

La terapia di combinazione nell'ipertensione arteriosa: come tradurre le indicazioni delle linee guida nella pratica clinica quotidiana

Stefano Taddei

Dipartimento di medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Ipertensione Arteriosa, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Introduzione

Dovendo affrontare il tema della terapia dell'ipertensione arteriosa, è impossibile non pensare a che cosa si possa aggiungere di nuovo e interessante su di un argomento per il quale la sensazione diffusa è che ormai ci sia ben poco da aggiungere a quanto già diffuso dall'enorme numero di pubblicazioni che è disponibile sull'argomento.

Eppure, se analizziamo bene il problema, è necessario sottolineare alcuni punti precisi:

- le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano la prima causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati e pertanto la nostra capacità di prevenire questo problema è ancora limitata;
- l'ipertensione arteriosa, secondo i dati della *World Health Organization* (WHO), rappresenta la prima causa di morte al mondo¹;
- non più del 40% della popolazione ha la pressione arteriosa ben controllata (< 140-90 mmHg).

Pertanto nella pratica clinica quotidiana siamo ancora lontano dal ridurre in modo decisivo l'impatto di questo fattore di rischio sulla salute globale dei nostri pazienti.

Valori target del trattamento antipertensivo

Gli studi epidemiologici dimostrano che i valori di pressione arteriosa hanno una relazione lineare con gli eventi CV. È importante notare che la relazione rimane la stessa sia per valori di pressione arteriosa sopra

e sotto 140-90 mmHg, la così detta soglia di normalità, come chiaramente dimostrato dai dati dello studio di Framingham.

Tuttavia quali siano i valori di pressione che debbano essere raggiunti con la terapia antipertensiva è tutt'ora un argomento aperto alla discussione scientifica. È fuori di discussione che i valori pressori debbano essere ridotti al di sotto della soglia di 140-90 mmHg. Tuttavia le recenti linee guida americane dell'*American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) hanno definito l'ipertensione per valori che superano i 130-80 mmHg e pertanto questi diventano i valori soglia da raggiungere con il trattamento, soprattutto nel paziente a rischio CV elevato/molto elevato².

Le recenti linee guida europee dell'*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) indicano obiettivi più "elastici". Infatti l'obiettivo primario rimane la riduzione della pressione arteriosa a valori < 140-90 mmHg, prevedendo però di scendere a valori di 130-80 mmHg se il paziente è ad alto rischio e la terapia è ben tollerata³.

Perché è difficile normalizzare la pressione arteriosa?

Tra i fattori che indubbiamente concorrono a determinare lo scarso controllo dei valori pressori nella popolazione generale, due aspetti determinanti sono essenzialmente il non corretto uso della terapia di associazione e la scarsa aderenza al trattamento farmacologico.

Terapia di associazione

La terapia di associazione è sicuramente rivolta a tutti quei pazienti nei quali non si riesce a ottenere la normalizzazione dei valori pressori con la monoterapia, anche se le recenti linee guida ESH/ESC 2018 la propongono già come scelta iniziale. Nel paziente con ipertensione di grado I-II (lieve-moderata), l'associazione razionale di due principi terapeutici migliora in modo significativo la risposta ipotensivante in quanto circa il 75-80% dei pazienti risponde a un'associazione di due differenti agenti farmacologici⁴. Infatti l'associazione di due farmaci antiipertensivi, se eseguita in modo razionale, porta a un effetto di potenziamento ottenendo un'efficacia antipertensiva decisamente superiore alla somma dell'efficacia dei singoli composti, in quanto, in tal modo, è possibile bloccare alcuni meccanismi riflessi omeostatici e minimizzare gli effetti collaterali. A questo proposito alcuni studi clinici hanno dimostrato che gli effetti avversi sono meno frequenti con basse dosi di due differenti farmaci che con alte dosi di un solo composto. Questo dato è di estrema importanza in quanto il 30-40% dei pazienti sospende la terapia a causa di effetti collaterali e questo non accade se si utilizzano associazioni di farmaci differenti⁴. Nel trattamento invece di pazienti con ipertensione severa (grado III), soprattutto se con evidenza di danno d'organo, la scelta di una terapia di associazione è quasi obbligatoria, in quanto è richiesto un abbassamento importante dei valori pressori nonché la regressione del danno d'organo. Pertanto la terapia di combinazione rappre-

