

I calcio-antagonisti nella prevenzione dell'ictus: dalle evidenze scientifiche alla pratica clinica quotidiana

Calcium-channel blockers for the prevention of stroke: from scientific evidences to the clinical practice

S. Taddei *

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pisa

KEY WORDS

Calcium-channel
blockers
Stroke
Atherosclerosis

Summary **AIM OF THE REVIEW** The present review aims to analyze the role of calcium-channel blockers, and particularly newer molecules, as first-line therapy for cerebrovascular disease. **BACKGROUND** Stroke is the leading cause of disability in the general population. Among traditional cardiovascular risk factors, hypertension has a key role in the genesis of both hemorrhagic and ischemic stroke and a direct correlation exists between blood pressure values and the risk of stroke. Moreover, blood pressure reduction has been demonstrated to be the most important route to reduce stroke incidence and recurrence. However, the mere reduction of blood pressure values does not normalize the cardiovascular risk of the hypertensive patient. It is therefore necessary to use drug classes that beyond their blood pressure-lowering effect have also an additional effect in terms of organ protection. Among these, calcium-channel blockers have a crucial profile. Firstly, they are effective in inducing left ventricular hypertrophy regression, with a strength at least equal to that of ACE-inhibitors. Secondly, they have an antithrombotic and an endothelium-protecting effect, mediated by their antioxidant activity. Finally, calcium-channel blockers are the most powerful drugs in preventing vascular remodeling. For these reasons this drug class has probably the strongest antiatherosclerotic effect, and it is the first-choice treatment mainly for cerebrovascular disease. Among different available calcium-channel blockers, the newer ones seem to possess pharmacokinetic characteristics allowing a more homogeneous 24 hours coverage as compared to older molecules, and preliminary data seem to suggest a greater beneficial effect also on left ventricular hypertrophy and lower incidence of side effects. **CONCLUSIONS** Although blood pressure reduction is the main tool to reduce cerebrovascular risk in hypertensive patients, some drug classes, such as calcium-channel blockers, seem to provide a protective action beyond the mere antihypertensive effect, and represent a key element in the prevention of atherosclerosis.

Introduzione

I calcio-antagonisti rappresentano uno degli elementi cardine non solo della terapia dell'ipertensione arteriosa ma anche della terapia cardiovascolare, benché siano stati ampiamente sottovalutati e, verosimilmente, sottoutilizzati. Nuove molecole di questa classe farmacologica sono oggi a disposizione e la pratica clinica potrà chiarire quali vantaggi possano aggiungere rispetto a quelle che ci hanno accompagnato negli ultimi 20-25 anni di storia clinica, e che sono state e sono i capisaldi della terapia cardiovascolare.

Per il medico internista la malattia cardiovascolare costituisce la principale causa di morte. Un dato importante, che forse spesso non viene attentamente considerato, è che la mortalità per malattie cardiovascolari è più alta nelle donne che negli uomini [1]. Altro dato fondamentale è che l'ictus, la cui incidenza aumenta progressivamente con l'invecchiamento della popolazione [2] (Fig. 1), è la prima causa invalidante nella popolazione generale. Infatti, ben il 35% dei pazienti con pregresso ictus ha una disabilità residua, e tale percentuale è molto più alta rispetto sia alla popolazione generale (5%) sia alle malattie neoplastiche [3]. "Non mi sento più come prima", "Richiedo aiuto per camminare", "Richiedo assistenza": tutto ciò rappresenta costo umano, il tributo più pesante che la società paga alla vasculopatia cerebrale e contro cui è necessario mettere in atto una prevenzione mirata dei fattori di rischio.

* Corrispondenza:

Stefano Taddei, Università degli Studi di Pisa,
Ospedale Santa Chiara, via Roma 67, 56100 Pisa,
e-mail: s.taddei@med.unipi.it

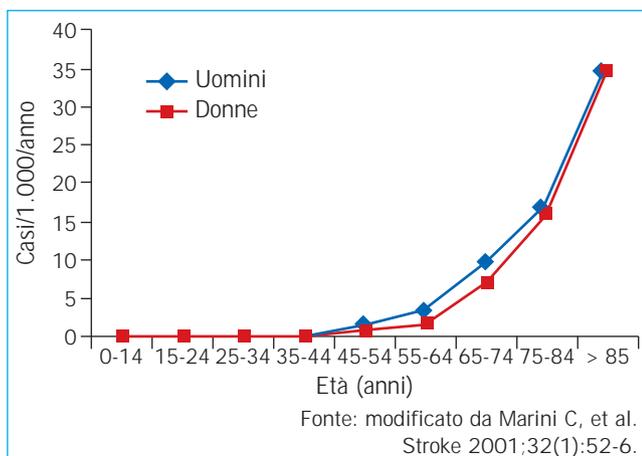


Figura 1 Incidenza di ictus in Italia in relazione all'età in uomini e donne (tasso crudo 292/100.000)

Fisiopatologia della malattia cerebrovascolare: l'importanza della pressione arteriosa

I fattori di rischio per la malattia cerebrovascolare sono suddivisibili in "non modificabili" (rappresentati da età, sesso maschile, anamnesi familiare positiva per ictus e anamnesi patologica positiva per attacco ischemico transitorio o ictus) e "modificabili", il principale dei quali è costituito dall'ipertensione arteriosa, che ha pesanti responsabilità sia nell'ictus emorragico sia nell'ictus ischemico.

