanee

Rispetto alle associazioni estemporanee le associazioni fisse presentano una serie di importanti vantaggi pratici che possono essere così riassunti:

1. maggiore semplicità di impiego;

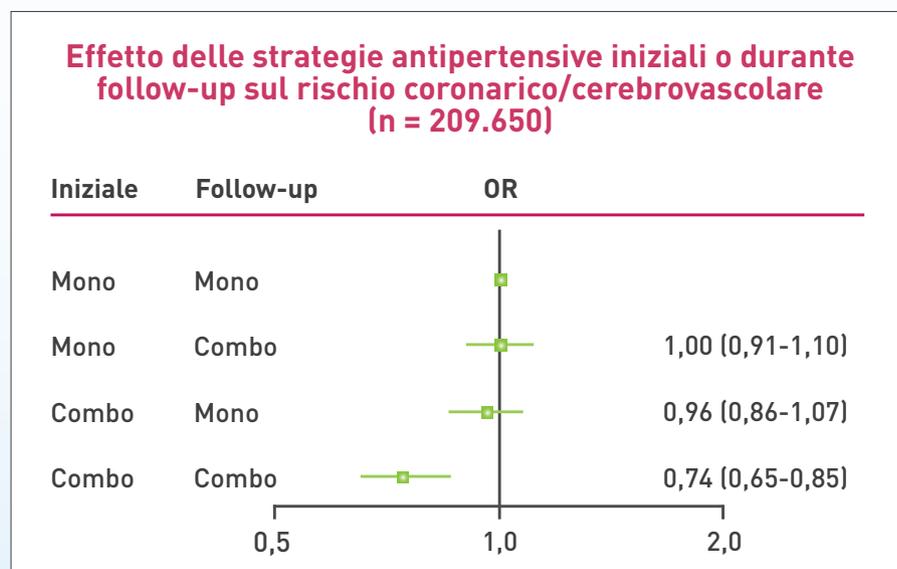


Figura 3

Effetto di diverse strategie terapeutiche iniziali o durante follow-up sul rischio di eventi coronarici o cerebrovascolari. Valutazione effettuata su oltre 200.000 prescrizioni mediche della regione Lombardia. Notare come la strategia terapeutica basata sull'impiego continuo della terapia di associazione sin dall'inizio del trattamento si associ a una riduzione del rischio di eventi del 26% rispetto alla monoterapia. OR: odds ratio (da¹¹, mod).

2. maggiore aderenza al trattamento da parte del paziente;
3. maggiore tollerabilità;
4. maggior flessibilità del trattamento antipertensivo.

Tali proprietà si riassumono sinteticamente in una maggiore compliance del paziente al trattamento antipertensivo, caratteristica quest'ultima di grande importanza pratica tenendo presente che l'aderenza al trattamento condiziona in modo rilevante sia la prognosi sia l'incidenza di eventi ^{13 14}.

Quale terapia di associazione farmacologica antipertensiva impiegare

Sulla base delle caratteristiche elencate in precedenza, le linee guida europee 2013 hanno identificato una serie di associazioni preferenziali di farmaci antipertensivi, tutte caratterizzate dalla capacità di influenzare favorevolmente il profilo prognostico del paziente con ipertensione arteriosa e che per questo motivo debbono essere considerate come preferenziali rispetto ad altre possibili scelte terapeutiche (Fig. 4) ¹. Tra le diverse associazioni preferenziali quelle che prevedono la combinazione di un ACE-inibitore e un Calcio-antagonista svolgono un ruolo prevalente rispetto a combinazioni alternative, spesso equipotenti solo in termini di controllo pressorio. In questo ambito, il caposaldo iniziale delle evidenze cliniche è rappresentato dai risultati dello studio *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes*

Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) ¹⁵, nel quale il trattamento estemporaneo con un ACE-inibitore (Perindopril) e un Calcio-antagonista (Amlodipina) si è rivelato più efficace rispetto a un Beta-bloccante (Atenololo) associato a un Diuretico tiazidico sia nei confronti dell'obiettivo primario dello studio (rappresentato dall'infarto miocardico acuto fatale e non fatale), sia nei confronti degli obiettivi secondari (ictus e mortalità CV e totale) (Fig. 5), per efficacia antipertensiva del tutto sovrapponibile per i due trattamenti. Questo risultato che è alla base dell'indicazione generale delle ultime linee guida europee, supporta la combinazione fondata su un farmaco ad azione sul

sistema renina-angiotensina (in questo caso l'ACE-inibitore) associato a un Calcio-antagonista come una delle scelte prioritarie nel trattamento antipertensivo. Le evidenze dello studio ASCOT favorevoli a tale associazione risultano poi amplificate da due ulteriori osservazioni, rappresentate dal migliore controllo della pressione centrale aortica riscontrato nel sottostudio *ASCOT Conduit Artery Function Evaluation (CAFE)* ¹⁶ e dalla dimostrazione di un soddisfacente controllo dell'equilibrio metabolico, che può avere significativamente contribuito al risultato in termini di prognosi. Quest'ultimo dato è peraltro rinforzato dall'evidenza, che è stata oggetto di una pubblicazione

