

La combinazione amlodipina/valsartan per la gestione ottimale del paziente iperteso non controllato

Amlodipine/valsartan combination to optimize the management of patients with uncontrolled hypertension

Summary

Many studies suggest that a strong relationship exists between hypertension and the risk of major vascular events. Current hypertension management guidelines recommend target blood pressures <140/90 mm Hg in primary prevention of low risk patients and lower values in high risk populations (secondary prevention, diabetes, kidney disease etc). Unfortunately, observational studies and post hoc analysis of intervention megatrials demonstrate that more than 50-60% of treated patients are not adequately controlled in clinical practice. Many factors contribute to poor control of hypertension, including reduced compliance, physician inertia, inadequate drugs choice and lack of simplicity. A practical solution outlined in more updated guidelines to improve the percentage of patients in goal is to use a combination of two or more complementary antihypertensive drugs in a single pill to ameliorate patient's adherence. The use of two well-known blood pressure lowering drugs synergically acting on different pathways, such as amlodipine and valsartan at fixed-dose combination in a single pill, is a real opportunity to achieve the blood pressure goal in higher percentage of treated patients than the single drugs, so preventing both the exceeding vascular events and the economic burden thanks to the reduction of the hypertensive residual risk.


Grassi G. Amlodipine/valsartan combination to optimize the management of patients with uncontrolled hypertension. *Trends Med* 2011; 11(2):59-67.

©2011 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:
**hypertension
 risk
 cardiovascular
 amlodipine
 valsartan
 combination
 fixed-dose**

Numerosi studi osservazionali su coorti di grandi dimensioni hanno dimostrato che i valori pressori correlano in modo diretto e forte con il tasso di eventi cardiovascolari, con una modesta attenuazione all'aumentare dell'età: per esempio, in un'analisi comparativa su circa un milione di pazienti che ha correlato gli eventi cardio-circolatori ai valori pressori dopo stratificazione per fascia di età, si è osservato che per ogni riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) di 5 mm Hg il rischio relativo di ictus si riduceva del 15.5% nella fascia 50-59 anni e di 8.2% nella fascia 80-89 anni, e ciò entro un ampio range di valori di pressione arteriosa (PA)¹. In un'analisi più recente condotta su 31

studi di intervento per complessivi 190.606 pazienti inclusi e trattati con differenti regimi antipertensivi, non solo questa relazione è stata confermata, ma è stato possibile rilevare che la riduzione del rischio era poco o per nulla dipendente dal tipo di antipertensivo utilizzato e poco dipendente dalla fascia di età dei trattati: per ogni 5 mmHg di riduzione della PAS il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori si riduceva dell'11.9% nei soggetti <65 anni e del 9.1% in quelli ≥65 anni, un valore assai simile a quello degli studi di popolazione prima riportati, *suggerendo che l'efficacia del trattamento antipertensivo non conosce limiti di età e che la riduzione dei valori pressori ottenuta con i farmaci conferisce approssimati-*

 **Guido Grassi**
 Clinica Medica
 Ospedale San Gerardo
 Via Pergolesi 33
 20052 Monza (MB)

vamente una protezione analoga a quella che si osserva nei soggetti con valori pressori fisiologicamente bassi². Specifici studi di intervento hanno inoltre dimostrato che la relazione esistente fra valori pressori ed eventi cardiocircolatori non è la medesima per tutti i tipi di eventi e che alcuni, per esempio l'ictus, sono maggiormente ridotti rispetto ad altri, per esempio l'infarto acuto del miocardio (IMA). In generale si può affermare che la relazione fra incremento della pressione ed incremento degli eventi è di tipo lineare, con una pendenza della curva maggiore per la PAS rispetto alla PAD (figura 1).

In termini numerici la differen-

za di mortalità per eventi cardiocircolatori fra i pazienti con valori pressori <140 e quelli con valori compresi fra 140-160 mmHg, a parità di altri fattori di rischio, ammonta a circa 1,5 casi/1.000 pazienti/anno. Questo numero, apparentemente esiguo, se proiettato su una coorte di 1000.000 di pazienti a 10 anni determina una mortalità eccedente di 15.000 unità che poteva essere prevenuta semplicemente mantenendo i pazienti nel target pressorio previsto dal loro specifico profilo di rischio. Infine, ma non ultimo, a questi numeri vanno aggiunti gli eventi non fatali, ovviamente assai più numerosi (e costosi) per il SSN.

