

Qualcosa di nuovo nella prevenzione dell'ictus?

Roberto Antonicelli, Giuseppe Germanò*

Unità di Terapia Intensiva Cardiologica, Istituto Scientifico INRCA, Ancona, *Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Key words:

ACE-inhibitors;
Angiotensin;
Hypertension; Stroke.

More than 186 000 strokes occur every year in Italy, responsible for 10-12% of total mortality. Despite the reduction in mortality and disability, the incidence of stroke is persistently high and mortality within the first month is about 30%; furthermore, the severe residual disability is about 40% in survivors. Large clinical outcome trials have defined the strict correlation between stroke and systolic and diastolic hypertension, and several meta-analyses and intervention studies showed that reduction of blood pressure, independently of the drug used (diuretics, beta-blockers, calcium antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors), decreases significantly ($\geq 30\%$) stroke mortality and morbidity in hypertensives. Despite numerous and effective antihypertensive drugs, stroke mortality and morbidity in hypertensive subjects remain persistently higher than in normotensive ones. Two recent clinical studies confirmed the great efficacy of angiotensin II antagonists in reducing stroke relative risk in hypertensive patients at elevated cardiovascular risk. The LIFE study demonstrated that an active treatment is superior to another one in reducing the prefixed endpoint. This important result has conferred great expectancy on angiotensin II antagonists and on their possible "class effect". Considering the recent intervention trials and the correct interpretation of the evidence-based medicine, we should not consider all principles as belonging to the same category, equally effective in the prevention of cardiovascular risk. The concept of "class effect" has not a real scientific value and cannot replace the experimental results of clinical studies which represent the only bench test for the efficacy of a drug.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (12): 958-964)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto l'1 agosto 2003;
nuova stesura il 12
novembre 2003; accettato
il 17 novembre 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Roberto Antonicelli

Unità di Terapia Intensiva
Cardiologica
Istituto Scientifico INRCA
Via della Montagnola, 81
60100 Ancona
E-mail: r.antonicelli@
inrca.it

Premessa

L'ictus cerebri è una patologia estremamente diffusa e di grande impatto sulla salute pubblica, rappresentando la terza causa di decessi per anno e la principale causa di grave disabilità.

In Italia, ogni anno, si verificano più di 186 000 nuovi episodi di ischemia cerebrale, responsabili del 10-12% dei decessi totali¹; la prevalenza di tale patologia, pari a circa 870 000 soggetti nel 1999, è destinata ad aumentare (ad incidenza e mortalità costanti) fino a oltre 950 000 soggetti nel 2008.

Anche se si è verificata una riduzione di mortalità e disabilità, attualmente l'incidenza di ictus non è diminuita rispetto al passato e la mortalità entro il primo mese è del 30%, con grave invalidità residua nel 40% dei sopravvissuti.

Nel corso degli anni, importanti studi osservazionali hanno definito la stretta correlazione esistente tra ictus ed ipertensione arteriosa²⁻⁴ e, considerando l'alta prevalenza dell'ipertensione nella popolazione generale tra 65 e 84 anni ($> 60\%$)⁵, e che il ri-

schio di un primo evento ischemico cerebrale aumenta in modo lineare con l'aumentare dei valori pressori (Fig. 1)⁶, risulta chiara l'enorme rilevanza di questo fattore di rischio.

Diversi studi di intervento e metanalisi hanno dimostrato che l'abbassamento dei valori pressori è in grado di ridurre in maniera significativa ($\geq 30\%$) mortalità e morbilità per ictus nei soggetti ipertesi, evidenziando la possibilità di evitare un evento ogni 100 soggetti affetti da ipertensione arteriosa, in tutte le fasce di età ed in entrambi i sessi⁷⁻¹⁰.

