



IPERTENSIONE ARTERIOSA

La terapia combinata





INDICE

- 6** ACE-inibitori e calcio-antagonisti
- 7** Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori)
Componenti del sistema renina-angiotensina | Effetti biologici dell'angiotensina II | Farmacologia ed effetti collaterali degli ACE-inibitori | Interazioni farmacologiche
- 19** Calcio-antagonisti
Meccanismi d'azione
- 23** Terapia combinata
- 31** Bibliografia



ACE-INIBITORI E CALCIO-ANTAGONISTI

Gli ACE-inibitori e i calcio-antagonisti sono due classi di farmaci antipertensivi tra le più frequentemente utilizzate nel trattamento dei pazienti ipertesi sia non complicati che con comorbidità.

L'utilizzo di un ACE-inibitore rappresenta la prima opzione terapeutica in quasi tutte le categorie di pazienti ipertesi, sia in monoterapia che nella terapia di associazione, sia in pazienti non complicati che con comorbidità.

Gli ACE-inibitori sono farmaci efficaci:

- ◆ per ridurre i valori pressori, gli eventi cardiovascolari (CV) maggiori, l'incidenza di fibrillazione atriale e la mortalità;
- ◆ per rallentare la progressione della nefropatia cronica (diabetica e non diabetica);
- ◆ per la prevenzione e la regressione dello scompenso cardiaco nei pazienti con disfunzione sistolica;
- ◆ per prevenire le alterazioni della morfologia dell'apparato cardiovascolare (rimodellamento).

Inoltre, sono indicati nei pazienti post-infartuati o in quelli con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione, due frequenti complicanze dell'ipertensione arteriosa. Non di meno, gli ACE-inibitori presentano un buon profilo di sicurezza e modesti effetti collaterali. Poche sono le controindicazioni assolute al loro utilizzo, in particolare:

- ◆ gravidanza
- ◆ iperkaliemia;
- ◆ stenosi delle arterie renali.

I calcio-antagonisti sono farmaci altrettanto efficaci nel ridurre i livelli pressori, gli eventi CV maggiori e la mortalità. Rispetto alle altre classi di antipertensivi sembrano essere dotati di un'efficacia maggiore nella prevenzione dell'ictus, ma inferiore nella prevenzione dello scompenso cardiaco.

Anche i calcio-antagonisti sono farmaci efficaci sia in monoterapia che in associazione, e presentano poche controindicazioni, tra le quali:

- ◆ tachiaritmie;
- ◆ insufficienza cardiaca;
- ◆ pregresso, severo, edema degli arti inferiori.

INIBITORI DELL'ENZIMA DI CONVERSIONE DELL'ANGIOTENSINA (ACE-INIBITORI)

L'effetto di tutti gli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina (RAS) è di inibire la conversione dell'angiotensina I (ATI) in angiotensina II (ATII), peptide più attivo correlato all'angiotensina con molteplici effetti biologici. L'inibita produzione di angiotensina II porta a una riduzione della pressione arteriosa e all'aumento della natriuresi attraverso diversi meccanismi.

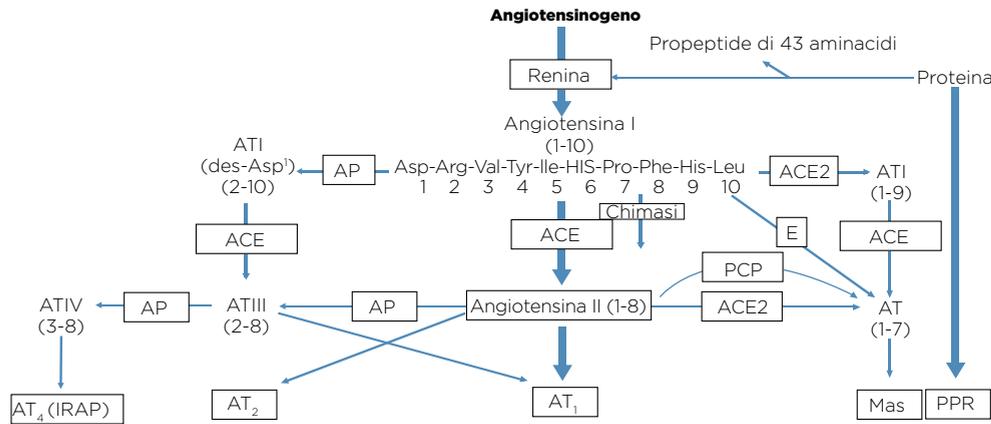
Componenti del sistema renina-angiotensina

Alla base del sistema renina-angiotensina vi è l'**angiotensinogeno**, una glicoproteina sintetizzata principalmente, ma non esclusivamente, dal fegato. La sintesi e la secrezione dell'angiotensinogeno vengono stimulate dal processo infiammatorio, dall'insulina, dagli estrogeni, dai glucocorticoidi, dagli ormoni tiroidei e dall'angiotensina II (attraverso un meccanismo di feedback).

A partire dall'angiotensinogeno, attraverso un primo taglio proteolitico catalizzato dalla renina, un enzima secreto dai reni, si ottiene l'angiotensina I. La renina è il principale determinante della velocità di sintesi dell'angiotensina II. Diversi meccanismi concorrono alla regolazione della secrezione di renina, due dei quali agiscono localmente nel rene: via della macula densa (un'alterazione del riassorbimento di NaCl modifica il rilascio di renina); via dei barocettori renali (variazioni pressorie, inducono, mediante un meccanismo di feedback negativo, una riduzione del rilascio di renina in risposta a un aumento della pressione arteriosa). Il terzo meccanismo invece – via di segnalazione mediata dal sistema β -adrenergico – agisce tramite il sistema nervoso centrale ed è mediato dal rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose ortosimpatiche (il legame dei recettori β_1 -adrenergici delle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare ai loro agonisti, in particolare all'adrenalina, determina un incremento del rilascio di renina).