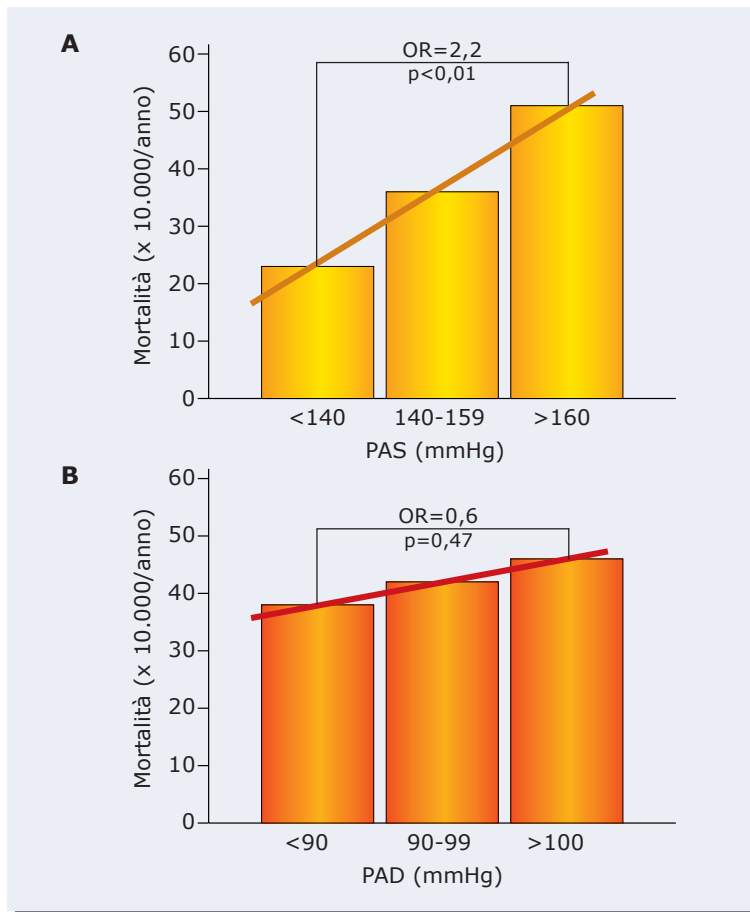
Il gap fra linee guida e pratica clinica

A partire dalla fine degli anni 80, con la disponibilità dei primi dati provenienti da importanti trial di intervento, ed a seguire con i megatrial che hanno caratterizzato gli anni '90, sono apparsi sempre più evidenti due aspetti: 1) i valori pressori ottimali non sono gli stessi per tutti i pazienti ipertesi; 2) il raggiungimento del valore ottimale è difficilmente perseguibile nella pratica clinica per varie ragioni, alcune delle quali attribuibili al paziente, altre alla terapia in se, altre ancora al clinico.

Il primo aspetto è ben documentato sia dalle linee guida generali sia da quelle relative a particolari popolazioni (diabetici, nefropatici, etc). In questi documenti viene fissato un valore pressorio <140/90 mm Hg se non sono presenti comorbidità, valori <130/85 nel caso di pazienti diabetici o addirittura <125/75 nel caso di pazienti con precedente evento vascolare maggiore o in dialisi⁴⁻⁷. Ne consegue che sia il paziente in prevenzione primaria "abbandonato" a livelli pressori >140/90 mm Hg, sia quelli ad alto rischio "lasciati fuori dal rispettivo target", sono esposti ad un rischio eccedente di eventi cardiovascolari cui non sarebbero esposti se i loro livelli pressori fossero portati nel range ottimale.

In sintesi, il mancato raggiungimento del target pressorio non permette al paziente di beneficiare appieno di trattamenti efficaci e disponibili: per questa ragione diventa sempre più urgente superare le barriere che si frappongono a tale obiettivo e portare il maggior numero di ipertesi entro i valori pressori ottimali.

Figura 1. Eventi cardiovascolari fatali (tutti) aggiustati per età in relazione alle variazioni della pressione sistolica (pannello A) e diastolica (pannello B) (Dato da Bentos A et al 2002³).

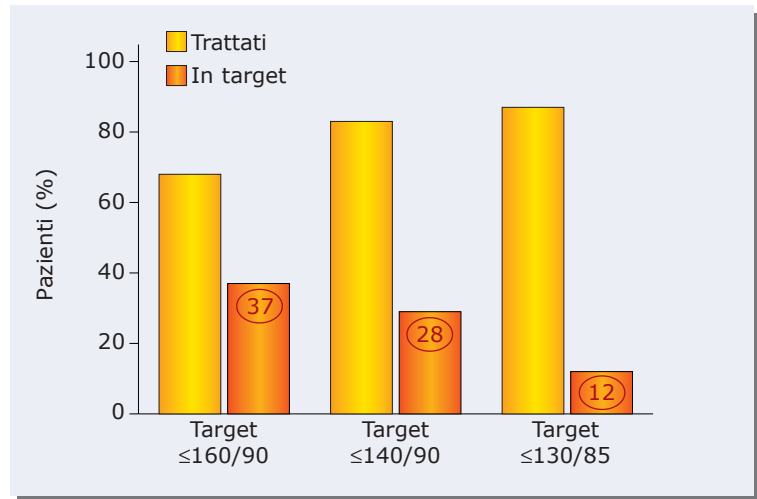


Barriere al raggiungimento del target

Purtroppo, a fronte delle indicazioni delle linee guida, i dati di sorveglianza condotti su ampie coorti di ipertesi rivelano una situazione assai diversa da quella auspicata, che può essere così riassunta: quote anche importanti di ipertesi non sono sottoposte ad alcun trattamento, fra quelli trattati solo precentuali modeste raggiungono l'obiettivo fissato dalle linee guida, e ove siano presenti comorbilità ed il target previsto è minore, la percentuale di pazienti in goal diventa ancora più esigua (figura 2).