Nell'ultimo decennio sono stati fatti grandi progressi nell'ambito della terapia antipertensiva; dalla metà degli anni '90 si sono avute evidenze sull'efficacia di diuretici e betabloccanti, e metanalisi dei più grandi trial di intervento hanno dimostrato, a pochi anni dall'inizio del trattamento, una riduzione del rischio relativo di ictus del 38% associata ad una riduzione dei valori pressori di 10-12 mmHg per la sistolica e 5-6 mmHg per la diastolica¹¹. Studi più recenti hanno dimostrato l'efficacia dei calcioantagonisti verso placebo, con una ridu-

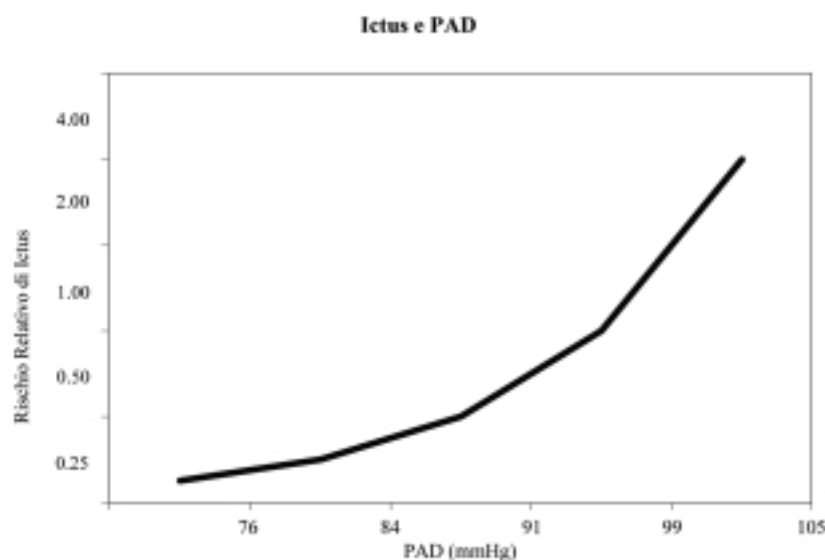


Figura 1. Correlazione tra pressione arteriosa diastolica (PAD) e rischio di ictus cerebrale. Da MacMahon et al.⁶, modificata.

zione del rischio relativo di ictus del 42% in soggetti affetti da ipertensione sisto-diastolica¹¹ e del 30% in soggetti affetti da ipertensione sistolica isolata¹², e, analogamente, studi condotti verso placebo hanno dimostrato l'efficacia degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori)^{13,14}.

È da sottolineare come nessuno studio di confronto abbia dimostrato la superiorità dei farmaci tradizionali sulle altre molecole, o combinazione delle stesse, a parità di calo di pressione indotto in termini di protezione del circolo cerebrale. Una metanalisi¹⁵ mostra un vantaggio per i calcioantagonisti diidropiridinici a fronte di un'aumentata morbilità cardiaca, con risultato finale sugli eventi totali nullo.

Ancora, nel recente studio ALLHAT¹⁶ che ha confrontato diuretici, calcioantagonisti e ACE-inibitori viene rimarcata l'importanza del calo pressorio. Infatti, tra i soggetti di razza nera trattati con lisinopril, in cui vi era una maggiore incidenza di ictus, i valori pressori risultavano maggiori rispetto agli altri gruppi di trattamento. Questo potrebbe appunto rendere ragione della maggiore incidenza di ischemia cerebrale tra questi pazienti.

Tuttavia, nonostante l'ampia gamma ed efficacia dei farmaci disponibili per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, la mortalità e morbilità per ictus dei pazienti ipertesi è persistentemente più elevata rispetto ai controlli normotesi.

Ad oggi, gli sforzi per cercare terapie sempre più efficaci e ben tollerate hanno portato all'utilizzo degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (AIIA). Questa categoria di farmaci, che agiscono bloccando il recettore di tipo I dell'angiotensina II, oltre ad abbassare la pressione arteriosa in modo altrettanto efficace rispetto ai più vecchi antipertensivi¹⁷⁻²⁰, sembrerebbero agire sulla prevenzione del rischio cardiovascolare nei soggetti ipertesi con meccanismi che vanno al di là della semplice riduzione dei valori pressori²¹.

Il ruolo del blocco del recettore AT₁ dell'angiotensina II

Un recente studio, il LIFE²², ha dimostrato la grande efficacia di un AIIA nella riduzione del rischio di ictus in pazienti ipertesi, ad elevato rischio cardiovascolare.

Seppur con differenti risultati, anche lo studio SCOPE²³, recentemente pubblicato, ha seguito la stessa falsariga.