A partire dall'angiotensina I, grazie a un secondo taglio proteolitico operato dall'ACE, si ottiene l'angiotensina II.

• **Figura 1** I componenti del sistema renina-angiotensina



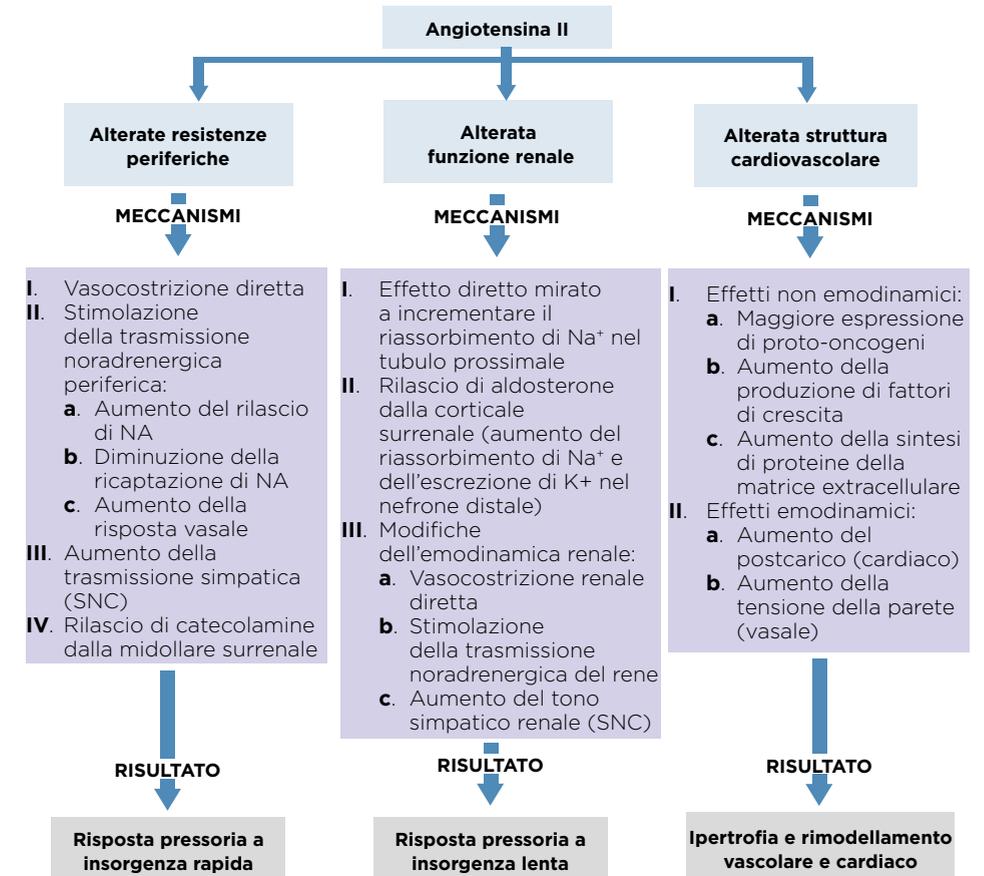
Le frecce spesse indicano la via classica e le frecce sottili quella alternativa. ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; AT, angiotensina; AP, aminopeptidasi; IRAP, aminopeptidasi regolate dall'insulina; PCP, propilcarbossipeptidasi; PRR, recettore della (pro) renina. Recettori coinvolti: AT₁, AT₂, Mas, AT₄ e PRR.

Fonte: Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*. XII edizione, Zanichelli, Bologna 2012.

L'ACE è un enzima relativamente aspecifico che taglia diversi substrati oltre all'ATI, tra i quali anche la bradichinina. Infatti l'ACE è identico alla chininasi II, l'enzima principalmente responsabile dell'inattivazione della bradichinina e di altri potenti vasodilatatori. L'ACE si trova sul versante lumenale delle cellule endoteliali in tutto il sistema circolatorio. Sia l'ATI che l'ATII esercitano i loro effetti legandosi a due tipi di recettori AT₁ e AT₂. La maggior parte degli effetti biologici conosciuti dell'angiotensina II è mediata dal recettore AT₁. I ruoli funzionali dei recettori AT₂ sono poco conosciuti, ma potrebbero controbilanciare quelli del recettore AT₁, e avere quindi effetti antiproliferativi, vasodilatatori e anti-pertensivi. I recettori AT₁ presentano complessi sistemi di trasduzione del segnale intracellulare che possono produrre effetti variabili in base al tipo cellulare coinvolto.

Si ritiene che il sistema renina-angiotensina includa sia un sistema RAS locale (tissutale), sul quale agirebbero gli ACE-inibitori, sia vie alterna-

• **Figura 2** I tre principali effetti dell'angiotensina II e i loro meccanismi



Fonte: Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*. XII edizione, Zanichelli, Bologna 2012.

tive per la sintesi di angiotensina II (ACE-indipendenti), con formazione di diversi peptidi attivi specifici per ulteriori sottotipi di recettori AT.

Effetti biologici dell'angiotensina II

Gli effetti principali dell'angiotensina II sul sistema cardiocircolatorio includono:

- ◆ una risposta pressoria rapida;
- ◆ una risposta pressoria lenta;
- ◆ ipertrofia e rimodellamento cardiaco.

Risposta pressoria rapida

La risposta pressoria rapida all'ATII **aiuta a mantenere stabile la pressione in seguito a una situazione ipotensiva acuta**. Questo tipo di risposta è dovuto al **rapido incremento delle resistenze periferiche totali** che si ottiene attraverso molteplici meccanismi.