Questo dato è tanto più impressionante se si considera che il mancato raggiungimento del target previsto si verifica più o meno con la stessa ampiezza non solo in medicina generale, ma anche in contesti specialistici e varia poco da Paese a Paese, come dimostrato dalla recente analisi comparativa condotta su 44 studi per complessivi 77.649 diabetici ipertesi in USA, Europa e Canada. Vari aspetti sono degni di nota in questa analisi comparativa: in primo luogo i trial che avevano fissato come ottimali valori $\leq 160/90$ sono tutti successivi al 1998, quando già le linee guida indicavano per questa categoria di pazienti valori pressori ben più bassi; in secondo luogo, la percentuale di pazienti in goal si riduce drammaticamente (12%) quando l'obiettivo pressorio è quello fissato dalle linee guida; infine, ancora più preoccupante, è la bassa percentuale (37%) di pazienti con "ipertensione controllata" anche quando il valore soglia era stato fissato era ben al di sopra dei limiti consentiti in assenza di fattori di rischio ($\leq 160/90$ mm Hg)⁸.

Figura 2. Percentuale di pazienti trattati e percentuale di pazienti in target rispetto all'obiettivo pressorio fissato (diabetici ipertesi): solo il 12% raggiungeva il target fissato dalle linee guida più recenti. (Dati da McLean DL et al 2006⁸).



Risultati simili sono stati registrati anche da Volpe et al in Italia⁹. I risultati di questa survey sull'intero territorio nazionale sono impressionanti: risultano privi di un adeguato controllo pressorio non solo i pazienti ad alto rischio di eventi e con target stringenti, ma anche quelli a basso rischio e con valori desiderabili facilmente perseguibili, sicché solo l'8.3% dei pazienti presenta valori pressori $< 140/85$ mmHg⁹. I pazienti gestiti dal medico di famiglia sembrano essere quelli che più facilmente deragliano dai limiti ottimali, presentando valori pressori medi intorno a 150/91 mmHg; ma neppure i pazienti afferenti ai centri dell'ipertensione, generalmente ad alto rischio, presentano valori ottimali ($\sim 147/90$ mmHg).

Le cause di tassi così elevati di pazienti non controllati sono numerose, e vanno dalla scelta di farmaci inappropriati ad un monitoraggio sub-ottimale del paziente ma, prevalenti su tutte, sono la mancata compliance a lungo termine e la difficoltà degli schemi te-

rapeutici, intesa come elevato numero di compresse o di somministrazioni nell'arco della giornata.

La combinazione a dose fissa ARB/CCB

L'esperienza dei grandi trial e la pratica clinica suggeriscono che l'inizio del trattamento antipertensivo con un solo farmaco è risolutivo solo in una quota modesta di pazienti, quelli con uno scarto pressorio ridotto rispetto al valore ottimale, e comunque senza altri fattori di rischio cardiovascolare. Per questa ragione le linee guida più recenti suggeriscono di iniziare con la terapia combinata quando il delta pressorio sia > 20 mmHg per la PAS e/o > 10 mmHg per la PAD^{5,10}. Inoltre, questo atteggiamento terapeutico è incentivato anche nei pazienti con rischio cardiovascolare elevato, in contrapposizione all'altra possibile opzione consistente nella progressiva titolazione della molecola fino a raggiungere il dosaggio massimo tollerato. Il razionale della

terapia combinata sin dall'inizio del trattamento è triplice: *raggiungere più rapidamente i valori desiderati in un maggior numero di pazienti e ridurre l'incidenza di sospensioni a causa della comparsa di eventi avversi dose-dipendenti*^{11,12}.

Fra le possibili combinazioni di molecole antipertensive, quella costituita da un bloccante dei recettori per l'angiotensina II (ARB) ed un bloccante dei canali del calcio (CCB) di tipo diidropiridinico appare allettante per varie ragioni, in particolare per la *complementarietà/sinergia del meccanismo d'azione, risultante sia in una maggiore efficacia sia in un bilanciamento reciproco degli eventi avversi (counterbalancing)*^{13,14}.

L'associazione amlodipina/valsartan

In questo contesto, la combinazione valsartan/amlodipina conta su due principi attivi a lungo collaudati e che hanno dimostrato singolarmente una grande efficacia sui valori pressori e la capacità di ridurre gli eventi cardio- e cerebrovascolari in misura significativa¹⁵⁻¹⁷. Nell'associazione di queste due molecole la complementarietà si esprime al massimo grado.