senta una delle più importanti soluzioni al problema dello scarso controllo della pressione arteriosa nei pazienti con ipertensione arteriosa, in quanto con questa scelta terapeutica si può ottenere una maggiore efficacia e una migliore tollerabilità. Tuttavia la terapia di combinazione non può essere eseguita associando in modo acritico le varie classi di farmaci antipertensivi. Mentre alcune associazioni sono vantaggiose, altre sono del tutto inutili e alcune persino pericolose. È quindi importante che il medico conosca i principi farmacologici che sono alla base di un'associazione razionale dei farmaci in modo da poter utilizzare questo importante strumento per una migliore efficacia nel controllo dei valori pressori.

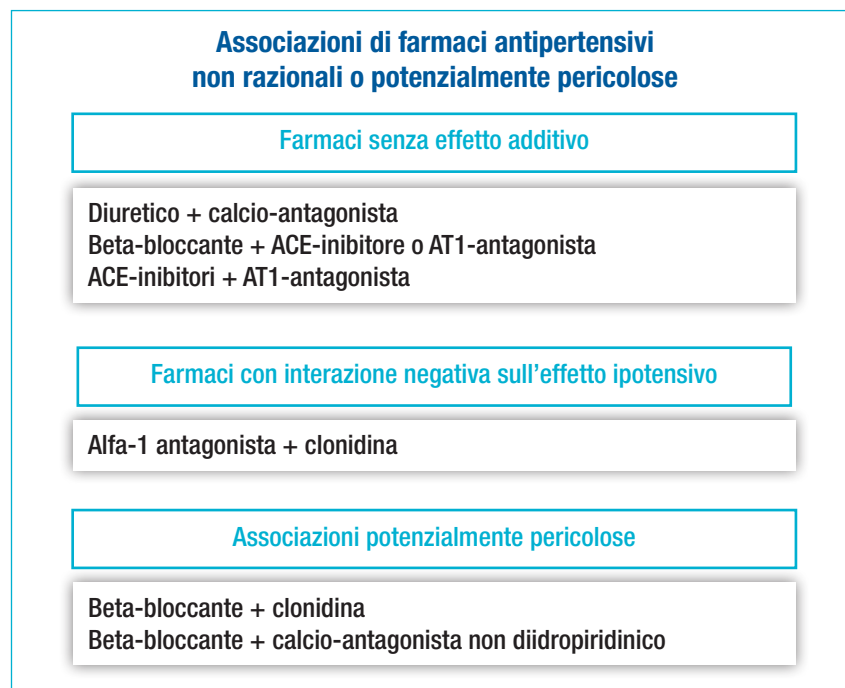
Criteri per una buona associazione di farmaci antipertensivi

Quali sono i criteri farmacologici per poter fare una buona associazione di farmaci antipertensivi ⁵? Innanzitutto l'associazione deve essere costituita da farmaci con lo stesso profilo farmacocinetico in termini soprattutto di durata d'azione ⁵.

Un parametro estremamente importante da considerare è che bisogna associare farmaci che hanno meccanismi d'azione diversi, ma complementari [ad es. un farmaco che attiva il sistema renina-angiotensina (SRA) con un farmaco che lo inibisce; un vasodilatatore che determina un'attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico (SNS) con un farmaco che modula in senso negativo l'attività del SNS]. È quindi intuitivo che non bisogna mai associare due farmaci della stessa classe (ad es. due ACE-inibitori o due beta-bloccanti) o della stessa sottoclasse (ad es. due calcio-antagonisti diidropiridinici o due diuretici tiazidici). È infine necessario fare molta attenzione a non associare farmaci con effetto d'azione opposto (tipico errore è l'associazione di un alfa-1 antagonista con un simpatico-modulatore alfa-agonista, quale la clonidina), in quanto i due farmaci annullano reciprocamente il proprio effetto. Se i due farmaci da associare hanno un diverso meccanismo d'azione, l'efficacia antipertensiva dell'associazione risulta superiore all'efficacia antipertensiva di ogni singolo farmaco presente nell'associazione, con un effetto additivo o di potenziamento.

FIGURA 1.