- ◆ **Vasocostrizione diretta.** L'ATII provoca la costrizione delle arteriole precapillari e, in minor misura, delle venule postcapillari attivando i recettori AT_1 localizzati sulle cellule muscolari lisce vasali. L'effetto vasocostrittore è tuttavia variabile sui diversi letti vascolari. Infatti, la vasocostrizione diretta è più marcata a livello renale, leggermente inferiore a livello dei vasi splanchnici, notevolmente minore a livello dei vasi cerebrali, di quelli polmonari e della muscolatura scheletrica.
- ◆ **Stimolazione della trasmissione noradrenergica periferica.** L'ATII stimola il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose del sistema simpatico, ne diminuisce la ricaptazione e promuove la risposta vasale a questo neurotrasmettitore (costrizione dei vasi mesenterici e riduzione del flusso ematico renale ed epatico).
- ◆ **Effetti sul sistema nervoso centrale** (aumento della trasmissione simpatica).
- ◆ **Rilascio di catecolamine** (adrenalina e noradrenalina) dal surrene.

Risposta pressoria lenta

L'ATII è in grado di provocare una risposta pressoria lenta, che stabilizza a lungo la pressione, inducendo **modificazioni della funzionalità renale**. Gli effetti biologici dell'ATII sul rene sono diversi:

- ◆ **Effetti diretti dell'ATII sul riassorbimento di sodio.** L'ATII riduce l'escrezione urinaria di Na^+ e di acqua, mentre provoca un aumento dell'escrezione di K^+ .
- ◆ **Rilascio di aldosterone dal surrene.** L'ATII stimola la sintesi e la secrezione di aldosterone dal surrene. L'aldosterone è un ormone steroideo che agisce sui tubuli distali e collettori e induce un aumento del riassorbimento di Na^+ e di escrezione del K^+ .
- ◆ **Modificazioni dell'emodinamica renale.** L'ATII riduce il flusso renale e la funzione escretoria provocando la vasocostrizione diretta

della muscolatura liscia vasale, aumentando il tono simpatico renale e stimolando la trasmissione noradrenergica renale. In condizioni fisiologiche, l'ATII riduce leggermente la velocità di filtrazione glomerulare (GFR); tuttavia, al contrario, in caso di ridotta pressione a livello dell'arteria renale (come nei casi di stenosi) l'ATII aumenta il GFR. Pertanto, gli ACE-inibitori (e più in generale i bloccanti del sistema renina-angiotensina-RAS) possono provocare insufficienza renale acuta nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi unilaterale in presenza di un unico rene.

Ipertrofia (vascolare e cardiaca) e rimodellamento

L'ATII esercita molteplici effetti anche sulle cellule muscolari lisce vasali, sui miociti cardiaci e sui fibroblasti. In particolare, l'ATII può determinare:

- ◆ stimolo alla migrazione, proliferazione e ipertrofia delle cellule muscolari lisce vasali;
- ◆ aumento della sintesi di matrice extracellulare da parte delle cellule muscolari lisce vasali e dei fibroblasti cardiaci;
- ◆ ipertrofia dei miociti cardiaci.

Tali effetti dell'ATII sono dovuti a un'azione diretta sulle cellule tramite l'induzione dell'espressione di proto-oncogeni specifici (c-Fos, c-Jun) i cui prodotti (Fos e Jun) alterano l'espressione di geni coinvolti nella crescita cellulare. Si verifica, inoltre, l'aumento dell'espressione di geni che codificano per proteine della matrice extracellulare (collagene, fibronectina). A tutto ciò si aggiungono anche alcuni effetti emodinamici indotti dall'ATII, come modificazioni del precarico (aumento della volemia dovuto alla ritenzione di Na⁺) e del postcarico (aumento della pressione arteriosa). Questi effetti dell'ATII (mediati sia emodinamicamente che non) concorrono a indurre modificazioni patologiche (ipertrofia cardiaca e rimodellamento) dell'apparato cardiovascolare e comportano un aumentato rischio di morbilità e mortalità.

Farmacologia ed effetti collaterali degli ACE-inibitori

L'effetto degli ACE-inibitori sul RAS è di inibire la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, e conseguentemente ridurre i relativi effetti biologici, con il risultato finale di abbassare la pressione arteriosa ed aumentare la natriuresi. Ma poiché l'enzima ACE ha molteplici substrati, la sua inibizione può causare anche altri effetti come un aumento dei livelli di bradichinina che, a sua volta, stimola la biosintesi di prostaglandine. Inoltre, gli ACE-inibitori aumentano la liberazione di renina e la formazione di ATI, interferendo con i feedback del rilascio di renina. L'accumulo di ATI porta questa proteina a destini metabolici alternativi con maggiore produzione di angiotensine di tipo diverso.

Gli ACE-inibitori possono essere distinti in tre grandi gruppi in base alla differente struttura chimica:

1. ACE-inibitori contenenti un gruppo sulfidrilico, correlati strutturalmente al captopril.
2. ACE-inibitori contenenti un dicarbossile, correlati strutturalmente all'enalapril. Questo è il gruppo più rappresentato comprendendo: perindopril; lisinopril; benazepril; quinapril; moexipril; ramipril;trandolapril.
3. ACE-inibitori contenenti un atomo di fosforo, correlati strutturalmente al fosinopril.