Razionale fisiopatologico

La "fortunata combinazione" di questi due farmaci poggia sia sulla *sinergia* sia sulla *reciprocità* dei rispettivi meccanismi d'azione. L'esito finale si concretizza da un lato su una più ampia riduzione pressoria (**sinergia**) dall'altro su una sensibile riduzione degli effetti collaterali (**reciprocità**) rispetto alle singole molecole (figura 3). Infatti, l'angiotensina II esercita il suo effetto vasocostrittivo attraverso due meccanismi: richiamando ioni Ca^{++} nel citoplasma delle cellule della muscolatura liscia vasale (VSMC), dopo averne

mobilizzato i depositi intracellulari e stimolando, via aldosterone, il tono simpatico. L'inibizione del recettore AT1 riduce il rilascio di Ca^{++} dai depositi cellulari ma, se i canali del calcio non sono inibiti, una quota di Ca^{++} continuerà ad entrare nella cellula determinandone comunque la contrazione, anche se più modesta.

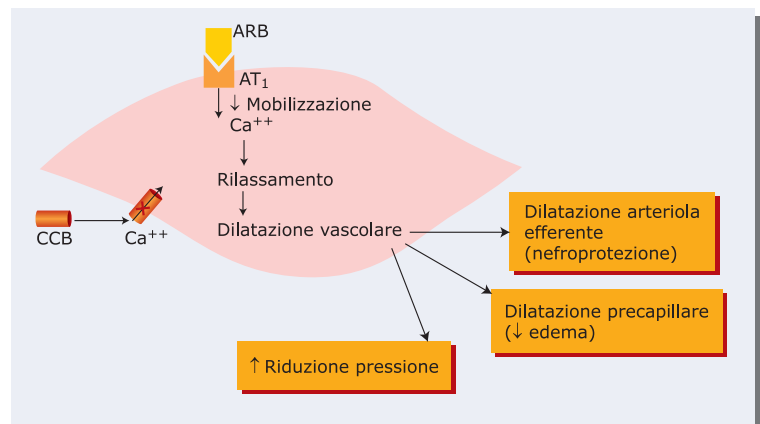
Il blocco contemporaneo dei canali del calcio da parte del CCB rende nullo qualunque effetto costrittorio residuo o proveniente dall'attivazione riflessa del RAAS. Questo effetto tipicamente sinergico è comprovato da una riduzione dei valori pressori assai maggiore di quella che si osserva raddoppiando le dosi dell'ARB o del CCB. La bontà di questa associazione si dimostra però anche su altri meccanismi molecolari, in particolare quello responsabile dell'effetto edemigeno tipico dei CCB: la dilatazione venulare conseguente all'inibizione del recettore AT1, aumentando la resistenza precapillare controbilancia l'edema tibiale tipico dei CCB. Conseguentemente, il blocco congiunto del recettore AT1 e dei canali del Ca^{++} vol-

taggio dipendenti somma ad un'aumentata potenza farmacologica la selettiva inibizione di alcuni di quei meccanismi responsabili degli eventi avversi tipici dei calcioantagonisti.

Efficacia clinica

L'efficacia antipertensiva delle singole molecole, e di varie combinazioni, è stata valutata accuratamente in grandi trial di intervento¹⁸⁻²². Per esempio, in alcuni di questi trial pazienti trattati con losartan che non avevano raggiunto il goal prefissato avevano ricevuto un secondo e se necessario un terzo antipertensivo, fino al raggiungimento dell'obiettivo: è tipico il caso dello studio RENAAL, nel quale il secondo antipertensivo era spesso l'amlodipina²³. I benefici della combinazione di queste due classi erano quindi noti. A partire dal 2007 sono stati compiuti studi specifici volti a misurare l'ampiezza dell'effetto antipertensivo combinando a vari dosaggi due molecole ampiamente efficaci, valsartan ed amlodipina, dimostrando chiaramente *un effetto sinergico e complementare*. Nello studio registrativo di Philipp *et al*, 1.911 pazienti

Figura 3. Effetti dell'inibizione contemporanea dei canali del Ca^{++} e del recettore AT1 sulle VSMC.



sono stati randomizzati a ricevere valsartan (40→320 mg/die), amlodipina (2.5 e 5 mg/die) o le varie combinazioni delle due molecole²⁴. I risultati di questo trial sono interessanti perché provano da un lato sinergia delle due molecole, e dall'altro la scarsa utilità nell'incrementare la dose di ciascuna delle singole molecole quando si opti per la monoterapia (figura 4).

Se si osserva il pannello A relativo alle variazioni della PAS si nota come il raddoppio del dosaggio di valsartan da 80 a 160 mg/die determini una riduzione di soli 2.2 mmHg, pari al 17%, e che l'ulteriore raddoppio a 320 mg/die comporta una riduzione addizionale irrilevante (0.6 mmHg, pari a meno del 4%). Ciò significa che la titolazione da 80 mg/die al dosaggio massimo consentito (320 mg/die) comporta una riduzione complessiva di 2.8 mmHg. Viceversa, l'aggiunta di amlodipina alla dose di 5 mg/die a ciascuno dei tre dosaggi di VAL testati, comporta riduzioni incrementali della PAS enormemente maggiori, rispettivamente di 7.9 mmHg (+61.2%), 4.4 mmHg (+29.1%) e 7 mmHg (+44.5%). In sintesi, con la titolazione di valsartan fino al dosaggio massimo si guadagnano solo 2.8 mmHg, mentre con l'aggiunta di 5 mg di amlodipina alla dose massima di valsartan si ha un guadagno di 15.5 mmHg, ovvero un incremento rispetto alla strategia di titolazione di oltre 5.5 volte.