Associazione di farmaci antipertensivi che andrebbero evitate nella pratica clinica. Le associazioni senza effetto additivo non sono utili per la normalizzazione dei valori pressori, ma possono avere altre indicazioni. Invece le interazioni negative sia sul controllo dei valori pressori che sulla funzione cardiaca dovrebbero essere assolutamente evitate.



Infine l'associazione, oltre ad aumentare l'efficacia antipertensiva, deve ridurre gli effetti umorali indesiderati (ad es. l'associazione dell'ACE-inibitore o dell'AT1-antagonista riduce l'ipopotassiemia e l'iperuricemia causate dal diuretico tiazidico) e perfino gli effetti collaterali (ad es. gli ACE-inibitori e gli AT-1 antagonisti riducono l'edema premalleolare dei calcio-antagonisti, mentre i calcio-antagonisti riducono la tosse da ACE-inibitori) ⁵.

Quali sono i più comuni errori clinici nella terapia di associazione?

Alcune associazioni vengono eseguite con farmaci che hanno meccanismo d'azione senza effetto ipotensivo additivo (Fig. 1). Un tipico esempio è l'associazione di un beta-bloccante con un ACE-inibitore (e probabilmente anche con un AT1-antagonista). Questa associazione non è razionale in quanto entrambi i farmaci bloccano il SRA. Nello studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) che prevedeva un confronto tra

un diuretico (clortalidone), un calcio-antagonista diidropiridinico (amlodipina) e un ACE-inibitore (lisinopril), la prima combinazione consentita dal disegno sperimentale era l'associazione con un beta-bloccante. Ebbene, mentre le associazioni diuretico/beta-bloccante o calcio-antagonista diidropiridinico/beta-bloccante hanno un effetto additivo in termini di riduzione dei valori pressori, la combinazione ACE-inibitore/beta-bloccante non ha alcun effetto additivo. Pertanto il braccio di pazienti trattati con l'ACE-inibitore è risultato avere valori pressori significativamente più elevati rispetto agli altri pazienti, proprio per la minore efficacia della terapia di combinazione.

Un'altra associazione inutile è quella tra un calcio-antagonista e il diuretico (Fig. 1). I calcio-antagonisti hanno essi stessi un effetto natriuretico e pertanto non è logico associarli ai diuretici, come dimostrato da numerosi studi clinici. Il tentativo poi di ridurre l'eventuale edema perimalleolare, tipico dei calcio-antagonisti diidropiridinici con il diuretico, è una manovra terapeutica non corretta, in quanto l'edema perimalleolare dei calcio-antagonisti non è dovuto a

ritenzione idrica, ma all'aumento della pressione capillare dovuta alla vasodilatazione arteriolare senza modificazioni del tono venoso. Se, infatti come già descritto, associamo al calcio-antagonista un bloccante del SRA, che determina anche dilatazione venosa, è possibile osservare una riduzione dell'edema premalleolare.

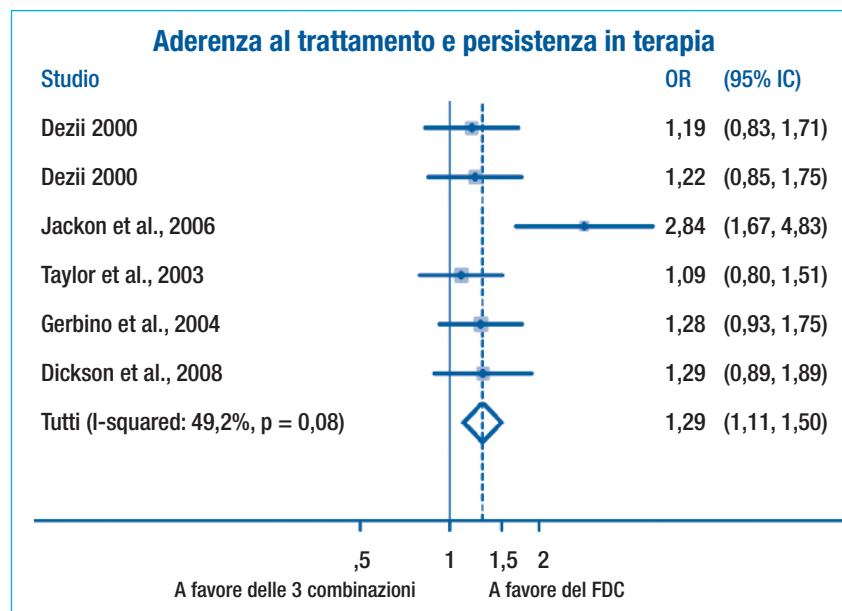
In ogni caso queste associazioni non sono pericolose per il paziente, tanto che, in quei casi particolari dove è richiesta la tripla o quadruplice terapia antipertensiva (ipertensione maligna, pazienti ipertesi con nefropatia e proteinuria), è possibile utilizzare insieme questi farmaci in quanto il singolo componente va a interagire con gli altri componenti dell'associazione.