Esiste una correlazione diretta tra i valori della pressione arteriosa (PA) e il rischio di sviluppare un ictus [4]. Questa relazione è presente con riferimento sia alla pressione sistolica sia alla diastolica ed è indipendente dalla classe di età considerata [4]. Infatti la correlazione tra PA e ictus è lineare ed evidenziabile già dopo i 55 anni, con una pendenza che si mantiene costante nella popolazione anziana, suggerendo un rischio relativo costante indipendente dall'età. Ovviamente, a parità di rischio relativo, il rischio assoluto di ictus è maggiore per la popolazione anziana, anche perché parafisiologicamente essa ha valori pressori, in particolare sistolici, più alti.

I dati della metanalisi di Collins *et al.* [5] mostrano che, per una diminuzione di 10-12 mmHg della PA sistolica e di 5-6 mmHg della diastolica, la riduzione del rischio di ictus osservata è del 38% rispetto a una riduzione del rischio attesa del 35-40%, quindi perfettamente in linea con i dati epidemiologici [5]. Per la cardiopatia ischemica invece, pur essendo innegabile il beneficio del controllo dei valori pressori, la correlazione tra valori pressori e rischio di eventi clinici è più debole e il beneficio reale della riduzione (-16%) è inferiore a quello teorico atteso (-20-25%).

Nello studio PROGRESS, eseguito su una popolazione di pazienti con pregresso evento ischemico cerebrovascolare, nella maggior parte dei casi un pregresso ictus, è stata ottenuta una riduzione della PA sistolica di 9 mmHg e della PA diastolica di 4 mmHg [6]. In questa popolazione, formata per il 50% da pazienti ipertesi (PA = 159/94 mmHg) e per il 50% da normotesi (PA = 136/79 mmHg), la ridu-

zione del rischio di ictus osservata è stata del 28% ed era sovrapponibile nei due gruppi [6], risultando in un beneficio clinico indipendente dai livelli pressori basali.

Il trattamento era costituito da una monoterapia con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore), il perindopril, con cui era stato trattato il 50% dei pazienti ottenendo una diminuzione di 5 mmHg per la sistolica e di 3 mmHg per la diastolica, e da una combinazione fissa ACE-inibitore/diuretico (perindopril/indapamide 4,0/2,5 mg/die), con cui era stato trattato il 50% dei pazienti e che ha prodotto ovviamente un miglior risultato in termini di riduzione della PA (-12/5 mmHg).

I dati disaggregati hanno dimostrato che la terapia di associazione aveva ridotto gli eventi del 43% rispetto al 5% della monoterapia, a indicare che non esiste un comportamento specifico legato alla molecola e si ha invece un forte impatto della riduzione della PA. Il beneficio derivante dal decremento dei valori pressori si estende pertanto ben al di sotto di 140/90 mmHg [6].

Più recentemente lo studio VALUE [7], condotto in una popolazione ad altissimo rischio, in cui il 50% dei pazienti aveva una cardiopatia ischemica e il 20% un pregresso ictus, ha confrontato l'efficacia di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-2 (AT1-antagonista), il valsartan, rispetto a un calcio-antagonista, l'amlodipina, nella prevenzione cardiovascolare. Il disegno dello studio prevedeva un roll-over, per cui i pazienti passavano direttamente dalla terapia in atto prima dell'arruolamento alla terapia dello studio, senza wash-out farmacologico. Nei primi 6 mesi il gruppo di pazienti trattati con amlodipina aveva avuto una maggiore riduzione della PA rispetto al gruppo trattato con valsartan, con una differenza di 4,3 mmHg per la sistolica e di 2,5 mmHg per la diastolica. L'effetto sull'end-point combinato primario non mostrava differenze fra i due gruppi, ma i dati disaggregati evidenziavano un maggior beneficio sull'infarto miocardico e sull'ictus nel gruppo che aveva assunto il calcio-antagonista e sullo scompenso e il diabete nel gruppo trattato con l'AT1-antagonista, a riprova del fatto che esistono effetti farmaco-specifici.