Pazienti con ipertensione non controllata con altri farmaci

L'associazione a dose fissa VAL/AML ha dimostrato di recuperare alla risposta percentuali rilevanti di pazienti non adeguatamente controllati con

varie monoterapie. Nello studio EX-FAST, circa il 75% dei pazienti che non erano in goal terapeutico con la monoterapia con β -bloccanti, ACE-I, ARB (incluso valsartan), CCB (inclusa amlodipina) o diuretico, hanno risposto ampiamente allo switch con AML/VAL già all'ottava settimana, con riduzioni medie della PAS di 17.6 mmHg per la combinazione a dosaggio più basso (VAL 160 mg/AML 5 mg) e di 21 mmHg per la combinazione a dosaggio maggiore (VAL 160 mg/AML 10 mg)²⁵. Complessivamente, i pazienti *non responder* sono stati portati a valori medi di 131.9 con la pri-

ma combinazione ed a 129.9 con la seconda, partendo in entrambi i casi da valori intorno a 150 mmHg (figura 5). È interessante notare che con entrambe le formulazioni i pazienti che hanno beneficiato della riduzione maggiore erano quelli precedentemente trattati con b-bloccanti, farmaci notoriamente assai efficaci.

Profilo di sicurezza e tollerabilità

Le due molecole singole sono state impiegate per anni e sono ben note per la loro neutralità metabolica, sicché sono state utilizzate come antipertensivi di

Figura 4. Efficacia antipertensiva di valsartan (VAL) a dosi incrementali da 80 a 320 mg/die o in associazione ad amlodipina (AML) da 5 a 10 mg/die sui valori sistolici (pannello A) e diastolici (pannello B). (Dati da Philipp T et al. 2007²⁴).

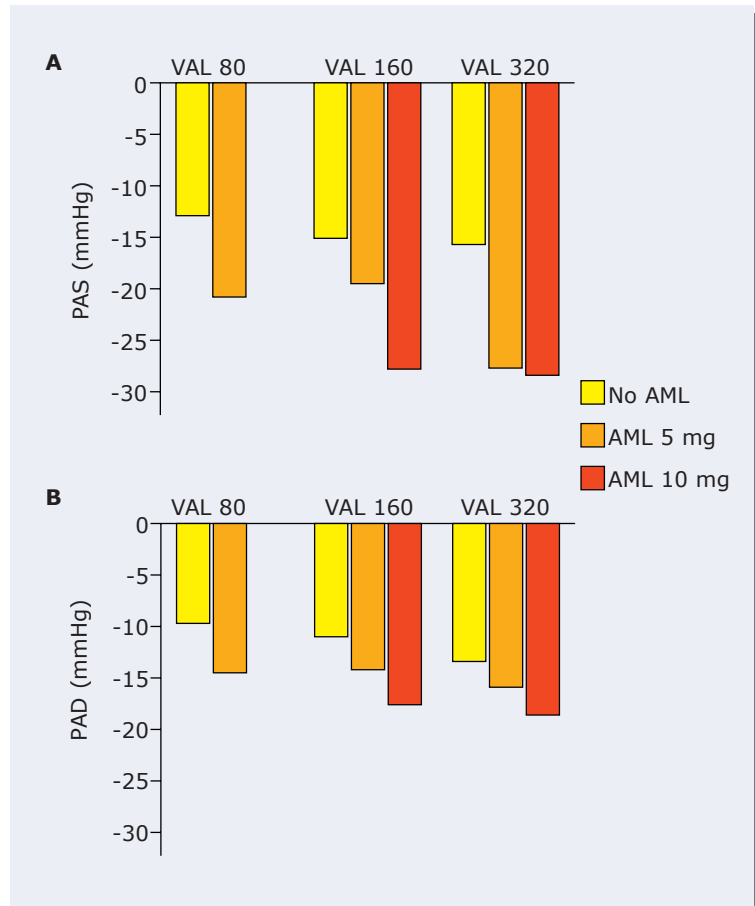
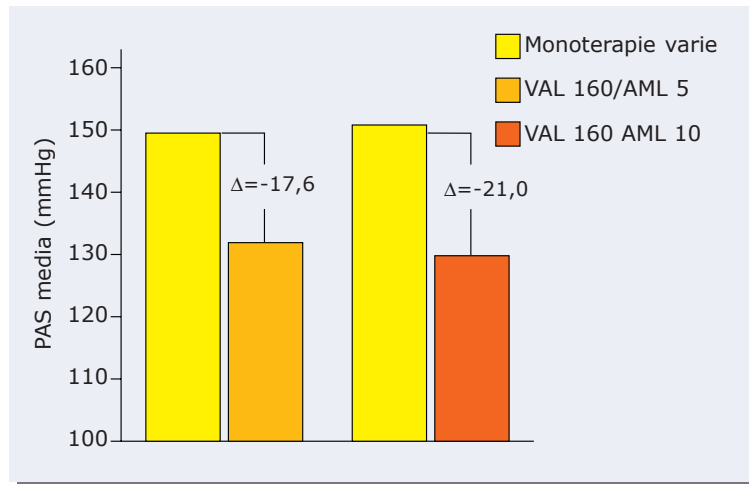