Altre associazioni invece non devono essere fatte in quanto non efficaci e talora pericolose per il paziente (Fig. 1). Abbiamo già accennato come non debbano essere associati un alfa1-antagonista e la clonidina, in quanto il loro effetto si annulla reciprocamente. Altre associazioni sono invece potenzialmente pericolose. In particolare non devono essere mai associati i beta-bloccanti con la clonidina. Infatti l'aumento parossistico dei valori pressori che si osserva 18-36 ore dalla sospensione della clonidina (denominato "effetto rebound"), che sebbene raramente può essere osservato anche con la terapia transdermica, può essere peggiorato dalla simultanea somministrazione di un beta-bloccante. Infatti questi farmaci, bloccando i recettori beta-adrenergici vascolari, che inducono vasodilatazione, lasciano i recettori alfa-adrenergici vasoconstrictori esposti all'aumento delle catecolamine plasmatiche indotto dall'ipertono simpatico conseguente alla sospensione della clonidina. Inoltre i beta-bloccanti non devono essere associati ai calcio-antagonisti non diidropiridinici, in quanto questi farmaci sommerebbero i rispettivi effetti cronotropi, dromotropi e inotropi negativi.

In conclusione la terapia di combinazione rappresenta un elemento fondamentale per un corretto trattamento farmacologico del paziente iperteso. Infatti l'associazione razionale di due molecole può determinare non solo una maggior efficacia terapeutica, ma anche migliorare la tollerabilità del trattamento, riducendo sia gli effetti collaterali che le eventuali modificazioni sul profilo elettrolitico e metabolico.

FIGURA 2.

La meta-analisi di Gupta et al. indica che le associazioni fisse sono utili nella pratica clinica in quanto migliorano la compliance al trattamento e come conseguenza un maggior numero di pazienti non abbandona la terapia ⁷.



La scarsa aderenza del paziente iperteso al regime terapeutico prescritto

Una scarsa aderenza (o compliance) del paziente verso la terapia prescritta rappresenta un problema clinicamente rilevante, anche se molto spesso sottovalutato, in quanto previene la possibilità di raggiungere la normalizzazione dei valori pressori e quindi ostacola l'ottenimento di una protezione efficace del paziente dalle complicanze CV. È stato in effetti dimostrato che in pazienti con aderenza alla terapia inferiore all'80% il rischio relativo di sviluppare eventi CV aumentava di quasi 4 volte ⁶.

Per quanto riguarda le cause della limitata aderenza del paziente ai regimi terapeutici prescritti, questa si manifesta soprattutto quando questi ultimi includono farmaci che debbono essere assunti più volte nella giornata o che sono caratterizzati da importanti effetti collaterali. Tuttavia è altresì importante comprendere come talvolta non si possa prescindere da un regime terapeutico complesso, sia per ottenere un'efficace riduzione dei valori pressori, ma anche per una correzione del rischio CV globale (ad es. la necessità di associare una tera-

pia anticolesterolemica, antidiabetica o antiaggregante piastrinica). Pertanto diventa di cruciale importanza saper impostare un regime terapeutico non solo in grado di controllare in modo efficace la pressione arteriosa, ma che possa anche essere il più semplice possibile e ridurre al minimo gli effetti collaterali.