Per quanto riguarda in particolare l'ictus, è interessante notare che le curve di sopravvivenza si separavano rapidamente nei primi mesi dello studio, a favore dell'amlodipina, rimanendo poi parallele per il resto del follow-up [8]. Questo dato dimostra che nei pazienti ad altissimo rischio è sufficiente attuare un migliore e rapido controllo pressorio per ottenere un beneficio clinicamente evidente: infatti, alla fine dei 5 anni dello studio, il 76% della differenza nella prevenzione della cerebropatia vascolare dipendeva dalla differenza in termini di controllo della PA durante il primo anno dello studio, a conferma che la riduzione della PA è il mezzo principale per contrastare il rischio di ictus.

Hansson *et al.* [9] hanno evidenziato che un controllo efficace della PA, ottenibile mediante una terapia più aggressiva, potrebbe indurre una significativa riduzione dell'incidenza di infarto miocardico, scompenso cardiaco e ictus (Fig. 2). Nonostante tutte le evidenze scientifiche sul beneficio di ridurre i valori pressori ai livelli più bassi tolle-

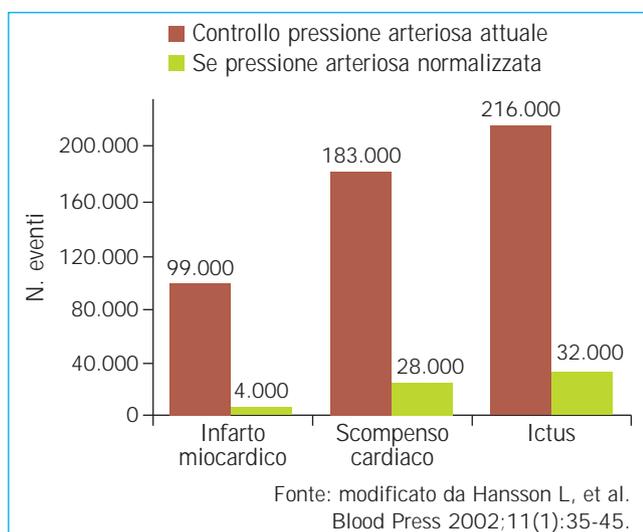


Figura 2 Incidenza di eventi cardiovascolari nella popolazione generale e incidenza stimata in presenza di un controllo ottimale della pressione arteriosa

rati, dati recenti mostrano che il controllo della PA in Italia è scarso, variando dal 12% al 40% della popolazione ipertesa a seconda degli studi [10].

Occorre sottolineare che l'attuazione di una strategia terapeutica più aggressiva non incide significativamente sui costi sanitari, specialmente nei pazienti che sono già in trattamento, come ha dimostrato lo studio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), eseguito in pazienti ipertesi e diabetici nei quali le strategie terapeutiche più aggressive sul controllo glicemico e pressorio hanno registrato un miglior rapporto costo/beneficio [11].

Probabilmente, al fine di ottenere un controllo ottimale della PA, quello che deve cambiare è l'atteggiamento da parte sia del paziente sia del medico [10].

Farmaci antipertensivi: oltre il decremento pressorio

In considerazione delle ragioni suddette, e data la linearità della correlazione PA-rischio di ictus, sembra logico pensare che il dibattito sulla presunta superiorità di un farmaco o di una classe di farmaci sia superfluo. In realtà alcuni studi – per esempio quelli di Goteborg, di Glasgow o il Framingham – dimostrano come l'iperteso abbia un rischio residuo che non è eliminabile attraverso la sola riduzione della PA.

Nello studio di Goteborg [12] una popolazione di pazienti ipertesi è stata trattata fino al raggiungimento di valori di PA sovrapponibili a quelli dei normotesi. Nonostante ciò, durante 20 anni di follow-up, i soggetti che erano ipertesi al momento dell'arruolamento mostravano un rischio cardiovascolare maggiore rispetto agli altri, sufficiente a determinare un aumento della mortalità generale. Il controllo dei valori pressori, quindi, riduce indubbiamente il rischio cardiovascolare, ma in un iperteso, anche se adeguatamen-

te trattato in termini di PA, il rischio relativo rimane sempre più alto rispetto a un soggetto normoteso.

Nella metanalisi di Zhang *et al.* [13] vengono correlate la riduzione del rischio osservata in vari studi e quella attesa in rapporto all'entità del decremento della PA, sulla base delle indagini epidemiologiche. Nonostante in molti studi vi sia una buona corrispondenza tra i due parametri, alcuni di essi evidenziano un comportamento anomalo e non prevedibile. Un esempio è fornito dallo studio PROGRESS [6], in cui il beneficio osservato nel gruppo trattato con solo perindopril è stato inferiore a quello atteso sulla base della riduzione pressoria. Viceversa, nello studio LIFE [14], ove ci si aspettava un modesto beneficio sulla base della differenza nella riduzione della PA, il beneficio è stato superiore nel braccio trattato con losartan rispetto a quello trattato con atenololo. È certamente possibile che le differenze siano dovute al fatto che questi dati provengono da studi con disegno sperimentale e quindi con risultati completamente diversi; tuttavia è logico ipotizzare che, oltre all'effetto ipotensivante, alcune classi farmacologiche presentino caratteristiche peculiari in grado di apportare un beneficio aggiuntivo. Tra queste, i calcio-antagonisti rivestono un ruolo di primaria importanza, in considerazione del loro impatto favorevole sul danno d'organo.