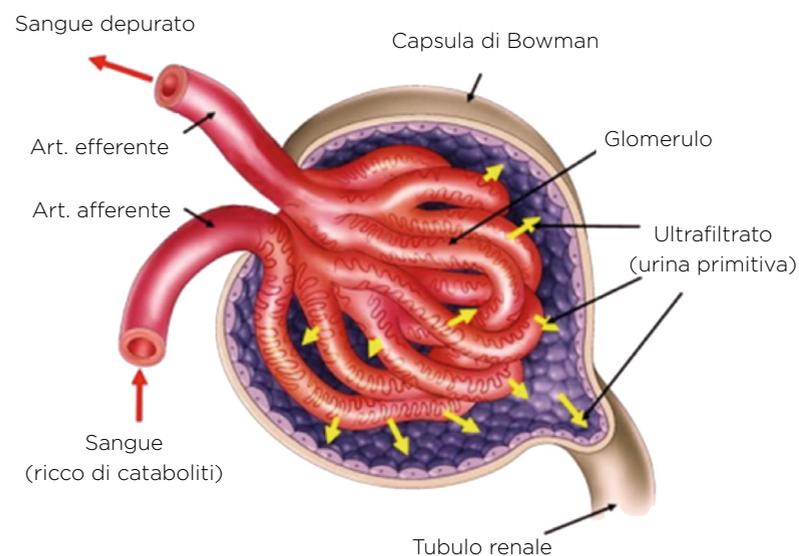
Attualmente, in Italia, gli **ACE-inibitori** utilizzati in clinica **sono tredici** e, in linea generale, **si differenziano in base alla potenza, alla farmacocinetica e alla modalità di inibizione dell'ACE** (cioè per effetto diretto del farmaco o di un suo metabolita attivo). Infatti, molti ACE-inibitori sono profarmaci che hanno una potenza molto inferiore rispetto ai metaboliti attivi, ma presentano una biodisponibilità, in quanto somministrati per via orale, notevolmente maggiore rispetto a questi ultimi.

Tutti gli ACE-inibitori sono simili per quanto concerne le indicazioni terapeutiche, gli effetti collaterali e le controindicazioni. Tuttavia, **presentano notevoli differenze per ciò che riguarda la distribuzione nei tessuti** ed è possibile che questa diversità venga sfruttata per inibire alcuni RAS a livello locale (tissutale), lasciandone altri relativamente inalterati. Ciò può tradursi in un effetto più o meno favorevole sulla qualità della vita.

La maggior parte degli ACE-inibitori ha una **clearance prevalentemente renale**; pertanto, in caso di nefropatia, si potrebbe ridurre in modo significativo l'eliminazione dal plasma, rendendo necessaria la diminuzione del dosaggio da somministrare. Fanno eccezione il fosinopril e lo spirapril che vengono eliminati in ugual misura per via renale ed epatica. Il dosaggio degli ACE-inibitori dovrebbe essere ridotto anche nei soggetti con livelli elevati di renina (ad esempio, nello scompenso cardiaco o nella carenza di Na⁺), in quanto l'aumento dell'attività plasmatica della renina induce una risposta ipotensiva maggiore nei pazienti trattati con questa classe di antipertensivi.

Gli ACE-inibitori **provocano dilatazione arteriolare sistemica**, in particolare a livello dell'arteriola afferente e dell'arteriola efferente renale, **e aumentano la capacitance delle arterie di grosso calibro**, contribuendo alla riduzione della pressione sistolica.

• **Figura 3** Arteriola afferente e arteriola efferente



Nei pazienti con ipertensione non complicata, la funzione cardiaca risulta, in genere, poco alterata dal farmaco. La secrezione di aldosterone è ridotta, ma non marcatamente alterata, dagli ACE-inibitori. La ritenzione eccessiva di K^+ si può verificare solo nei pazienti con alterazioni renali o in terapia con potassio o altri farmaci che ne riducono l'escrezione (ad esempio, i diuretici risparmiatori di K^+).

Gli ACE-inibitori sono efficaci nel normalizzare la pressione in circa il 50% dei pazienti con ipertensione lieve o moderata. Mentre **la loro efficacia**, in questo tipo di pazienti, **aumenta fino al 90% se associati a un secondo farmaco antipertensivo con diverso meccanismo d'azione** (calcio-antagonista, diuretico o β -bloccante).

Nella maggior parte dei casi, gli ACE-inibitori sono sicuri e ben tollerati. Inoltre, possono migliorare la sensibilità all'insulina nei pazienti con insulino-resistenza. Tuttavia, tra i possibili effetti collaterali, relativamente infrequenti, rientrano i seguenti.

- ◆ **Ipotensione.** Per lo più nei pazienti con reninemia elevata, o con carenze saline, o nei soggetti affetti da scompenso cardiaco e in terapia con associazioni di antipertensivi.

- ◆ **Tosse.** Nel 5-20% dei pazienti può insorgere tosse secca, conseguente all'accumulo nei polmoni di bradichinina, sostanza P, e/o prostaglandine. La tosse, in genere, scompare entro 4 giorni dalla sospensione del farmaco o, a volte, semplicemente riducendo la dose di ACE-inibitore.
- ◆ **Iperkaliemia.** Rara nei pazienti con funzionalità renale nella norma. Possibile nei pazienti nefropatici, diabetici o in concomitante terapia con diuretici risparmiatori di K^+ , supplementi di K^+ , β -bloccanti o FANS.
- ◆ **Insufficienza renale acuta.** Possibile nei pazienti con bassa pressione di perfusione renale (in caso di stenosi bilaterale delle arterie renali, stenosi monolaterale in soggetti monorene, insufficienza cardiaca o ipovolemia secondaria a diarrea profusa o all'uso di diuretici).
- ◆ **Eruzioni cutanee.** Occasionali, associate o meno a prurito. Si risolvono, in genere, riducendo il dosaggio dell'ACE-inibitore o con l'uso di antistaminici.
- ◆ **Angioedema.** Si può riscontrare nello 0,1-0,5% dei pazienti con comparsa rapida di gonfiore di naso, gola, bocca, glottide, laringe, labbra e/o lingua. Alla sospensione degli ACE-inibitori l'angioedema scompare nell'arco di ore. Negli afroamericani il rischio di angioedema indotto da ACE-inibitori è 4,5 volte superiore ai caucasici. Sebbene raro, l'angioedema intestinale è possibile e caratterizzato da vomito, diarrea acquosa e dolore addominale.
- ◆ **Altri rari effetti collaterali** comprendono: neutropenia; epatotossicità; glicosuria in assenza di iperglicemia; disgeusia (alterazione o perdita del gusto).