In particolare però, il LIFE, ha dimostrato la capacità del losartan di abbattere ulteriormente la mortalità e morbilità per ictus fatali e non, a parità di riduzione dei valori pressori, rispetto ad un farmaco sicuramente efficace come l'atenololo. Questo dato appare particolarmente importante in quanto, fino ad ora, tutti i principali studi di confronto tra "vecchi" e "nuovi" antipertensivi (STOP-2, CAPPP, NORDIL)²⁴⁻²⁶ non avevano evidenziato una sostanziale differenza nel raggiungimento degli endpoint prestabiliti. In particolare, per l'ictus, al fine di ridurre l'incidenza nei pazienti ipertesi, il dato emergente dal confronto tra calcioantagonisti, diuretici, betabloccanti ed ACE-inibitori era che fosse particolarmente importante l'abbassamento della pressione arteriosa in quanto tale, e non il tipo di farmaco con cui questo venisse ottenuto.

Alla luce di quanto detto appaiono, quindi, molto significativi i risultati dello studio LIFE in cui il trattamento con il losartan riduce di un ulteriore 25% l'incidenza di ictus fatali e non, a parità di livelli pressori raggiunti con l'atenololo (Fig. 2)²². A tale riguardo bisogna dire che alcuni autori, tra cui Messerli²⁷, hanno spiegato i risultati del LIFE con un possibile effetto detrimentalmente dell'atenololo piuttosto che favorevole del losartan; ipotesi questa sostenuta da una metanalisi del 1998²⁸ che dimostrava l'inferiorità dei betabloccanti rispetto ai diuretici nella riduzione del rischio di ictus. Più recen-

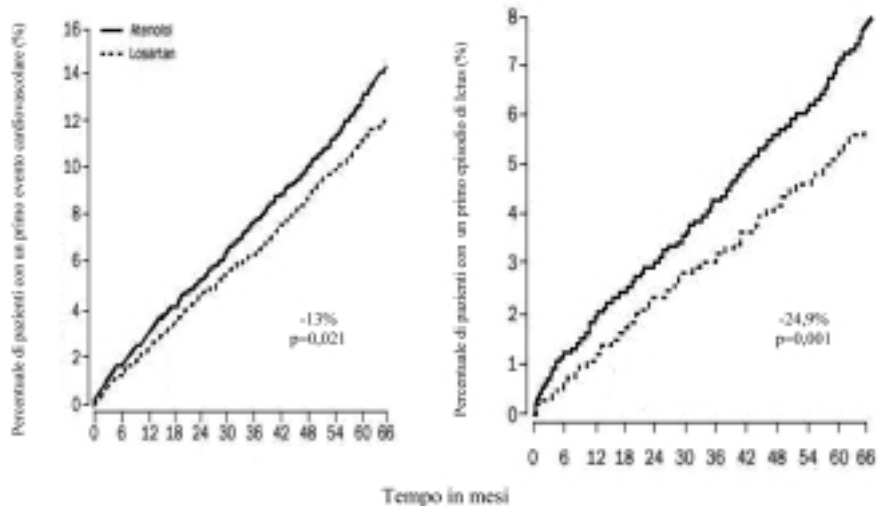


Figura 2. Risultati dello studio LIFE: riduzione del rischio relativo dell'endpoint composito primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico acuto fatale e non, ictus fatale e non) e dell'ictus come endpoint secondario. Da Dahlöf et al.²², modificata.

temente, Wink²⁹ ha dimostrato che i betabloccanti, quando combinati con i diuretici, sono efficaci nel prevenire morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti anziani affetti da ipertensione arteriosa. Ricordiamo, inoltre, come il 77% della popolazione arruolata nel LIFE assunse, in associazione al farmaco attivo, anche il diuretico.

Lo studio SCOPE, condotto con il candesartan, tende a confermare i risultati dello studio LIFE attraverso un'analisi *post-hoc* (Tab. I) sebbene, a differenza del LIFE, si osservi una maggiore riduzione pressoria a favore del gruppo trattato con candesartan. Altro limite dello studio è rappresentato dal fatto che il candesartan, poiché all'inizio il disegno era verso placebo, viene più genericamente confrontato con una terapia antipertensiva "mista" e con un 16% circa di soggetti che hanno mantenuto il trattamento con placebo. Questo naturalmente introduce un "bias" legato ad una possibile sovrastima dell'effetto del candesartan nel braccio attivo, confermato peraltro dal fatto che nel gruppo trattato

con candesartan la pressione risultava maggiormente ridotta alla fine dello studio.