Figura 5. Effetti dello switch da altri ipertensivi in monoterapia alla combinazione valsartan 160 mg/amlodipina 5 mg. I dati si riferiscono al rilevamento ad 8 settimane dell'intero campione, indipendentemente dal farmaco precedentemente utilizzato. (Dati da Allemann Y 2008²⁵).



prima linea nei “pazienti a rischio metabolico” (diabete, dislipidemia, etc)²⁶⁻²⁸. Conseguentemente, in queste categorie di pazienti l’aggiunta dell’una all’altra molecola appare la scelta più razionale se la prima non abbia ridotto i valori pressori ai livelli desiderabili, una scelta certamente più appropriata che non aggiungere il β-bloccante o il diuretico, come chiaramente sostenuto dalle recenti linee guida circa le terapie di combinazione²⁹.

Gli eventi avversi più frequentemente registrati per i CCB, in-

clusa l’amlodipina, sono correlati alla vasodilatazione arteriolare con aumento della pressione capillare, senza modificazione del tono venoso (edema tibiale), mentre quelli più frequentemente associati agli ARB sono la cefalea e la nasofaringite. La combinazione dei due farmaci ha sensibilmente ridotto la frequenza degli eventi avversi associati all’amlodipina, come chiaramente dimostrato dai risultati dello studio registrativo di Philipp prima citato²⁴. In particolare, nei pazienti in trattamento con sola amlodipina,

l’edema perimalleolare era presente nell’8.7% dei casi e la cefalea nel 7.6%. Nei pazienti in terapia combinata AML/VAL questi due effetti si sono sensibilmente ridotti grazie ai meccanismi di controbilanciamento di valsartan (tabella 1).

In studi *ad hoc* è stata anche valutata, non solo l’incidenza dell’edema nei pazienti in monoterapia con amlodipina rispetto a quelli in trattamento con terapia combinata, ma anche la gravità dell’edema con opportune misurazioni del volume cavigliapiede³⁰. In questi studi si è visto che l’evento si presenta con minore frequenza nei pazienti trattati con la combinazione AML/VAL grazie al positivo effetto esercitato dal blocco del RAAS, e che anche quando esso è presente, l’ampiezza è sensibilmente minore. La combinazione AML/VAL è risultata superiore a quella amlodipina/olmesartan (AML/OLM) (figura 6).

In quali pazienti la combinazione VAL/AML a dose fissa?

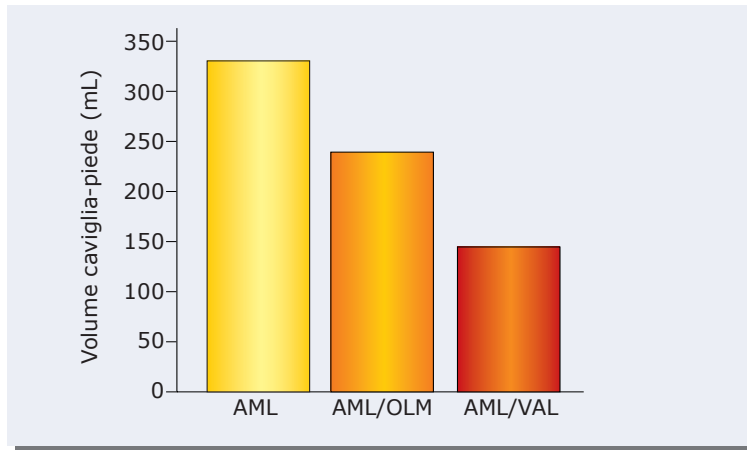
I pazienti eleggibili al trattamento con questa associazione appartengono a quattro categorie: 1) soggetti con valori pressori sensibilmente al di sopra (>20/10 mm Hg) del loro target mai

Tabella 1. Incidenza (%) di eventi avversi nei pazienti in trattamento con placebo (PLA) amlodipina (AML), valsartan (VAL) o la combinazione amlodipina/valsartan (AML/VAL) ai vari dosaggi testati nel trial. (Dati da Philipp T et al. 2007²⁴).