Interazioni farmacologiche

- ◆ Gli antiacidi possono ridurre la biodisponibilità degli ACE-inibitori.
- ◆ L'assunzione concomitante di capsaicina può peggiorare la tosse indotta dagli ACE-inibitori.
- ◆ I FANS possono ridurre la risposta antipertensiva agli ACE-inibitori.
- ◆ I diuretici risparmiatori di K^+ , o supplementi di tale ione, aumentano il rischio di iperkaliemia indotta dagli ACE-inibitori.
- ◆ Gli ACE-inibitori possono aumentare i livelli plasmatici di digossina e litio.

• **Figura 4** Farmacocinetica degli ACE-inibitori

ACE-INIBITORI ATTUALMENTE IN COMMERCIO IN ITALIA	Molti ACE-inibitori sono profarmaci
Captopril Perindopril Ramipril Zofenopril Quinapril Spirapril Trandolapril Benazepril Cilazapril Delapril Fosinopril Lisinopril Moexipril	Gli ACE-inibitori presentano notevoli differenze riguardo a parametri farmacocinetici <ul style="list-style-type: none">• Biodisponibilità: dal 25% del lisinopril al 75% del captopril• Emivita: variabile dalle 2 h alle 17 h• Legame proteico: dallo 0% (lisinopril) al 97% (quinapril)• Notevoli differenze riguardo a distribuzione tissutale• Prevalente clearance renale (fosinopril e spirapril eliminati in uguale misura per via epatica e renale)

Captopril

È stato il primo ACE-inibitore a uso clinico a essere immesso sul mercato. Contiene un gruppo sulfidrilico. Il captopril, assunto per via orale, viene rapidamente assorbito e presenta una biodisponibilità di circa il 75%. Il farmaco dovrebbe essere assunto a digiuno (almeno un'ora prima dei pasti) perché l'assunzione di cibo ne riduce la biodisponibilità. L'escrezione è prevalentemente per via renale. Poiché l'eliminazione del farmaco avviene velocemente, con un'emivita breve, di circa 2 ore, sono necessarie due o tre somministrazioni/die di captopril.

Perindopril

È un profarmaco, contenente un gruppo dicarbossile. Il 30-50% del farmaco biodisponibile viene idrolizzato da alcune esterasi epatiche, per dare origine al metabolita attivo, il perindoprilato. Il restante 70-50% si trasforma in metaboliti inattivi. Tutti i metaboliti vengono escreti principalmente per via renale. A differenza del perindopril, la cui biodisponibilità orale (75%) non viene influenzata dall'assunzione di cibo, il perindoprilato subisce una riduzione del 35%. Il picco plasmatico del perindoprilato si raggiunge in 3-7 ore. Il perindoprilato presenta una cinetica di eliminazione bifasica, con un'emivita di 3-10 ore (la componente principale di eliminazione) e 30-120 ore (in piccola parte, per la

lenta dissociazione del farmaco dall'ACE tissutale). Pertanto, è possibile la monosomministrazione orale del farmaco.

Enalapril

È un profarmaco trasformato nel metabolita attivo, l'enalaprilato, ad opera di esterasi epatiche. Il farmaco, assunto per via orale, è assorbito rapidamente e mostra una biodisponibilità del 60%, non influenzata dal cibo. Il picco plasmatico dell'enalaprilato si raggiunge dopo 3-4 ore dall'assunzione e l'emivita è di circa 11 ore, grazie al forte legame con l'ACE. L'eliminazione avviene per lo più per via renale. È possibile la monosomministrazione del farmaco. L'enalaprilato è disponibile in forma orale e iniettabile.

Lisinopril

Il lisinopril è l'analogo lisinico dell'enalapril ma, a differenza di quest'ultimo, non è un profarmaco che richiede metabolizzazione, ma è già attivo di per sé. Somministrato per via orale viene assorbito rapidamente in modo variabile e incompleto, circa il 30%, indipendentemente dall'eventuale assunzione di cibo. Il picco plasmatico si ottiene dopo 7 ore, con un'emivita di circa 12 ore. L'eliminazione è per via renale. È possibile la monosomministrazione giornaliera.

Benazepril

È un profarmaco metabolizzato a livello epatico in benazeprilato, metabolita attivo. Il rapido, incompleto (37%), assorbimento del farmaco dopo somministrazione orale è solo leggermente ridotto dall'assunzione di cibo. L'escrezione avviene sia per via renale che per via epatica. Il picco plasmatico del benazeprilato è raggiunto in 1-2 ore, mentre l'emivita è di circa 10-11 ore. È possibile la monosomministrazione.

Fosinopril

Il metabolita attivo del fosinopril, profarmaco, è il fosinoprilato. Il fosinopril viene assorbito lentamente e solo per il 36%. La concomitante assunzione di cibo ne riduce la velocità, ma non il grado di assorbimento. Il farmaco presenta un'escrezione sia renale che epatica, pertanto la sua clearance non risulta modificata, in misura significativa, in caso di

insufficienza renale. Il picco plasmatico del fosinoprilato è raggiunto in 3 ore, e l'emivita è di circa 11 ore e mezza. Possibile la monosomministrazione.