È pertanto ragionevole supporre che anche all'interno dell'intera classe degli AIIA, non tutti abbiano il medesimo effetto di prevenzione dell'ictus, soprattutto in termini quantitativi.

Commento

Prima di valutare se è possibile parlare di "effetto di classe" per gli AIIA, è opportuno porsi il quesito se sussistano basi fisiopatologiche che possano giustificare tali risultati. Anche se esistono ipotesi quale quella recentemente proposta da Gorelick³⁰ di una visione unificatrice della patogenesi della malattia aterosclerotica e cerebrovascolare, è indubbio che terapie che possano agire in modo "eziologico" potrebbero presentare dei vantaggi aggiuntivi rispetto a terapie che agiscono "emodinamicamente" sul solo fattore di rischio ipertensione arteriosa.

È ben noto il ruolo patogenetico del sistema renina-angiotensina nel promuovere il rimodellamento vascolare, lo stress ossidativo e l'infiammazione all'interno di processi aterosclerotici (Fig. 3)^{31,32}.

Risultano chiari quindi i presupposti terapeutici del blocco del sistema renina-angiotensina utilizzando sia gli ACE-inibitori, sia gli AIIA.

Due importanti studi hanno visto l'utilizzo degli ACE-inibitori nella prevenzione dell'ictus, lo studio PROGRESS¹⁴ e lo studio HOPE¹³. Il primo ha dimostrato come la terapia con ACE-inibitori diminuisse in maniera significativa l'incidenza di recidiva di patologie vascolari cerebrali (-28%) (Fig. 4) in pazienti ipertesi e non, anche se l'analisi dei dati dimostra che il solo perindopril non ha un effetto significativo su tale endpoint primario, contrariamente all'associazione pe-

Tabella I. Risultati dello studio SCOPE.

Trattamento	Candesartan vs terapia standard antipertensiva
N. pazienti	4964
Età (anni)	70-89
PA all'ingresso (mmHg)	
Sistolica	160-179
Diastolica	90-99
Endpoint composito primario	IMA non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare (p = 0.19)
Analisi post-hoc n. ictus non fatali	p = 0.04 con una riduzione del rischio relativo del 28%

IMA = infarto miocardico acuto; PA = pressione arteriosa.