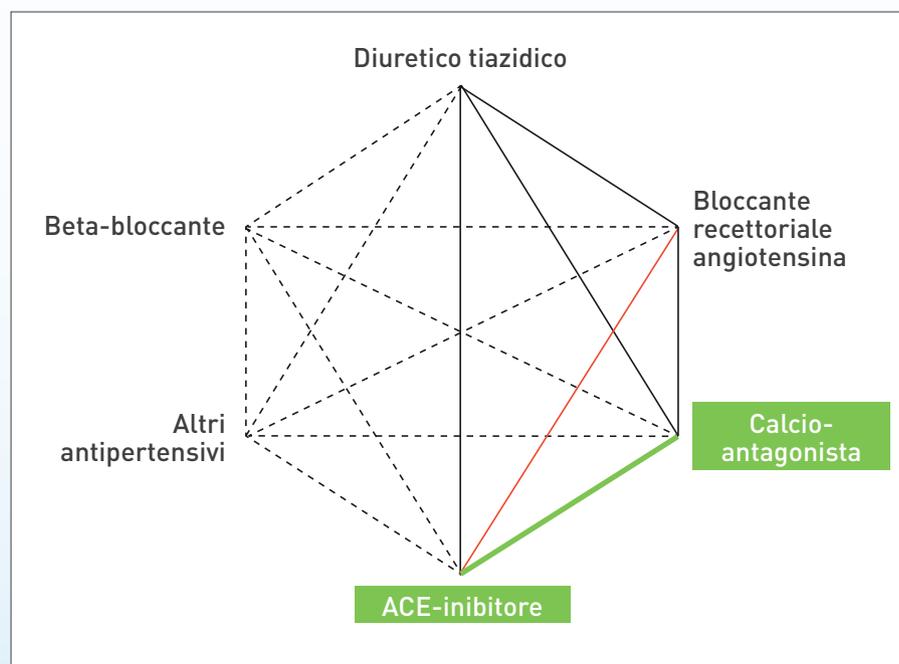


Figura 4

Schema relativo alle possibili associazioni farmacologiche antipertensive. L'associazione identificata in verde deve essere considerata prioritaria. L'associazione identificata in rosso è sconsigliata (nefrotossicità) (da ¹, mod.).

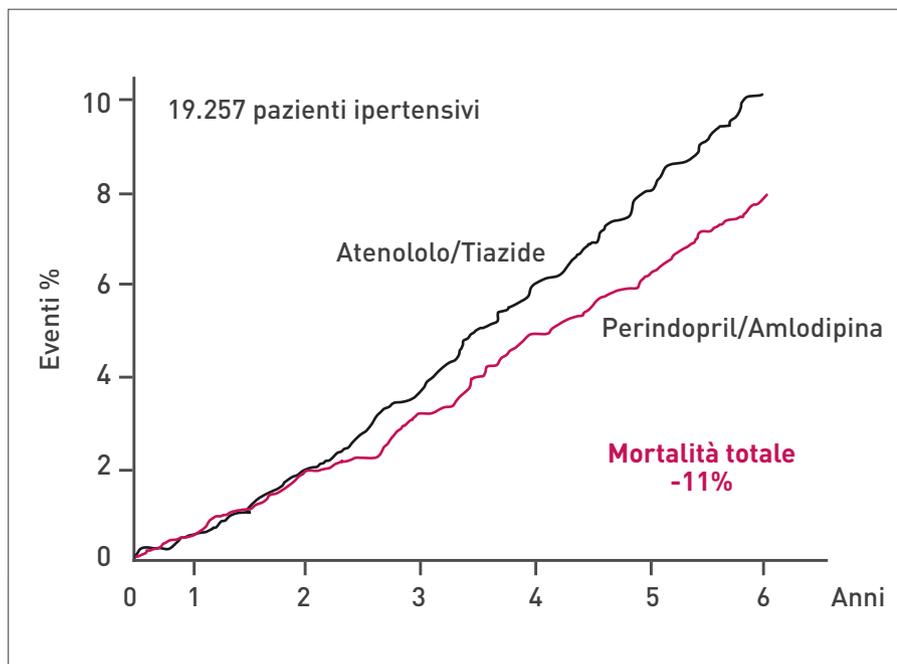


Figura 5
Riduzione della mortalità totale (da ¹⁵).