Trandolapril

Il metabolita attivo del farmaco è il trandolaprilato, circa otto volte più potente rispetto al profarmaco iniziale. L'assorbimento orale non risente dall'eventuale assunzione di cibo. L'escrezione, sia del trandolaprilato che degli altri metaboliti inattivi, avviene per circa due terzi attraverso le feci e per il restante 33% con le urine. Il picco plasmatico del trandolaprilato si raggiunge tra le 4 e le 10 ore. Il trandolaprilato presenta un'eliminazione bifasica, con un'emivita iniziale di 10 ore (la componente principale di eliminazione), seguita da un'emivita più lunga dovuta alla lenta dissociazione della molecola dall'ACE tissutale.

Quinapril

È un profarmaco assorbito rapidamente ed idrolizzato in quinaprilato. Il quinapril raggiunge il picco plasmatico già dopo un'ora, a meno che non sia assunto insieme al cibo che ne ritarda la velocità, ma non il grado, di assorbimento orale (60%). L'escrezione del metabolita attivo avviene per i due terzi attraverso le urine e per il restante terzo con le feci. Il quinaprilato ha una cinetica di eliminazione bifasica con un'emivita iniziale di 2 ore e un'emivita finale prolungata di 25 ore, probabilmente dovuta al legame ad alta affinità del farmaco all'ACE tissutale.

Ramipril

Il metabolita attivo è il ramiprilato, ottenuto grazie all'idrolisi operata dalle esterasi epatiche sul ramipril. L'assorbimento orale (50-60%) è rapido e influenzato, nella velocità ma non nel grado, dalla concomitante assunzione di cibo. L'escrezione sia del ramiprilato che dei metaboliti inattivi avviene principalmente per via renale. Il picco plasmatico del ramiprilato si ottiene in 3 ore. La cinetica di eliminazione è trifasica, con emivite plasmatiche di 2-4 ore, 9-18 ore e oltre 50 ore, a causa dell'ampia distribuzione in tutti i tessuti del ramiprilato. La somministrazione giornaliera può essere singola o ripetuta.

Moexipril

È un profarmaco assorbito in modo incompleto. La biodisponibilità del moexiprilato, metabolita attivo, è del 13% ed è notevolmente ridotta dal cibo. Pertanto, la somministrazione, singola o ripetuta, deve avvenire un'ora prima dei pasti. Il picco plasmatico è raggiunto in 1,5 ore e l'emivita di eliminazione varia tra le 2 e le 12 ore.

CALCIO-ANTAGONISTI

I calcio-antagonisti (CCB) sono un importante gruppo di farmaci antipertensivi, **efficaci sia in monoterapia che come terapia di associazione**. Nei pazienti anziani e negli afro-americani, somministrati in monoterapia, permettono il raggiungimento di un buon controllo pressorio più spesso rispetto agli antipertensivi di altre classi. Ciò è da ricondursi, verosimilmente, ai bassi livelli di renina che si osservano generalmente in questi sottogruppi di pazienti. I calcio-antagonisti risultano inoltre efficaci anche nel **ridurre gli eventi cardiovascolari nei soggetti anziani con ipertensione sistolica isolata**, per i quali rappresentano pertanto il farmaco di scelta.

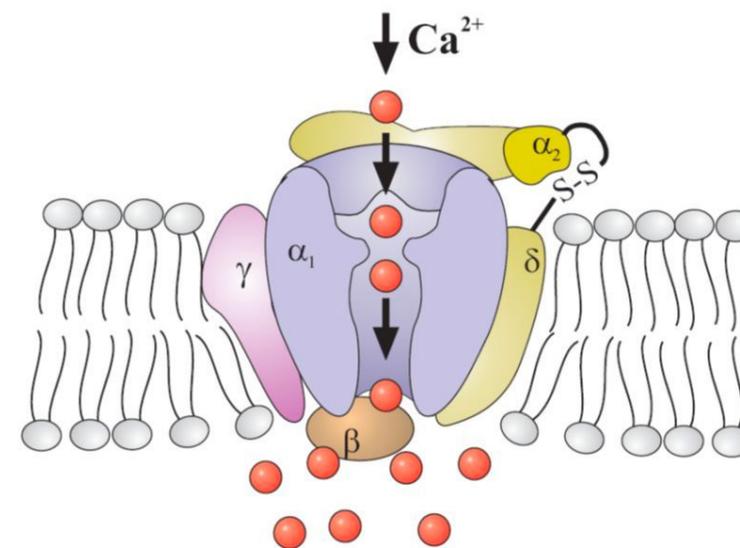
I CCB possono essere suddivisi in tre sottogruppi in base alla diversa struttura chimica, responsabile di fondamentali differenze farmacologiche. In particolare, si distinguono:

- ◆ **diidropiridine**: nifedipina; amlodipina; felodipina; isradipina; nicardipina; nisoldipina e nimodipina.
- ◆ **fenilalchilamine**: verapamil.
- ◆ **benzotiazepine**: diltiazem.

Meccanismi d'azione

Il razionale per l'impiego dei calcio-antagonisti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa si basa sulla conoscenza che questa patologia è spesso il risultato di un aumento delle resistenze vascolari periferiche. Tutti i calcio-antagonisti **sono efficaci nel determinare un rilassamento della muscolatura liscia dei vasi e quindi nel ridurre le resistenze vascolari periferiche**. Infatti, la contrazione della muscolatura liscia vasale dipende dalla concentrazione intracellulare di Ca^{2+} libero, che funge da innesco contrattile, e i calcio-antagonisti bloccano l'ingresso nelle cellule di questo ione. In particolare, sono degli specifici canali del calcio (canali del Ca^{2+} voltaggio-sensibili, di tipo L o canali lenti) che mediano la migrazione transmembrana e l'ingresso del Ca^{2+} nel muscolo liscio, nei miociti cardiaci e nelle cellule del nodo seno atriale (SA) e atrioventricolare (AV) in risposta alla depolarizzazione elettrica.

• **Figura 5** Subunità dei canali del calcio



Fonte: Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*. XII edizione, Zanichelli, Bologna 2012.