Evento	PLA (%)	VAL (%)	AML (%)	AML/VAL (%)
Edema malleolare	3.0	2.1	8.7	5.4*
Cefalea	5.9	4.8	7.6	4.3
Nasofaringite	1.8	4.0	3.5	4.3
Vertigine	0.9	2.4	1.5	2.1
Tosse	0.0	1.3	0.4	1.6**

*P<0.05 vs monoterapia con amlodipina; **P<0.05 vs placebo

Figura 6. Misura del volume caviglia-piede (mL) per valutare l'edema malleolare in pazienti trattati con AML (10 mg/die), AML/OLM (10+20 mg/die) o AML/VAL (10+160 mg/die) per 8 settimane. (Dati da Fogari R *et al* 2010³⁰).



trattati in precedenza con altri farmaci (prima linea); 2) quelli trattati con altri antipertensivi, inclusi amlodipina o valsartan in monoterapia e non in target; 3) pazienti con diagnosi ipertensione resistente (diabete, obesità, etc).

Pazienti naive

Le linee guida JCN7 raccomandano di “iniziare il trattamento antipertensivo con due farmaci, o con prescrizione separata o a dose fissa in unica compressa, quando la PAS e/o la PAD siano rispettivamente 20 e 10 mm Hg sopra il goal⁸. Indicazioni analoghe sono fornite dalle linee guida ESC/ESH^{5,10}. Rientrano in questa categoria sia i pazienti con ipertensione di grado II e III, sia molti dei pazienti con ipertensione di grado I (140-159/90-99) ma con tre o più fattori di rischio, oltre ai diabetici e una buona parte degli obesi.

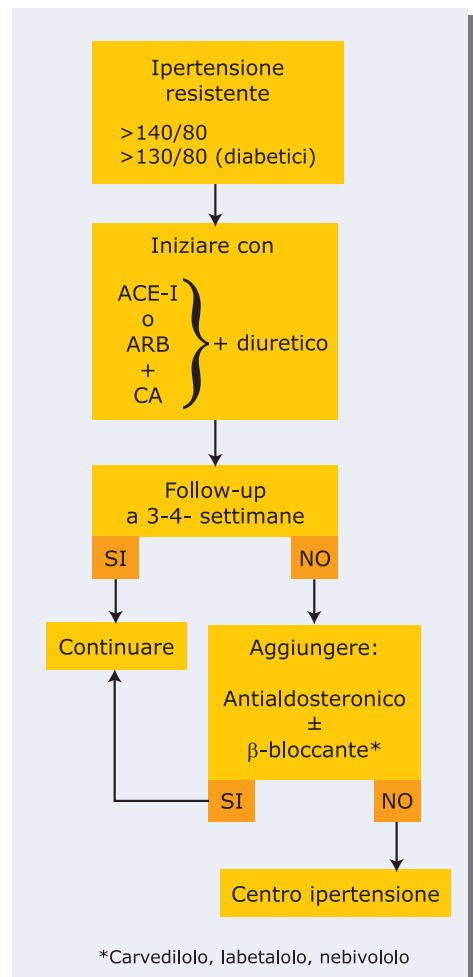
Pazienti con ipertensione non controllata

Varie stime suggeriscono l'esistenza in Italia di circa 12-14 milioni di ipertesi, pari al 35-

40% della popolazione adulta, un dato apparentemente elevato ma in linea con quello di altri Paesi con percentuali di anziani molto elevate³¹. Una parte di questi soggetti è inconsapevole della malattia; fra quelli consapevoli solo un terzo è trattato, e di questi solo il 30% circa raggiunge valori <140/90³¹. Assumendo il dato di prevalenza approssimato per difetto, su 12 milioni di ipertesi vi sono circa 4.800.000 pazienti trattati, di questi solo il 30% (1.400.000) sono il goal terapeutico: **vi sono quindi circa 3.4 milioni di ipertesi non allineati ai valori ottimali fissati dalle linee guida.** Una quota di questi pazienti, prevalentemente quelli con ridotta compliance o che non rispondano adeguatamente al trattamento

in essere (~50%), è certamente candidata al trattamento con una terapia combinata a dose fissa. In questi pazienti la combinazione AML/VAL risulta particolarmente vantaggiosa, con recupero al target ottimale di almeno il 15-20% dei pazienti, secondo quanto osservato dai trial di switch dalla terapia usuale (con le stesse molecole singole o con altri antipertensivi) a quella combinata^{32,33}. In aggiunta ad un terzo antipertensivo questa associazione può essere impiegata nei pazienti con ipertensione resistente, secondo quanto indicato dalle linee gui-

Figura 7. L'associazione calcioantagonista più inibitore RAAS più diuretico nel paziente con ipertensione resistente. (Adattata da Sarafidis PA *et al* 2008³⁴).



da per queste forme di ipertensione (figura 7).

Conclusioni

La necessità di portare il maggior numero possibile di pazienti ipertesi entro i valori pressori ottimali previsti dal loro profilo di rischio non è ulteriormente procrastinabile. Tutti i grandi trial di intervento hanno inequivocabilmente dimostrato che il mancato raggiungimento del target si associa ad un eccesso di mortalità che può e deve essere evitato con un'appropriata selezione della/delle molecole ed una oculata combinazione delle stesse ove necessario.