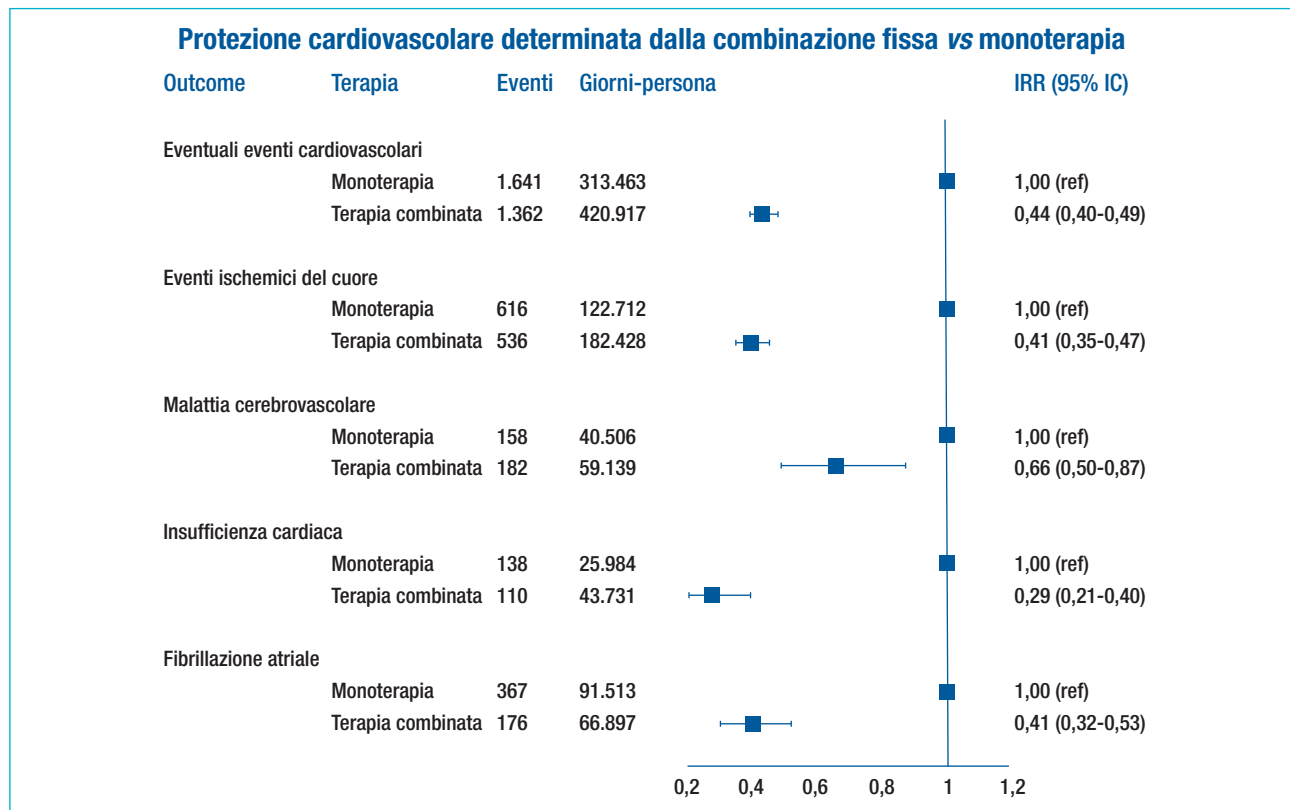
A questo riguardo le linee guida raccomandano, quando possibile, di utilizzare una combinazione fissa di farmaci antipertensivi. È ampiamente dimostrato, infatti, che l'utilizzo di combinazioni fisse aumenta l'aderenza alla terapia antipertensiva, migliorando così il controllo dei valori pressori e di conseguenza assicurando una maggiore protezione dagli eventi CV ⁷ (Fig. 2).

Un recente studio eseguito analizzando le prescrizioni dei farmaci nella Regione Lombardia dimostra che chi inizia il trattamento con una combinazione fissa di farmaci antipertensivi ha una miglior prognosi rispetto a chi assume una combinazione estemporanea ⁸ (Fig. 3).

Pertanto tutte le evidenze scientifiche concordano nel dimostrare il razionale e il vantaggio per i nostri pazienti di utilizzare una combinazione fissa di farmaci antipertensivi. Infine è necessario ricordare che la tollerabilità è elemento cruciale per una buona

FIGURA 3.