Tuttavia, la contrazione dei muscoli lisci di alcuni letti vascolari può essere dovuta anche ad almeno altri due diversi meccanismi, come l'apertura di canali ionici controllati da recettore e una via di rilascio intracellulare di Ca^{2+} . Sono infatti molteplici gli stimoli contrattili (ad esempio, diversi ormoni e neuro-ormoni) in grado di indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche intracellulari di Ca^{2+} . Tutti i calcio-antagonisti di uso clinico si legano alla subunità α_1 del canale L del Ca^{2+} , inibendola, a concentrazioni significativamente inferiori rispetto a quelle richieste per interferire con il rilascio intracellulare di Ca^{2+} , oppure per bloccare i canali ionici controllati da recettore.

Tutti i calcio-antagonisti provocano un rilassamento della muscolatura liscia arteriosa, **hanno uno scarso effetto sulla maggior parte dei distretti venosi, non influenzando pertanto il precarico cardiaco**. In parte diversi sono i meccanismi coinvolti nell'accoppiamento stimolo-contrazione a livello cardiaco, in quanto una parte delle due correnti ioniche dirette verso l'interno è sostenuta dal passaggio di Na^+ attraverso canali veloci, che si somma al passaggio di Ca^{2+} attraverso i canali lenti.

• **Tabella 1** Effetti cardiovascolari dei calcio-antagonisti

Denominazione	Vasodilatazione (flusso coronarico)	Soppressione della contrattilità cardiaca	Soppressione dell'automatismo (nodo SA)	Soppressione della conduzione (nodo AV)
Amlodipina	5	1	1	0
Felodipina	5	1	1	0
Isradipina	NC	NC	NC	NC
Nicardipina	5	0	1	0
Nifedipina	5	1	1	0
Diltiazem	3	2	5	4
Verapamil	4	4	5	5

NC, non classificato.

Fonte: Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*. XII edizione, Zanichelli, Bologna 2012.

A livello dei nodi seno-atriale ed atrio-ventricolare, la depolarizzazione dipende in gran parte dal passaggio di Ca^{2+} attraverso i canali lenti. **L'effetto dei CCB sulla conduzione atrioventricolare e sulla frequenza del nodo del seno dipende dalla capacità o meno del singolo farmaco di ritardare il recupero dei canali lenti.** In particolare, la nifedipina e le altre diidropiridine non influenzano la velocità di recupero dei canali lenti del Ca^{2+} , pertanto non influenzano la conduzione del nodo AV, né del nodo SA, se non, per quest'ultimo, in misura molto limitata. Al contrario, il verapamil, e in misura minore il diltiazem, non solo riducono il passaggio transmembrana del Ca^{2+} attraverso i canali lenti, ma riducono anche la velocità di recupero degli stessi canali, pertanto rallentano la frequenza del pacemaker del nodo del seno e rallentano la conduzione AV.

Tutti i CCB determinano vasodilatazione a livello del distretto coronarico aumentando il flusso. I calcio-antagonisti diidropiridinici si sono dimostrati vasodilatatori più potenti rispetto al verapamil, la cui attività è superiore a quella del diltiazem.

Gli effetti emodinamici di ciascun calcio-antagonista variano anche in base alla via di somministrazione e all'eventuale presenza ed entità di disfunzione ventricolare. Anche se l'assorbimento dei CCB è quasi completo dopo somministrazione orale, la biodisponibilità è ri-

dotta dal metabolismo epatico. Ad eccezione di amlodipina, isradipina e felodipina, assorbite lentamente ma con attività prolungata nel tempo, l'azione degli altri calcio-antagonisti inizia a manifestarsi già dopo 30-60 minuti dall'assunzione orale. I metaboliti delle diidropiridine sono per lo più inattivi o presentano una debole attività, mentre i metaboliti del verapamil e del diltiazem sono biologicamente attivi ma molto meno potenti rispetto alla molecola d'origine.

Amlodipina

È una diidropiridina con lento assorbimento ed effetti prolungati. La lunga emivita, di 35-50 ore, fa sì che i livelli plasmatici e l'effetto aumentino nel giro di 7-10 giorni di somministrazione di una dose costante. L'amlodipina determina vasodilatazione sia a livello dei distretti arteriosi periferici sia a livello coronarico. L'effetto è nullo sulla conduzione AV e modesto sull'automatismo del nodo SA.

I possibili **effetti collaterali** dei CCB variano a seconda delle diverse molecole e della formulazione utilizzata. In particolare, le formulazioni a lento rilascio delle diidropiridine presentano un profilo più favorevole dovuto a una farmacocinetica più lenta rispetto alle formulazioni a rapido rilascio. Queste ultime sviluppano più frequentemente cefalea, vampate di calore, capogiri e nausea e non sono indicate nella terapia antipertensiva a lungo termine.

Tra i possibili effetti collaterali dei CCB rientrano edema periferico, tosse, dispnea ed edema polmonare. Rare sono le eruzioni cutanee e lievi le alterazioni dei test di funzionalità epatica. L'azione non selettiva sulla muscolatura liscia non vascolare può inibire lo sfintere esofageo inferiore aggravando un'eventuale malattia da reflusso gastroesofageo. Un effetto collaterale relativamente frequente, specifico del verapamil ma non degli altri CCB, è la stipsi.

Verapamil e diltiazem

Controindicazioni all'uso di verapamil e diltiazem sono la disfunzione ventricolare e i disturbi della conduzione dei nodi SA o AV. L'uso del verapamil è anche sconsigliato nei pazienti in terapia con digossina in quanto ne riduce l'eliminazione, anche se raramente si può sviluppare tossicità.