Nell'ictus emorragico, in cui la riduzione della PA è uno dei cardini della terapia per la prevenzione delle recidive, i calcio-antagonisti sono farmaci di prima scelta, in quanto più efficaci, insieme ai diuretici, nel ridurre i valori pressori, soprattutto sistolici. Tuttavia questo effetto è ancora PA-dipendente.

Nella prevenzione e regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, gli ACE-inibitori sono unanimemente considerati i composti più efficaci. In realtà dalla metanalisi di Klingbeil *et al.* [15] emerge che calcio-antagonisti, beta-bloccanti e diuretici sembrano avere un effetto sovrapponibile. Tuttavia, mentre beta-bloccanti e diuretici producono un beneficio prevalentemente PA-dipendente, i calcio-antagonisti e gli ACE-inibitori sono efficaci in parte perché riducono i valori pressori e in parte grazie a meccanismi diretti specifici. Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina-2, pur sembrando più efficaci, presentano una maggiore variabilità dovuta al minor numero di studi, anche se si può ragionevolmente ritenere che abbiano un comportamento paragonabile a quello di ACE-inibitori e calcio-antagonisti.

Per quanto concerne il rimodellamento vascolare, in uno studio canadese [16] eseguito su biopsie glutee di pazienti ipertesi, il trattamento con un beta-bloccante, l'atenololo, non riduceva il rapporto media/lume, che è l'indice più affidabile di rimodellamento vascolare, mentre, a parità di controllo della PA, un anno di trattamento con il calcio-antagonista amlodipina otteneva un sensibile miglioramento.

Un'altra proprietà ancillare favorevole dei calcio-antagonisti è il loro effetto sulla funzione endoteliale. L'ossido nitrico (NO) è il principale mediatore coinvolto nella protezione nei confronti dell'aterosclerosi e delle sue manifestazioni cliniche, quali le sindromi coronariche acute e la vasculopatia cerebrale, essendo in grado di inibire tutti i fat-