successiva a quella relativa allo studio principale, che i principali fattori predittivi dello sviluppo di diabete nel follow-up dello studio (oltre 5 anni in media) erano rappresentati dall'intolleranza glucidica osservata al momento della randomizzazione, da un indice di massa corporea superiore a 25 kg/m² ma soprattutto dall'esposizione al trattamento Diuretico/Beta bloccante ¹⁷. È quindi possibile concludere, parafrasando quanto raccomandato dalle linee guida europee ¹, che i criteri di scelta di una terapia di associazione devono includere, oltre all'efficacia antipertensiva, anche le proprietà cardioprotettive ancillari e le caratteristiche antidiabetogene ed eumetaboliche della combinazione.

Un'ulteriore fonte di preziose informazioni riguardanti le caratteristiche "ideali" di una terapia di associazione è il recente studio *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) che ha valutato l'efficacia di due diverse associazioni di farmaci antipertensivi, mettendo a confronto un trattamento a base di ACE-inibitore (Benazepril) e Diuretico (Idroclorotiazide) con uno a base di ACE-inibitore (Benazepril) e Calcio-antagonista (Amlodipina), secondo un disegno sperimentale randomizzato ¹⁸. I risultati dello studio ACCOMPLISH hanno dimostrato una superiorità evidente del trattamento ACE-inibitori/ Calcio-antagonista non tanto in

termini di controllo pressorio (che risultata pressoché sovrapponibile a quello osservato nel gruppo di paziente trattato con ACE-inibitore e Diuretico) quanto in termini di riduzione significativa dell'incidenza delle principali complicanze coronariche e cerebrovascolari. I risultati dello studio ACCOMPLISH sono stati confermati in due importanti sottopopolazioni di pazienti a rischio CV molto elevato, e cioè i pazienti diabetici ¹⁹ e i pazienti con cardiopatia ischemica cronica ²⁰. In tali sottogruppi, l'associazione tra ACE-inibitore e Calcio-antagonista ha permesso di assicurare una maggiore protezione CV in termini di riduzioni di eventi fatali e non fatali.

Molto interessanti risultano infine alcune metanalisi di confronto fra ACE-inibitore e Bloccante del recettore dell'angiotensina, che hanno valutato l'impatto delle due diverse terapie sulla mortalità totale. Una delle più recenti metanalisi ha valutato 20 studi clinici controllati fra il 2000 e il 2011 che sono stati condotti su quasi 159.000 pazienti ipertesi e in pazienti a elevato rischio. I risultati (Fig. 6) mostrano che solo gli ACE-inibitori e non gli AT-1 antagonisti riducono il rischio di mortalità totale: in particolare tre di questi studi sono stati condotti con l'ACE-inibitore Perindopril.

Conclusioni

Le evidenze alla base delle raccomandazioni riportate dal documento delle linee guida euro-