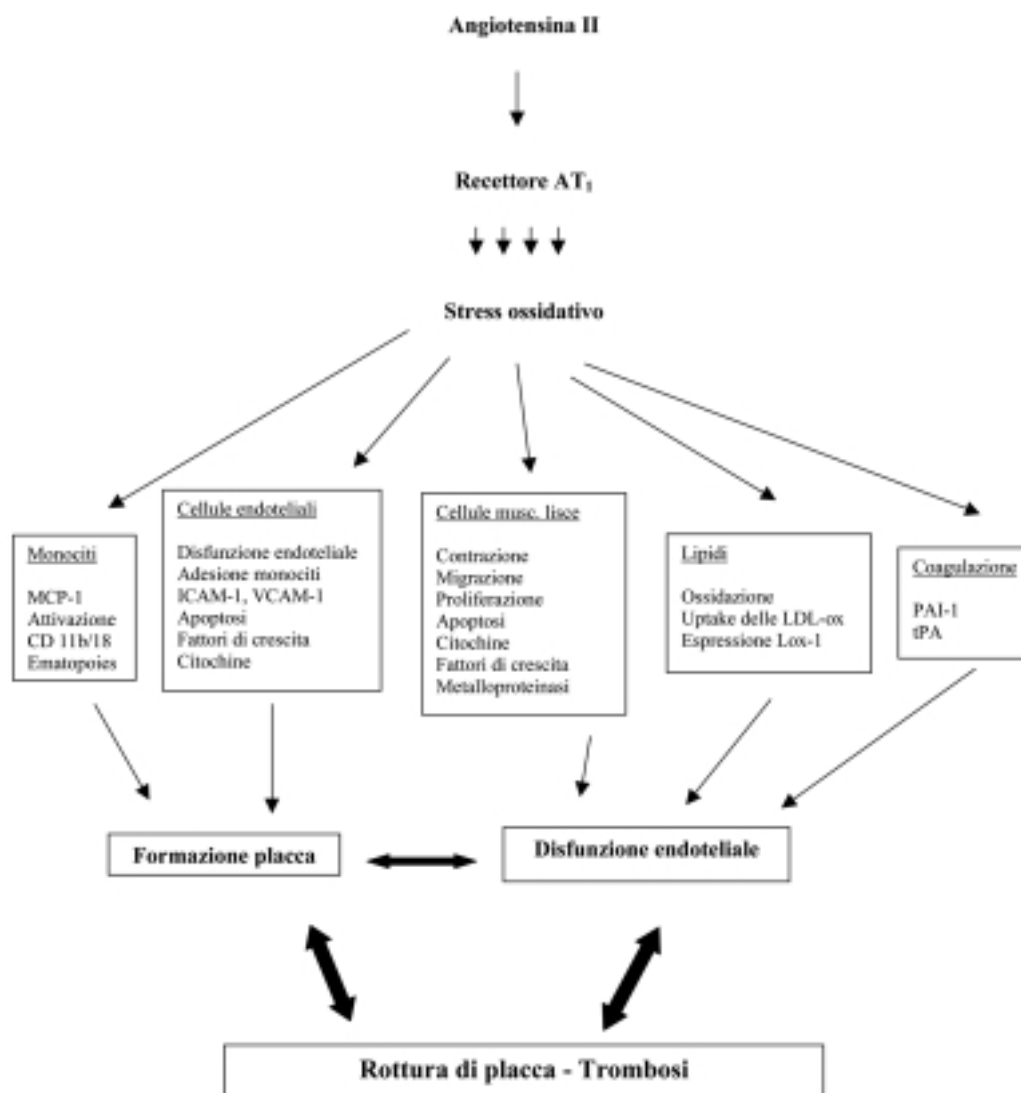


Figura 3. Ipotesi patogenetica che vede l'angiotensina II coinvolta nel processo ateromasico, nella disfunzione endoteliale e nella trombosi. ICAM-1 = molecola di adesione intracellulare-1; LDL = lipoproteine a bassa densità; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1; tPA = attivatore tissutale del plasminogeno; VCAM-1 = molecola di adesione cellulare vascolare. Da Volpe et al.³², modificata.

rindopril-indapamide. Questo conferma l'importanza di un'efficace riduzione della pressione arteriosa, in quanto il gruppo trattato con l'associazione ha ottenuto una riduzione dei valori pressori di più del doppio rispetto al gruppo trattato con il solo perindopril. La chiara evidenza della maggiore riduzione del rischio di ictus con la terapia di associazione con un diuretico conferma i dati epidemiologici di maggior beneficio associato a maggiori riduzioni della pressione arteriosa.

Lo studio HOPE¹³ ha mostrato una riduzione, nel gruppo attivo trattato con ACE-inibitori, del 32% del rischio di ictus rispetto al gruppo di controllo (Tab. II), mentre la tendenza a ridurre il rischio di recidive è risultata statisticamente non significativa³³.

La riduzione pressoria ottenuta è sicuramente minima, anche se permangono dubbi a causa della somministrazione serale del ramipril che ha impedito di accertare i valori notturni indice del reale effetto³⁴. Rima-

ne poi la considerazione che il risultato è stato ottenuto con un elevato dosaggio di ramipril, di solito non utilizzato nella pratica medica, e che il confronto è stato fatto verso terapia non attiva.