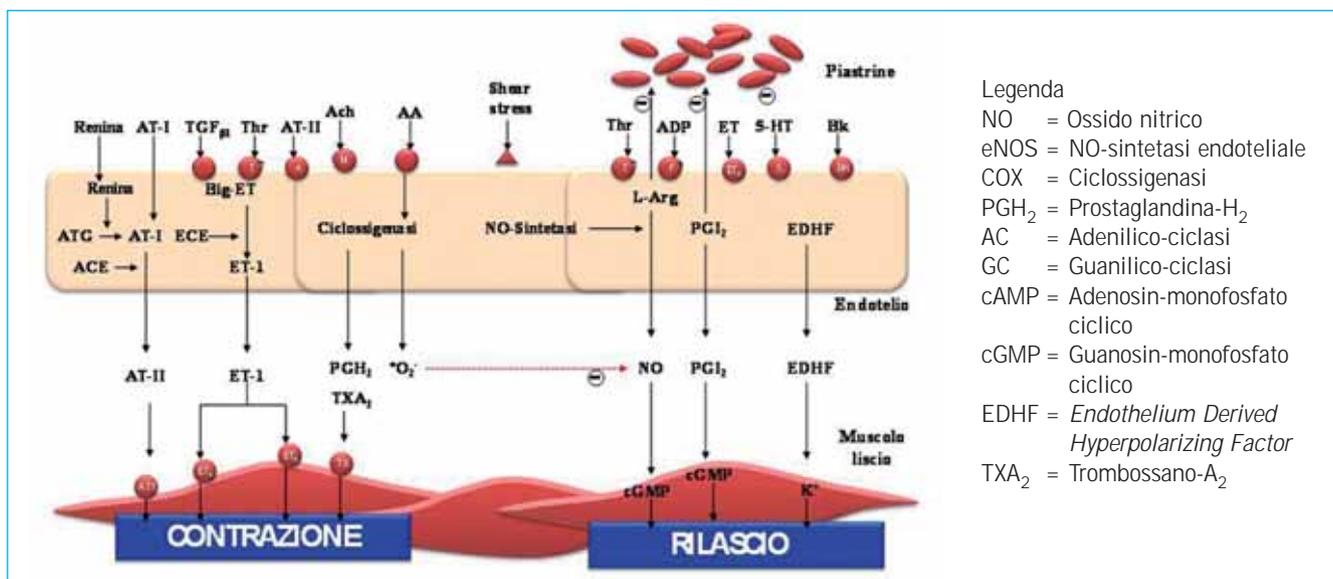


Figura 3 Rappresentazione schematica della fisiologia endoteliale. In risposta a stimoli di diversa natura che agiscono con meccanismi recettoriali endoteliali o con meccanismo fisico-meccanico (*shear stress*), l'endotelio è in grado di rilasciare sostanze capaci di indurre vasodilatazione e di inibire sia la proliferazione delle cellule muscolari lisce sia l'aggregazione piastrinica. La principale sostanza vasodilatante è l'ossido nitrico (NO), derivante dall'azione dell'enzima NO-sintetasi. Altre sostanze endotelio-derivate con funzione vasodilatante sono la prostaciclina e un fattore iperpolarizzante detto EDHF. In condizioni patologiche l'endotelio produce sostanze con funzione vasoconstrictrice e proaterogena, come l'endotelina, i derivati del metabolismo dell'acido arachidonico (TXA₂ e PGH₂) e i radicali liberi dell'ossigeno che distruggono l'NO

tori proaterosclerotici [17,18]. In presenza di fattori di rischio cardiovascolare, a livello dei vasi aumenta la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, che distruggono l'NO, e l'endotelio, che in condizioni fisiologiche svolge un ruolo protettivo della parete vascolare, assume caratteristiche proaterosclerotiche (Fig. 3) [17-19]. Si configura in tal modo la condizione di "disfunzione endoteliale", caratterizzata da una ridotta biodisponibilità di NO a livello della parete vascolare. Questa condizione, che è descritta in presenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare, assume un significato clinico sfavorevole indipendente. Infatti il grado di disfunzione endoteliale correla direttamente con l'aterosclerosi precoce a livello coronarico [20] e carotideo [21] ed è un predittore di eventi clinici cardiovascolari e cerebrovascolari indipendente dagli altri fattori di rischio cardiovascolare [22]. Per prevenire o migliorare la disfunzione endoteliale è pertanto cruciale attuare strategie terapeutiche ad azione antiossidante, al fine di preservare la biodisponibilità di NO a livello vascolare. Pur essendo possibile intervenire sulla funzione endoteliale utilizzando ACE-inibitori e AT1-antagonisti, i calcio-antagonisti sono i farmaci con maggiori evidenze sperimentali in termini di effetto benefico sulla funzione endoteliale. Lo studio ENCORE, condotto in pazienti con cardiopatia ischemica [23], dimostra infatti che il trattamento per 6 mesi con nifedipina migliora significativamente la funzione endoteliale rispetto al placebo e alla terapia standard.

Uno studio del nostro gruppo [24] ha confermato che l'effetto dei calcio-antagonisti sulla funzione endoteliale non si realizza tramite un meccanismo dipendente dal

blocco dei canali del calcio, ma grazie alla loro azione antiossidante, in quanto i calcio-antagonisti [25] sono, insieme alle statine [26], tra i più potenti antiossidanti e pertanto sono in grado di agire direttamente sulla causa della disfunzione endoteliale [27]. Infine i calcio-antagonisti hanno effetto antitrombotico [28], una caratteristica particolarmente importante nel paziente iperteso o a rischio cardiovascolare, che di solito presenta spiccata trombofilia.

L'insieme di queste proprietà determina l'effetto antiaterosclerotico dei calcio-antagonisti. In accordo con i dati sperimentali, nel circolo carotideo, dove all'aumentare dello spessore medio-intimale delle carotidi aumenta il rischio di eventi clinici e in particolare di ictus, è stato dimostrato che, a parità di controllo della PA, il trattamento con calcio-antagonista, rispetto al diuretico, è in grado di inibire significativamente la progressione della lesione aterosclerotica [29]. In effetti, una recente metanalisi ha dimostrato che i calcio-antagonisti presentano un effetto benefico sulla progressione dell'aterosclerosi superiore agli altri farmaci antipertensivi, compresi gli ACE-inibitori [30].

Oltre che dall'effetto sulle alterazioni strutturali carotidiche, che costituiscono un end-point surrogato di danno cardiovascolare, l'utilizzo dei calcio-antagonisti come farmaci di prima scelta nella prevenzione dell'ictus è suggerito anche dai dati dei trial clinici. I risultati di una metanalisi [31] dimostrano che i calcio-antagonisti conferiscono un beneficio maggiore degli ACE-inibitori nella cerebropatia vascolare. La differenza di comportamento delle due classi di farmaci sulle vasculopatie cerebrale e cardiaca è confermata anche da una metaregressione di Verdecchia *et al.* [32], se-