Metanalisi: 158.998 pazienti

Mortalità totale

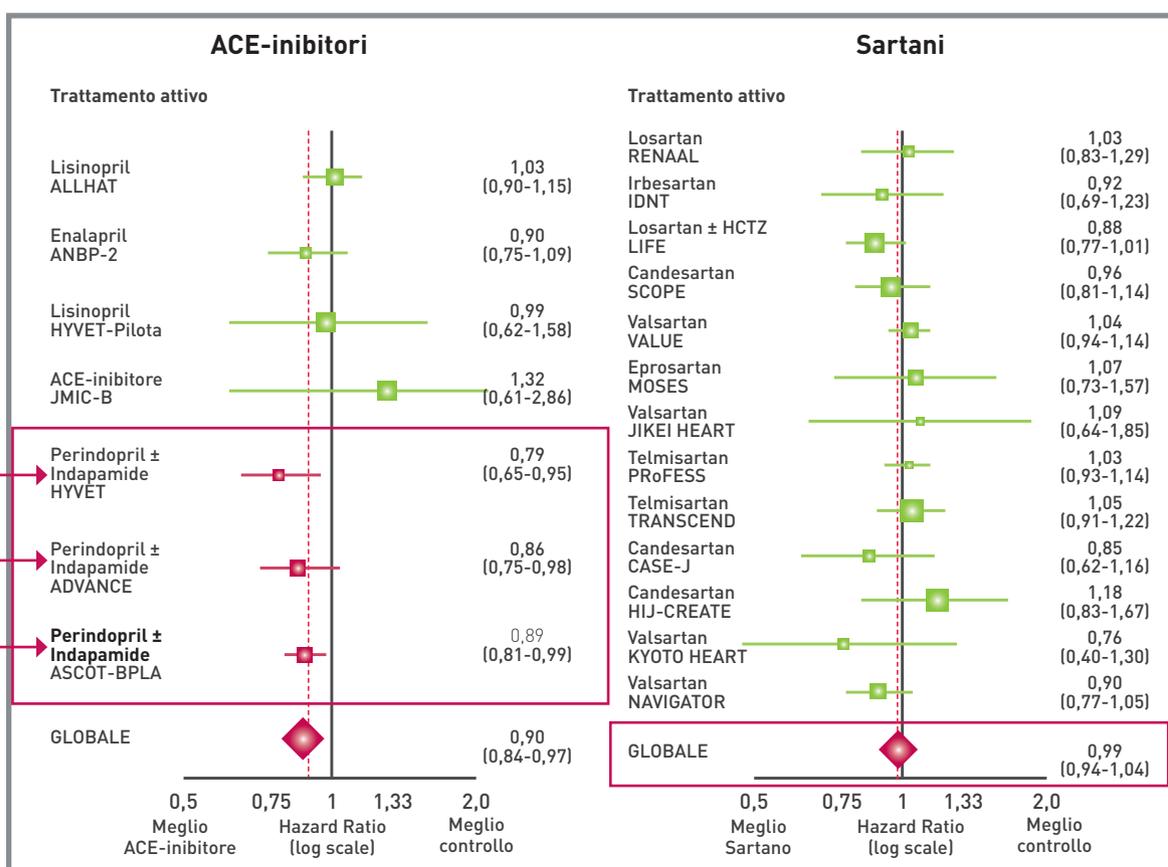


Figura 6

Perindopril/Amlodipina: migliora la prognosi (da ²¹).

pee, discusse in questa review, sottolineano l'importanza nel trattamento dell'ipertensione arteriosa di un intervento terapeutico

basato sulla terapia di associazione farmacologica. Questo intervento, specie se basato sull'impiego di ACE-inibitore e di

Calcio-antagonista può essere in grado di fornire un più efficace controllo pressorio e una maggiore protezione CV globale.

Messaggi chiave

- ↳ L'intervento farmacologico antipertensivo finalizzato al controllo pressorio e alla riduzione del rischio cardiovascolare ha raggiunto solo in una frazione di pazienti l'obiettivo proposto.
- ↳ Le nuove linee guida europee ribadiscono con vigore gli obiettivi terapeutici sovramenzionati.
- ↳ La terapia farmacologica di associazione rappresenta uno dei principali caposaldi nel raggiungimento degli obiettivi sopraindicati, come confermato dalle raccomandazioni contenute nelle più recenti linee guida europee sulla diagnosi e sul trattamento dell'ipertensione arteriosa.
- ↳ L'associazione antipertensiva basata sull'impiego in combinazione fissa di un ACE-inibitore e di un Calcio-antagonista rappresenta la scelta terapeutica in grado di agire più efficacemente sul controllo pressorio e sulla riduzione del rischio cardiovascolare.

Bibliografia

- 1 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
- 2 Volpe M, Ambrosioni E, Borghi C, et al. Strategie per migliorare il controllo della pressione arteriosa in Italia. Ipertensione e prevenzione cardiovascolare 2012;19:187-96.
- 3 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- 4 Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension* 2009;54:3-10.
- 5 Nilsson PM. Impact of vascular aging on cardiovascular disease: the role of telomere biology of vascular aging on cardiovascular disease. *J Hypertens* 2012;30(Suppl):S9-12.
- 6 Mancia G, Grassi G. Management of essential hypertension. *Br Med Bull* 2010;94:189-99.
- 7 Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Blood pressure control and antihypertensive treatment. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:506-11.
- 8 Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009;27:1309-20.
- 9 Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combina-

tion therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.

- 10 Kjeldsen SE, Messerli FH, Chiang CE, et al. Are fixed combinations antihypertensive suitable as first-line therapy? *Curr Med Res Opin* 2012;28:1685-97.

- 11 Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension* 2011;58:566-72.

- 12 Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59:1124-31.

- 13 Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598-605.

- 14 Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610-8.

- 15 Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.

- 16 Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators;

CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.

- 17 Gupta AK, Dahlof B, Dobson J, et al. Determinants of new-onset diabetes among 19257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) and relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* 2008;31:982-8.

- 18 Jamerson K, Weber A, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.

- 19 Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85.

- 20 Bakris G, Briasoulis A, Dahlof B, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2013;112:255-9.

- 21 van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-97.