Questo studio paragona l'efficacia sugli eventi cardiovascolari di una iniziale terapia antipertensiva con una combinazione fissa rispetto a una monoterapia. È evidente come la combinazione fissa offra una migliore cardioprotezione rispetto al singolo farmaco⁸.



compliance alla terapia antipertensiva. D'altra parte il trattamento cronico di una patologia asintomatica quale l'ipertensione arteriosa, che molto spesso colpisce persone ancora giovani, non può prescindere dalla migliore tollerabilità possibile. E questo è un dato importante perché le varie classi di farmaci, mentre mostrano un'efficacia simile nel ridurre la pressione arteriosa, hanno una ben diversa tollerabilità, che si tramuta in una differente compliance del paziente alla terapia. A questo riguardo è noto che gli AT-1 antagonisti siano i farmaci che più degli altri assicurano la migliore tollerabilità e di conseguenza il minor tasso di sospensione della terapia.

Perché è razionale associare un AT-1 antagonista e un calcio-antagonista?

L'associazione di queste due classi di farmaci è tra quelle sicuramente da preferire nella pratica clinica quotidiana per molte ragioni.

Dal punto di vista della farmacodinamica questa associazione è razionale in quanto, mentre il calcio-antagonista causa un'attivazione riflessa del SRA, l'AT-1 antagonista blocca l'attività del SRA. Quindi il meccanismo d'azione dei due farmaci è sinergico e questa è la base per un'associazione razionale.

Inoltre entrambe queste classi di farmaci sono risultate essere efficaci sia sul danno d'organo causato dall'ipertensione, sia sugli eventi clinici CV. A questo proposito lo studio COPE (*Cognitive decline in Older Patients with End stage renal disease*) ha dimostrato l'efficacia proprio della combinazione AT-1 antagonista/calcio-antagonista sugli eventi CV. Inoltre possono essere sicuramente sottolineati i risultati degli studi ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure-Lowering Arm*) e ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) che hanno dimostrato come l'associazione

ACE-inibitore/calcio-antagonista sia superiore rispettivamente all'associazione beta-bloccante/diuretico o ACE-inibitore/diuretico.

Un altro dato importante è che, come già precedentemente commentato, la presenza dell'AT-1 antagonista riduce l'incidenza del più importante effetto collaterale del calcio-antagonista e cioè l'edema premalleolare. Pertanto, considerando l'ottimale tollerabilità degli AT-1 antagonisti e riducendo significativamente l'unico effetto collaterale importante dei calcio-antagonisti, è ovvio che questa associazione possa essere considerata di prima scelta nella terapia dell'ipertensione arteriosa.

E a questo riguardo le linee guida ESH/ESC, sia nell'edizione del 2013 che in quella del 2018, indicano chiaramente che l'associazione AT-1 antagonista/calcio-antagonista sia tra quelle da preferire nel trattamento del paziente iperteso.

Ovviamente nella pratica clinica è doveroso porsi il quesito se tutte le possibili combi-

nazioni AT-1 antagonista/calcio-antagonista siano equivalenti. Non essendoci studi di confronto fra le varie molecole o combinazione di molecole, la scelta dovrebbe essere determinata sulla base delle seguenti motivazioni:

- farmaci che abbiano un profilo farmacocinetico simile in modo da non aver problemi sia per quanto riguarda l'efficacia al tempo di picco, sia soprattutto per la durata d'azione di 24 ore, parametro fondamentale per determinare l'efficacia di un farmaco antipertensivo;
- farmaci che abbiano una documentata efficacia sugli eventi CV sulla base di studi clinici di intervento.

Quale calcio-antagonista scegliere?

Ebbene la risposta a questa domanda è ovvia e non deriva da un'opinione personale, ma dall'analisi della letteratura che è stata esposta nei capitoli precedenti.

Le varie dimostrazioni delle caratteristiche favorevoli dei calcio-antagonisti, sia sul danno d'organo sia sugli eventi clinici, derivano in gran parte dagli studi VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*), CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*), PREVENT (*Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism*), CAPARES (*Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study*), ASCOT, ACCOMPLISH, nei quali la molecola di scelta è sempre stata l'amlodipina. Oltre poi a questa serie veramente importante di evidenza scientifica non deve essere trascurata l'esperienza clinica delle migliaia di pazienti trattati con efficacia e soddisfazioni nella pratica clinica quotidiana.