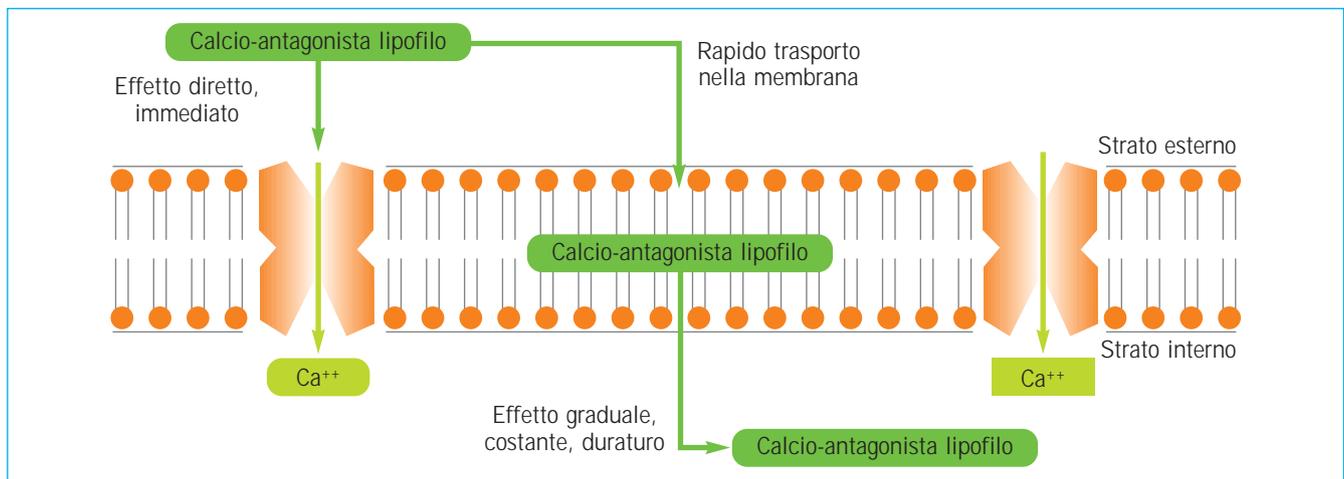


Figura 4 Rappresentazione schematica dell'azione vascolare dei calcio-antagonisti con maggiore lipofilia. Oltre all'azione diretta del farmaco sui canali del calcio, queste sostanze si accumulano rapidamente nel doppio strato lipidico della membrana cellulare esercitando un'azione antiossidante locale e garantendo, attraverso un lento rilascio, una concentrazione intracellulare del farmaco costante

condo la quale i calcio-antagonisti riducono la cardiopatia ischemica esclusivamente perché inducono una diminuzione della PA (mentre gli ACE-inibitori hanno un effetto diretto, riducendone l'incidenza del 38% in maniera indipendente dai valori pressori); al contrario, per quanto riguarda l'ictus, la riduzione ottenuta con gli ACE-inibitori è spiegabile completamente dall'effetto in termini di PA, mentre i calcio-antagonisti hanno un effetto che è per il 34% indipendente dalla PA. Nello studio ASCOT, l'associazione calcio-antagonista/ACE-inibitore ha prodotto risultati ottimali e migliori della combinazione diuretico/beta-bloccante, con un beneficio netto sull'ictus fatale e non fatale [33]. Sulla base di tali evidenze è ragionevole ritenere i calcio-antagonisti farmaci di prima scelta nella prevenzione della vasculopatia cerebrale.

Nei 25 anni di storia dei calcio-antagonisti abbiamo assistito a una continua evoluzione fino allo sviluppo delle recenti molecole di terza generazione, i cui prototipi sono l'amlodipina per la lunga emivita e la lercanidipina, la lacidipina, la manidipina e infine la barnidipina per la loro lunga emivita recettoriale. I calcio-antagonisti sono farmaci liposolubili, e maggiore è la lipofilia maggiore è la capacità di legarsi alla membrana. Il calcio-antagonista si lega alla membrana cellulare, che funge da deposito, rimane nella membrana, dove svolge azione antiossidante a livello della cellula endoteliale, e successivamente viene rilasciato in modo graduale con un effetto duraturo e costante, andando a interagire con i canali del calcio (Fig. 4). Si ha, quindi, un effetto diretto sia di membrana sia sui canali del calcio, con minime fluttuazioni associate all'oscillazione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco (Fig. 4).

La lipofilia dell'ultimo nato dei calcio-antagonisti, la barnidipina, è assai elevata [34]: ne deriva un rilascio molto più lento e duraturo [35], responsabile della maggiore selettività vascolare [36] e di conseguenza del minor numero di effetti collaterali e della maggiore protezione d'organo. Dati preliminari di Rossetti *et al.* (attualmente in corso di

pubblicazione) relativi a 30 pazienti ipertesi mostrano l'effetto del trattamento per 6 mesi con barnidipina o con il calcio-antagonista di riferimento, l'amlodipina (Fig. 5). Utilizzando lo *smoothness index* è stato dimostrato che entrambi i farmaci coprono le 24 ore, ma l'effetto della barnidipina è più omogeneo nell'arco della giornata.