Questi dati rafforzano comunque l'evidenza che il blocco del sistema renina-angiotensina può rappresentare una terapia mirata dal punto di vista patogenetico, se gli effetti vanno al di là del semplice abbassamento della pressione arteriosa, interferendo con un sistema ormonale coinvolto direttamente nella patogenesi della vasculopatia cerebrale. Tuttavia, il sistema renina-angiotensina non è completamente bloccato dagli ACE-inibitori ed i livelli circolanti e tissutali di angiotensina II ritornano ai valori pre-trattamento^{35,36} durante terapia cronica con questi farmaci. Questo fenomeno, chiamato "angiotensin II escape", sebbene non determini una riduzione della risposta pressoria agli ACE-inibitori, potrebbe essere responsabile della non completa protezio-

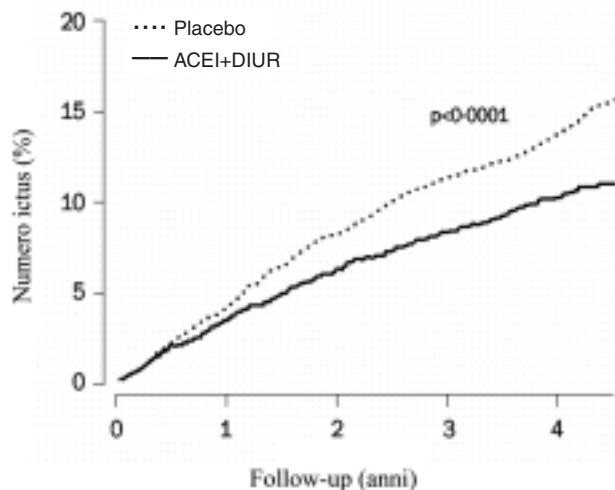


Figura 4. Risultati dello studio PROGRESS. ACEI = ACE-inibitore; DIUR = diuretico. Da PROGRESS Collaborative Group¹⁴, modificata.

ne dei tessuti nei confronti del danno d'organo cui vanno incontro i soggetti ipertesi, a causa dell'incompleto blocco del sistema renina-angiotensina. Questo potrebbe essere il motivo per cui, nonostante una terapia massimale con ACE-inibitori, il grado di riduzione di ipertrofia ventricolare, microalbuminuria, ecc., rimanga parziale lasciando margini di intervento ancora ampi³⁷.

La tabella III^{12,13,16,22-26,38-40} riassume lo stato attuale delle conoscenze relative agli studi effettuati sull'ipertensione, specificando sia se si tratta di confronto verso placebo o verso farmaco attivo sia se ci sia stata superiorità o meno del trattamento oggetto dello studio rispetto a quello di controllo. Come si evince chiaramente dalla tabella III, sino ad oggi il losartan è l'unico antipertensivo che, confrontato con una terapia standard dell'ipertensione, abbia dimostrato dei benefici maggiori a parità di riduzione pressoria.

La particolarità degli AIIA di offrire un blocco selettivo a livello del recettore dell'angiotensina II, che si traduce in un blocco completo delle azioni mediate dal sistema renina-angiotensina attraverso il suo principale effettore, probabilmente li rende ancora più efficienti degli ACE-inibitori stessi nella prevenzione della patologia cerebrovascolare. Quanto dimostrato dal LIFE è, al momento, unico, anche se esiste già una verifica della consistenza del risultato nei sottostudi predefiniti su pazienti diabetici e con ipertensione sistolica isolata^{41,42} e sono in corso altri studi clinici con AIIA che potranno consolidare i risultati del LIFE stesso.

Le caratteristiche peculiari, ad esempio del losartan, non condivise con le molecole appartenenti alla stessa classe (come l'effetto uricosurico^{43,44}, l'effetto antiaterogeno ed antitrombotico^{45,46}, ecc.) potrebbero rendere

Tabella II. Risultati dello studio HOPE sugli endpoint primario e secondari.

Endpoint	Gruppo ramipril (n=4645)	Gruppo placebo (n=4652)	RR (IC 95%)	p
IMA, ictus, mortalità CV	651 (14%)	826 (17.8%)	0.78 (0.70-0.86)	< 0.001
Mortalità per cause CV	282 (6.1%)	377 (8.1%)	0.74 (0.64-0.87)	< 0.001
IMA	459 (9.9%)	570 (12.3%)	0.80 (0.70-0.90)	< 0.001
Ictus	156 (3.4%)	226 (4.9%)	0.68 (0.56-0.84)	< 0.001
Mortalità per cause non CV	200 (4.3%)	192 (4.1%)	1.03 (0.85-1.26)	0.74
Mortalità per tutte le cause	482 (10.4%)	569 (12.2%)	0.84 (0.75-0.95)	0.005

CV = cardiovascolare; IMA = infarto miocardico acuto; RR = rischio relativo.