Pertanto è ovvio concludere che certamente l'amlodipina è il calcio-antagonista di prima scelta. Se appena introdotto nella pratica clinica questo farmaco si faceva apprezzare per l'evidente effetto antipertensivo, l'accumularsi delle evidenze scientifiche ne hanno dimostrato un'efficacia che va ben oltre la semplice riduzione della pressione arteriosa. Forse proprio un maggior utilizzo di questo farmaco nella pratica clinica quotidiana, sia come farmaco di prima scelta sia come terapia di associazione, potrebbe essere una delle armi a disposizione sia

per migliorare il controllo dei valori pressori nella popolazione generale, sia per ottenere una riduzione della patologia CV.

La dimostrazione che l'amlodipina è il calcio-antagonista di prima scelta sta nel fatto che la maggior parte delle combinazioni fisse tra ACE-inibitori o AT-1 antagonisti siano state realizzate proprio con questo farmaco.

Pertanto per la scelta di una terapia appropriata diventa cruciale identificare l'AT-1 antagonista con il miglior profilo farmacocinetico e una solida letteratura di efficacia sugli eventi clinici.

Quale AT-1 antagonista scegliere?

Indubbiamente tra i vari AT-1 antagonisti, disponibili nella pratica clinica quotidiana, il candesartan ha uno dei migliori profili di efficacia e sicurezza. Il farmaco, infatti, è un antagonista non-competitivo dei recettori AT-1 e questo ne determina una forte stabilità di legame e quindi una notevole efficacia.

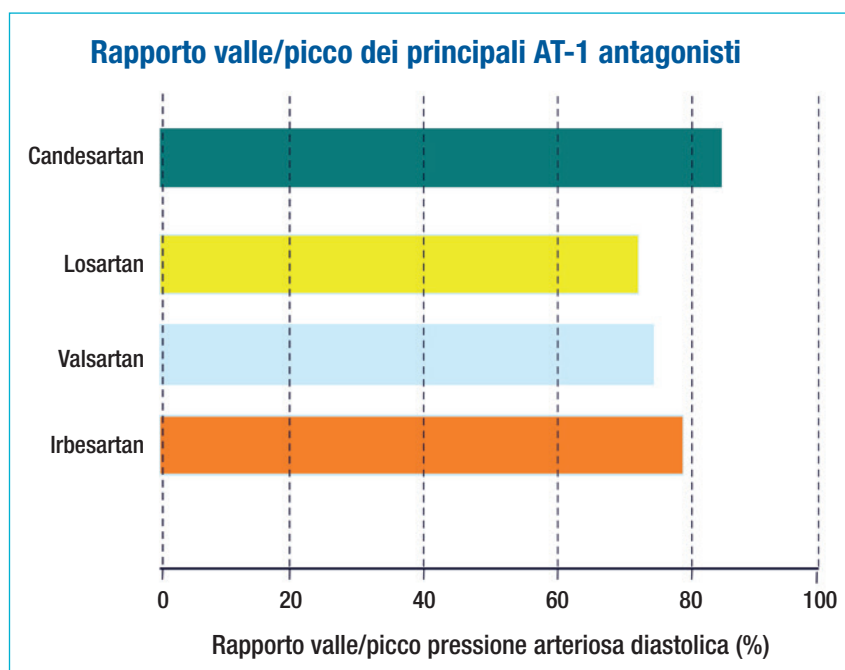
Il farmaco fu introdotto in commercio alle dosi di 8 e 16 mg/die, ma, con l'evoluzione delle conoscenze sulla molecola, il dosaggio moderno è di 16-32 mg/die.

Questa molecola ha una prolungata durata d'azione con un rapporto valle/picco > all'80% (Fig. 4) e pertanto il profilo farmacocinetico è molto simile a quello dell'amlodipina. La sua efficacia antipertensiva è elevata e in linea con i principali farmaci delle varie classi. In uno studio di confronto l'effetto antipertensivo del candesartan è risultato sovrapponibile a quello dell'amlodipina. Infine è necessario sottolineare come in tutti gli studi clinici di efficacia la tollerabilità del farmaco è risultata simile a quella del placebo.

Per quanto riguarda il danno d'organo il candesartan si è dimostrato efficace nel ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra e nell'assicurare la nefroprotezione sia in pazienti con nefropatia diabetica, sia non diabetica [studi CALM (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria*) e DIRECT (*Diabetic Retinopathy Candesartan Trials*)]. Infine il farmaco ha dimostrato la sua efficacia sugli eventi CV in numerosi studi di intervento sia nell'ipertensione arteriosa [SCOPE (*Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*), TROPHY (*Trial of Preventing Hypertension*), AMAZE (*A Multicenter Trial using ATACAND-ZESTRIL vs ZESTRIL to Evaluate the Effects on Lowering Blood Pressure*)], nei pazienti a elevato rischio

FIGURA 1.