L'amlodipina, invece, ha un effetto antipertensivo superiore durante il giorno, mentre durante la notte la PA tende a risalire. Il beneficio clinico sembra essere evidente poiché, nonostante lo studio sia stato eseguito su un limitato numero di pazienti e quindi necessiti di ulteriori conferme, è stata osservata una maggiore efficacia della barnidipina rispetto all'amlodipina nell'ipertrofia ventricolare sinistra (Fig. 6).

Per i nuovi calcio-antagonisti, infine, la pratica clinica conferma una minore incidenza di effetti collaterali classe-specifici, in particolare l'edema perimalleolare (Fig. 7).

Conclusioni

L'ictus rappresenta una delle principali cause di morte e la principale causa di disabilità in Italia. Esiste una relazione diretta tra ictus e valori pressori. Il controllo della PA è una misura terapeutica fondamentale per la protezione primaria e secondaria dalla vasculopatia cerebrale e i valori pressori, pertanto, devono essere ridotti ben al di sotto di 140-90 mmHg.

I calcio-antagonisti risultano essere tra i farmaci più efficaci nella protezione cerebrovascolare, probabilmente grazie alle loro spiccate proprietà antiaterosclerotiche.

Inoltre, i calcio-antagonisti diidropiridinici di ultima generazione, caratterizzati da una più elevata lipofilia e selettività per la parete arteriosa, possono presentare vantaggi aggiuntivi, sicuramente in termini di tollerabilità e forse di protezione d'organo, che può essere uno dei target della ricerca cardiovascolare dei prossimi anni.

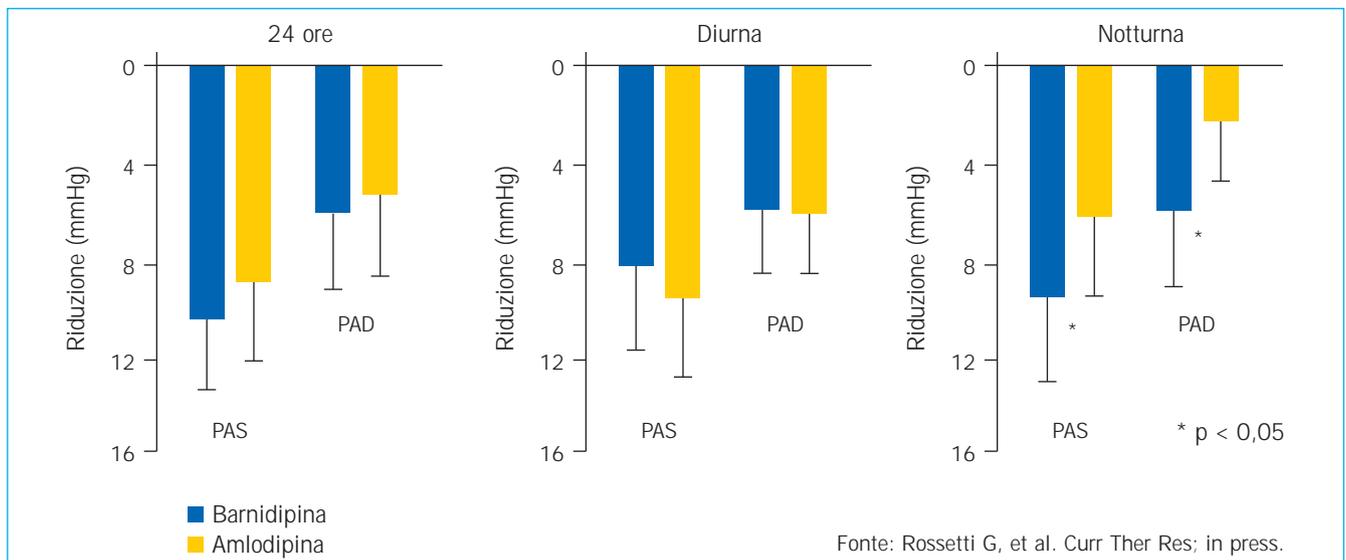


Figura 5 Comparazione tra amlodipina e barnidipina in termini di riduzione della pressione arteriosa ambulatoriale, sistolica (PAS) e diastolica (PAD), come media delle 24 ore (sinistra), diurna (centro) e notturna (destra)

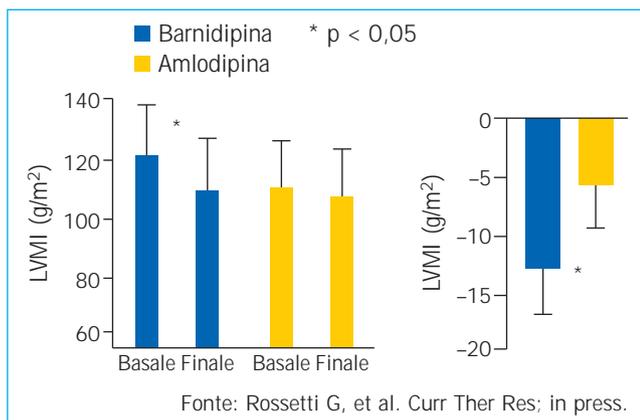


Figura 6 Comparazione tra amlodipina e barnidipina in relazione all'ipertrofia ventricolare sinistra. Nei grafici sono rappresentati i valori di massa ventricolare sinistra indicizzata (LVMI) prima e dopo la terapia con i due calcio-antagonisti (a sinistra) e la riduzione media al follow-up (a destra)