Tabella III. Confronto fra studi clinici controllati, confronto verso placebo o verso farmaco attivo sia se ci sia stata superiorità o meno del trattamento oggetto dello studio rispetto a quello di controllo.

vs Placebo-superiorità	vs Attivo-paragonabili	vs Attivo-superiorità
SHEP ³⁸ (4736 pazienti anziani ISI; clortalidone) 1991	STOP-2 ²⁴ (6614 pazienti anziani; ACE/CA vs DU/BB) 1999	LIFE ²² (9194 pazienti IVS; losartan vs BB) 2002
STOP ³⁹ (1627 pazienti anziani; BB/ICTZ) 1991	CAPPP ²⁵ (10 985 pazienti età 25-66 anni; captopril vs DU/BB) 1999	
Syst-Eur ¹² (4695 pazienti ISI; nitrendipina) 1997	NORDIL ²⁶ (10 881 pazienti età 50-74 anni; diltiazem vs DU/BB) 2000	
HOPE ¹³ (9297 pazienti ad alto rischio; ramipril) 2000	INSIGHT ⁴⁰ (6321 pazienti ad alto rischio; nifedipina vs DU/BB) 2000	
SCOPE ²³ (4964 pazienti anziani; candesartan) 2003	ALLHAT ¹⁶ (33 357 pazienti età 55 anni; DU vs ACE/CA) 2002	

ACE = ACE-inibitore; BB = betabloccante; CA = calcioantagonisti; DU = diuretico; ICTZ = idroclorotiazide; ISI = ipertensione sistolica isolata; IVS = ipertrofia ventricolare sinistra.

ragione del fatto che, se non altro, non sia consentita un'estrapolazione degli effetti clinici del losartan a qualsiasi altro AIIA.

È possibile pertanto ipotizzare una certa articolazione nell'effetto di ognuno nella prevenzione delle malattie cerebrovascolari.

Tutto questo ci porta a concludere che la classe degli AIIA è senz'altro un ulteriore mezzo a nostra disposizione per il trattamento degli accidenti cerebrovascolari spesso secondari all'ipertensione arteriosa. Tuttavia, alla luce dei risultati dei recenti studi di intervento farmacologico e della corretta interpretazione dei dettami della medicina basata sull'evidenza, non tutti gli appartenenti alla categoria possono essere "aprioristicamente" ritenuti ugualmente efficaci nella prevenzione del rischio cardiovascolare, in quanto non testati scientificamente in studi controllati, ma semplicemente coinvolti dall'efficacia ottenuta da altri AIIA secondo il concetto di "effetto di classe".

Bisogna ricordare, però, che tale concetto, troppo spesso chiamato in causa, non ha valore scientifico, né tanto meno può essere accettato per sostituire i risultati ottenuti sul campo della sperimentazione clinica controllata.

Riassunto

In Italia, ogni anno, si verificano più di 186 000 nuovi episodi di ischemia cerebrale, responsabili del 10-12% dei decessi totali. Nonostante si sia evidenziata una riduzione di mortalità e disabilità, attualmente l'incidenza di ictus non è diminuita rispetto al passato e la mortalità entro il primo mese è del 30%, con grave invalidità residua nel 40% dei sopravvissuti.

Nel corso degli anni, importanti studi osservazionali hanno definito la stretta correlazione esistente tra ictus ed ipertensione arteriosa e diverse metanalisi e studi di intervento hanno dimostrato che l'abbassamento dei valori pressori, a prescindere dal farmaco utilizzato (diuretici, betabloccanti, calcioantagonisti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I), è in grado di ridurre in maniera significativa ($\geq 30\%$) mortalità e morbilità per ictus nei soggetti ipertesi. A tutt'oggi, però, nonostante l'ampia gamma ed efficacia dei farmaci disponibili per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, la mortalità e morbilità per ictus dei pazienti ipertesi è persistentemente più elevata rispetto ai controlli normotesi.