L'associazione amlodipina/valsartan in compressa singola appare particolarmente utile non solo per la sinergia dei meccanismi di azione, che si traduce in un'elevata potenza antipertensiva, ma per il contemporaneo *effetto di complementarità*, attraverso il quale l'intervento su target biologici complementari è in grado di ridurre l'incidenza e la gravità di taluni eventi avversi: mentre numerose combinazioni di differenti antipertensivi possono vantare un incremento dell'efficacia, solo la combinazione fra un ARB o un ACE-I ed un CCB può vantare anche un effetto di balancing degli eventi avver-

si e ciò su basi fisiopatologiche ben note e avallate dal riscontro clinico. Questa combinazione non esclude l'ulteriore aggiunta del diuretico nei pazienti ancora resistenti ma, allo stato dei fatti, l'associazione amlodipina/valsartan in unica compressa è in grado di portare al goal oltre il 70% degli ipertesi, con elevata compliance nel tempo ed un ridotto tasso di eventi avversi. Infine, la neutralità metabolica delle due molecole e l'assenza di interferenze rilevanti, si presta all'uso anche in soggetti con politerapie non sospendibili o con alterazioni dell'omeostasi glicolipidica. **TiM**

Bibliografia

- Prospective Studies Collaboration.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 160:1903-1913.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.** Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336:1121-1128.
- Benetos A, Thomas F, Bean K, et al.** Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. *Arch Intern Med* 2002; 162:577-581.
- 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; 289:2560-2572.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.** Guidelines for the management of arterial hypertension, task force of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertension* 2007; 25:1105-1187.
- American Diabetes Association.** Executive summary: standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl. 1):S5-S11.
- National Kidney Foundation.** K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Disease* 2005; 45 (4 Suppl 3):S1-S153.
- McLean DL, Simpson SH, McAlister F, et al.** Treatment and blood pressure control in 47,964 people with diabetes and hypertension: a systematic review of observational studies. *Can J Cardiol* 2006; 22:855-860.
- Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, et al.** Blood pressure control in Italy: results of recent surveys in hypertension. *J Hypert* 2007; 25:1491-1498.
- Mancia G, Laurent S, Agabati-Rosei E, et al.** Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121-2158.
- Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH.** Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies. *J Am Board Fam Med* 2007; 20:72-80.
- Frampton JE, Scott LJ.** Amlodipine/valsartan single-pill combination: a review of its use in the management of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9:309-330.
- Ferri C, Croce G, Desideri G.** Role of combination therapy in the treatment of hypertension: focus on valsartan plus amlodipine. *Adv Ther* 2008; 25:300-320.
- Kostis JB.** Antihypertensive therapy with CCB/ARB combination in older individuals: focus on amlodipine/valsartan combination. *Am J Ther* 2010; 17:188-96.
- Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al; VALUE Trial Investigators.** Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24:1405-1412.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.** The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium chan-

- nel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
17. **Pedersen OL, Mancina G, Pickering T, et al; VALUE trial group.** Ambulatory blood pressure monitoring after 1 year on valsartan or amlodipine-based treatment: a VALUE substudy. *J Hypertens* 2007; 25:707-712.
 18. **Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, et al.** Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation. *Blood Press* 2001; 10:83-91.
 19. **Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, et al.** The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006; 48:385-391.
 20. **Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, et al; Jikei Heart Study group.** Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369:1431-1439.
 21. **Phillips RA, Kloner RA, Grimm RH Jr, et al.** The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. *J Clin Hypertens* 2003; 5:17-23.
 22. **Volpe M, Junren Z, Maxwell T, et al; CDSP-944 Study Group.** Comparison of the blood pressure-lowering effects and tolerability of Losartan- and Amlodipine-based regimens in patients with isolated systolic hypertension. *Clin Ther* 2003; 25:1469-1489.
 23. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
 24. **Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al.** Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007; 29:563-580.
 25. **Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al.** Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: The Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypert* 2008; 10:185-194.
 26. **Scheen AJ.** Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30:487-496.
 27. **Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al.** Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51:1617-1623.
 28. **Kloner RA, Neutel J, Roth EM, et al; ADHT Investigators.** Blood pressure control with amlodipine add-on therapy in patients with hypertension and diabetes: results of the Amlodipine Diabetic Hypertension Efficacy Response Evaluation Trial. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1552-1562.
 29. **Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al; American Society of Hypertension Writing Group.** Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4:42-50.
 30. **Fogari R, Malamani G, Corradi L, et al.** Effect of valsartan or olmesartan addition to amlodipine on ankle edema in hypertensive patients. *Adv Ther* 2010; 27:published online.
 31. **Giampaoli S, Vescia MF, Giaggioli A, et al.** Prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione italiana. *Bollettino Epidemiologico Nazionale ISS* 2002; 15 (9); accessed 23/06/2010 at http://www.epicentro.iss.it/ben/pre_2002/settembre02/ipertensione%20arteriosa_OEC/
 32. **Schrader J, Salvetti A, Calvo C, et al.** The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. *Int J Clin Pract* 2009; 63:217-225.
 33. **Schunkert H, Glazer RD, Wernsing M, et al.** Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on amlodipine monotherapy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:2655-2662.
 34. **Sarafidis PA, Li S, Chen SC, et al.** Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 2008; 121:332-340.