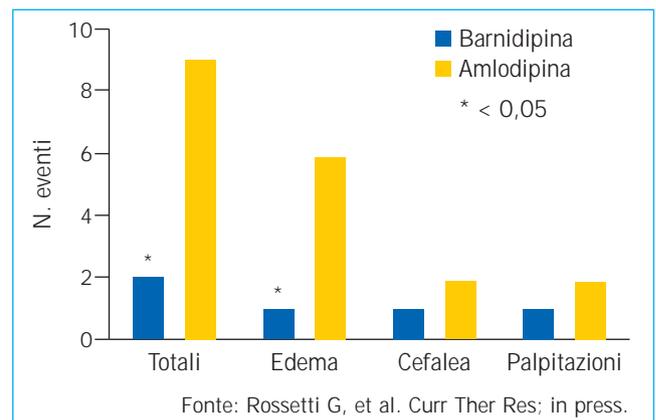


Figura 7 Comparazione tra amlodipina e barnidipina sull'incidenza di effetti collaterali associati alla terapia

Bibliografia

- [1] Conti S, Farchi G, Capocaccia R, et al. La mortalità in Italia nell'anno 1997. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2001.
- [2] Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Baldassarre M, Carolei A. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis. *Stroke* 2001;32(1):52-6.
- [3] Stroke prevention and educational awareness diffusion. Ictus cerebrale: linee guida italiane. Milano: Pubblicazioni Cattel-Hyperphar Group, 2005.
- [4] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; 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;360(9349):1903-13.
- [5] Collins R, Peto R, Godwin J, MacMahon S. Blood pressure and coronary heart disease. *Lancet* 1990;336(8711):370-1.
- [6] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-41.
- [7] 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(2):83-91.
- [8] Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363(9426):2022-31.
- [9] Hansson L, Lloyd A, Anderson P, Kopp Z. Excess morbidity

- and cost of failure to achieve targets for blood pressure control in Europe. *Blood Press* 2002;11(1):35-45.
- [10] Versari D, Salvetti G, Salvetti A. Il controllo dell'ipertensione arteriosa nelle varie popolazioni. Pisa: Primula Multimedia, 2007.
- [11] Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Stevens RJ, Matthews DR, Holman RR; UKPDS 72 United Kingdom Prospective Diabetes Study. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia* 2005;48(5):868-77.
- [12] Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmsen L. Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *BMJ* 1998;317(7152):167-71.
- [13] Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 2006;48(2):187-95.
- [14] Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE, et al. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45(1):46-52.
- [15] Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115(1):41-6.
- [16] Schiffrin EL, Pu Q, Park JB. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002;15(2 Pt 1):105-10.
- [17] Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990: 1-215.
- [18] Taddei S, Ghiadoni L, Virdis A, Versari D, Salvetti A. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies. *Curr Pharm Des* 2003;9(29):2385-402.
- [19] Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986;320(6061):454-6.
- [20] Zeiher AM, Schächlinger V, Hohnloser SH, Saurbier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994;89(6):2525-32.
- [21] Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1998;32(1):25-32.
- [22] Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111(3):363-8.
- [23] ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation* 2003;107(3):422-8.
- [24] Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2001;37(3):943-8.
- [25] Lupo E, Locher R, Weisser B, Vetter W. In vitro antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with alpha-tocopherol. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203(3):1803-8.
- [26] Dilaveris P, Giannopoulos G, Riga M, Synetos A, Stefanadis C. Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness. *Curr Vasc Pharmacol* 2007;5(3):227-37.
- [27] Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002;62(2):265-84.
- [28] Cignarella A, Bertozzi D, Zaarour C, Puglisi L. Antithrombotic activity of nifedipine in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res* 1994;30(3):273-80.
- [29] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22.
- [30] Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37(7):1933-40.
- [31] Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-35.
- [32] Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46(2):386-92.
- [33] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
- [34] Satoh H. Pharmacology and therapeutic effects of mepirodipine. *Cardiovasc Drug Rev* 1991;9:340-56.
- [35] van Zwieten PA. The pharmacological properties of lipophilic calcium antagonists. *Blood Press Suppl* 1998;2:5-9.
- [36] Motomura S, Hashimoto K. Reconsideration of vascular selectivity of dihydropyridine calcium antagonists: comparison of cardiovascular profile of mepirodipine, a novel dihydropyridine consisting of a single stereoisomer with (+)-(S)-(S) conformation, with those of nifedipine and nifedipine. *Jpn J Pharmacol* 1990;52(2):319-30.