Due recenti studi hanno dimostrato la grande efficacia degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (AIIA) nella riduzione del rischio relativo di ictus in pazienti ipertesi, ad elevato rischio cardiovascolare. Per la prima volta, inoltre, in uno studio di confronto tra farmaci, un trattamento attivo è risultato superiore ad un altro trattamento attivo nella riduzione degli endpoint prefissati a parità di riduzione pressoria. Questo naturalmente ha generato grande entusiasmo intorno

agli AIIA e ad un loro possibile "effetto di classe". Tuttavia, alla luce dei risultati dei recenti trial di intervento farmacologico e della corretta interpretazione dei dettami della medicina basata sull'evidenza, non tutti gli appartenenti alla categoria possono essere "aprioristicamente" ritenuti ugualmente efficaci nella prevenzione del rischio cardiovascolare. Bisogna ricordare, infatti, che il concetto di "effetto di classe", troppo spesso chiamato in causa, non ha un reale valore scientifico e non può e non deve sostituire i risultati ottenuti sul campo della sperimentazione clinica controllata, che rappresenta il solo ed unico banco di prova dell'efficacia di un farmaco.

Parole chiave: ACE-inibitori; Angiotensina; Ictus; Ipertensione arteriosa.

Bibliografia

1. SPREAD Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion 2001. Ictus cerebrale: linee guida italiane (stesura febbraio 2001). Milano: Publ Catel.
2. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1970; 214: 301-10.
3. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-8.
4. Qureshi AI, Suri MF, Mohammad Y, Guterman LR, Hopkins LN. Isolated and borderline isolated systolic hypertension relative to long-term risk and type of stroke. A 20-year follow-up of the National Health and Nutrition Survey. *Stroke* 2002; 33: 2781-8.
5. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 995-1002.
6. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
7. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systemic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
8. Insua JT, Sacks HS, Lau TS, et al. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 355-62.
9. MacMahon S. Blood pressure and the prevention of stroke. *J Hypertens Suppl* 1996; 14: S39-S46.
10. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
11. Neal B, MacMahon S, Chapman N, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
12. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
13. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor,

- ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
14. 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.
 15. Opie LH, Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 315-22.
 16. ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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: 2981-97.
 17. Byyny RL, Merrill DD, Bradstreet TE, Sweet CS. An inpatient trial of the safety and efficacy of losartan compared with placebo and enalapril in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 313-9.
 18. Zanchetti A, Omboni S, for the Italian Candesartan Study Group. Comparison of candesartan versus enalapril in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 129-34.
 19. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 1345-50.
 20. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-5.
 21. Schiffrin EL, for the Canadian Institutes of Health Research Multidisciplinary Research Group on Hypertension. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. *Am J Hypertens* 2002; 15 (Part 2): 115S-122S.
 22. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
 23. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
 24. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al, for the STOP-Hypertension-2 Study Group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
 25. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) Study Group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
 26. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al, for the NORDIL Study Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
 27. Messerli FH. The LIFE study: the straw that should break the camel's back. *Eur Heart J* 2003; 24: 487-9.
 28. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
 29. Wink K. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 221-4.
 30. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002; 33: 862-75.
 31. Rossi GP, Rossi A, Sacchetto A, et al. Hypertensive cerebrovascular disease and the renin-angiotensin system. *Stroke* 1995; 26: 1700-6.
 32. Volpe M, Savoia C, De Paolis P, Ostrowska B, Tarasi D, Rubattu S. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 3): S173-S178.
 33. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 1-5.
 34. Svensson P, deFaire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effect of ramipril on ambulatory and office blood pressure - A HOPE substudy. *Hypertension* 2001; 38: E28-E32.
 35. Ennezat PV, Berlowitz M, Sonnenblick EH, Le Jemtel TH. Therapeutic implications of escape from angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 258-62.
 36. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 966-72.
 37. Shiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 2002; 113: 409-18.
 38. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-5.
 39. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
 40. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. 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: 366-72.
 41. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al, 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.
 42. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. 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: 1491-8.
 43. Sica DA, Schoolwerth AC. Uric acid and losartan. Part 1. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 475-82.
 44. Wurzner G, Gerster JC, Chioloro A, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19: 1855-60.
 45. Krämer C, Sunkomat J, Witte J, et al. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan. Role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res* 2002; 90: 770-6.
 46. Jiménez AM, Montón M, García R, et al. Inhibition of platelet activation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: comparison of losartan, candesartan, and valsartan. *Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 406-12.