Rapporto valle/picco dei principali AT-1 antagonisti. È evidente che il candesartan abbia un controllo più omogeneo dei valori pressori nelle 24 ore ⁹.



CV (*Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors*, ACCESS), sia nei pazienti con scompenso cardiaco (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*, CHARM).

Pertanto se analizziamo le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del candesartan insieme alla sua efficacia sui valori di pressione arteriosa, sul danno d'organo ed, elemento più importante, sugli eventi CV in pazienti con differenti caratteristiche, è possibile concludere che questo farmaco possa essere associato in modo ottimale con l'amlodipina.

In quali pazienti è indicato prescrivere la combinazione fissa candesartan/amlodipina?

Le caratteristiche di questa associazione consentono la sua somministrazione nella maggior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa.

Nel paziente iperteso lieve-moderato non complicato questa associazione si fa preferire per l'efficacia antipertensiva (che può essere modulata scegliendo i dosaggi più appropriati di entrambi i componenti) e per l'elevatissima tollerabilità. A questo proposito è necessario ricordare come le linee guida ESH/ESC 2018 indicano la possibilità di cominciare il trattamento antipertensivo proprio con una combinazione fissa a basso dosaggio e per questa opportunità la scelta della combinazione candesartan/amlodipina (ad es. 16/5 mg/die, rispettivamente) è sicuramente ottimale.

Anche in pazienti con danno d'organo e rischio elevato o molto elevato (ad es. per pregresso evento CV), la combinazione candesartan/amlodipina è sicuramente di prima scelta per la sua efficacia sulla protezione d'organo e sugli eventi CV. Ovviamente in questo caso sarebbero da preferirsi i

dosaggi più elevati (ad es. 32/10 mg/die), tenendo comunque presente che anche con questa posologia il profilo di tollerabilità della combinazione non si modifica in modo sostanziale.

Conclusioni

La terapia dell'ipertensione arteriosa è tuttora un problema non risolto nella pratica clinica quotidiana, in quanto questo fattore di rischio continua a rappresentare la prima causa di decessi al mondo.

Uno degli ostacoli maggiori all'efficacia della trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa è rappresentato dalla bassa aderenza alla terapia. In accordo da quanto espresso dalle linee guida l'utilizzo delle associazioni fisse nella terapia dell'ipertensione arteriosa deve essere raccomandato per migliorare l'aderenza allo schema terapeutico. È ormai dimostrato che una miglior aderenza alla terapia si traduca in un miglior controllo dei valori pressori e quindi in una maggiore efficacia nella prevenzione degli eventi CV.

Tra le varie nuove combinazioni fisse che sono ora disponibili nella pratica clinica quotidiana, le evidenze della letteratura scientifica indicano chiaramente come l'associazione candesartan/amlodipina abbia sicuramente le caratteristiche di efficacia e tollerabilità da farla considerare una delle migliori opzioni disponibili per il trattamento del paziente iperteso.

Bibliografia

- 1 Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. *Comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet 2012;380:2224-60.
- 2 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol 2018;71:e127-248.
- 3 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension*. J Hypertens 2018;36:1953-2041.
- 4 ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension*. J Hypertens 2013;31:1925-38.
- 5 Taddei S. *Combination therapy in hypertension: what are the best options according to clinical pharmacology principles and controlled clinical trial evidence?* Am J Cardiovasc Drugs 2015;15:185-94.
- 6 Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, et al. *The relative risk of incident coronary disease associated with recently stopping the use of β -blockers*. JAMA 1990;263:1653-7.
- 7 Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. *Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis*. Hypertension 2010;55:399-407.
- 8 Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. *Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension*. Eur Heart J 2018 Jul 27. doi: 10.1093/eurheartj/ehy420 [Epub ahead of print].
- 9 Song JC, White CM. *Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among angiotensin II receptor antagonists*. Pharmacotherapy 2000;20:130-9.
- 10 Easthope SE, Jarvis B. *Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension*. Drugs 2002;62:1253-87.