TERAPIA COMBINATA

Le **nuove linee guida ESC/ESH 2018** per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, introducono alcune importanti novità rispetto a quelle passate, tra le quali, soprattutto, la raccomandazione a **iniziare, fin da subito, la terapia antipertensiva con una combinazione di due farmaci, preferibilmente sotto forma di associazione fissa e in un'unica compressa**. Fanno eccezione i pazienti anziani fragili e quelli con ipertensione di I grado a basso rischio CV (in particolare, in presenza di valori di PAS <150 mmHg), nei quali la monoterapia è tuttora preferibile, almeno inizialmente.

L'aderenza dei pazienti alla terapia antipertensiva è ancora molto bassa, soprattutto quando prevede l'assunzione di più farmaci. Ciò rende ragione, per buona parte, dello scarso controllo pressorio in una percentuale ancora troppo alta di pazienti trattati. Pertanto, al fine di migliorare l'aderenza, le attuali linee guida ESC/ESH raccomandano l'impiego delle associazioni fisse in un'unica compressa. Infatti, proprio la riduzione del numero di compresse da assumere aumenta la probabilità che il paziente segua correttamente la terapia. A sua volta, una maggiore aderenza al trattamento, si traduce in una riduzione di morbilità e mortalità. Inoltre, **l'associazione di farmaci** con un meccanismo d'azione diverso e complementare è in grado di esercitare un **effetto antipertensivo fino a 5 volte superiore** rispetto al raddoppio della dose di un singolo farmaco in monoterapia, aumentando ulteriormente la percentuale di pazienti che raggiunge il controllo pressorio. È stato anche dimostrato che iniziare la terapia antipertensiva con due farmaci consente un **più rapido raggiungimento dei valori pressori target, riducendo il rischio di eventi CV e di mortalità**, rispetto all'impiego più ritardato della terapia di combinazione.

In particolare, viene indicato come **preferenziale l'impiego dell'associazione tra un inibitore del RAS (ACE-inibitore o ARB) e un calcio-antagonista o un diuretico tiazidico nella maggior parte dei pazienti sia con ipertensione non complicata che con ipertensione associata a coronaropatia**.

• Figura 6 Raccomandazione delle linee guida ESC/ESH 2018

Terapia antipertensiva: associazione fissa in un'unica compressa



La raccomandazione all'uso, fin dal principio, di combinazioni fisse di antipertensivi di classe diversa deriva dall'inefficacia del precedente approccio terapeutico in monoterapia.

La terapia di combinazione iniziale (anche a basso dosaggio) è senza dubbio più efficace rispetto alla monoterapia (anche al dosaggio massimale), grazie alla possibilità di sfruttare un duplice meccanismo d'azione. Ciò si associa a una minore eterogeneità della risposta pressoria al trattamento iniziale e a una relazione dose-risposta più marcata rispetto alla monoterapia, oltre a una maggiore tollerabilità (dovuta al minore rischio di episodi ipotensivi), che garantisce una più elevata compliance dei pazienti, una più alta percentuale di raggiungimento del controllo pressorio a 1 anno e una più prolungata permanenza in terapia.

La raccomandazione delle linee guida ESC/ESH 2018 di utilizzare le associazioni fisse (sotto forma di un'unica compressa) si basa sull'evidenza di una **relazione inversa tra il numero di compresse prescritte e l'aderenza al trattamento**, il cui miglioramento potrebbe contribuire

in misura sostanziale a innalzare l'attuale percentuale di pazienti con livelli pressori controllati.

Le combinazioni ACE-i (o ARB) + CCB o TZD (tiazolidinedioni) devono la loro efficacia non solo alla semplificazione del trattamento e alla flessibilità del dosaggio, ma anche alla complementarietà tra i meccanismi d'azione delle diverse classi di farmaci antipertensivi. Infatti l'attivazione del RAS indotta da CCB e TZD viene controbilanciata dall'azione degli ACE-inibitori, che limitano anche il rischio di ipokaliemia associato ai tiazidici o l'incidenza di edema periferico associato ai calcio-antagonisti. Gli studi sulle diverse combinazioni di farmaci sono ancora pochi ma **nello studio ACCOMPLISH l'associazione ACE-i/CCB** (nello specifico benazepril/amlodipina) è risultata superiore all'associazione ACE-i/TZD in termini di prevenzione degli eventi CV, a parità di effetto antipertensivo, supportando l'impiego preferenziale della combinazione ACE-i/CCB rispetto alla combinazione ACE-i/TZD per il trattamento iniziale dell'ipertensione arteriosa.

Il razionale si baserebbe sul fatto che il trattamento con l'associazione ACE-i/CCB è più efficace nel ridurre l'incidenza di eventi CV grazie all'aumentata disponibilità di ossido nitrico (NO) indotta da amlodipina a livello dell'endotelio, potenziata dalla contemporanea somministrazione di un ACE-i. Inoltre la combinazione di amlodipina e benazepril ha mostrato un effetto addittivo nel ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra e la rigidità arteriosa, suggerendo un possibile effetto protettivo nei confronti del danno d'organo indipendente dall'effetto antipertensivo.

Tra le associazioni fisse ACE-i/CCB attualmente disponibili ad uso clinico, l'associazione perindopril/amlodipina è indicata come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione essenziale, associata o meno a malattia coronarica stabile, in pazienti già controllati con i singoli farmaci, somministrati separatamente in monoterapia.

Esistono due formulazioni di tale associazione, comprendenti l'ACE-i sotto forma di perindopril tert-butilamina o perindopril arginina, i cui effetti risultano sovrapponibili a dosaggi equimolari.

Il profilo farmacocinetico di perindopril e amlodipina nelle due formulazioni suddette è simile, ed è stata dimostrata la bioequivalenza tra perindopril tert-butilamina/amlodipina 8/10 mg e perindopril arginina/amlodipina 10/10 mg.

• Tabella 2 Studio ACCOMPLISH

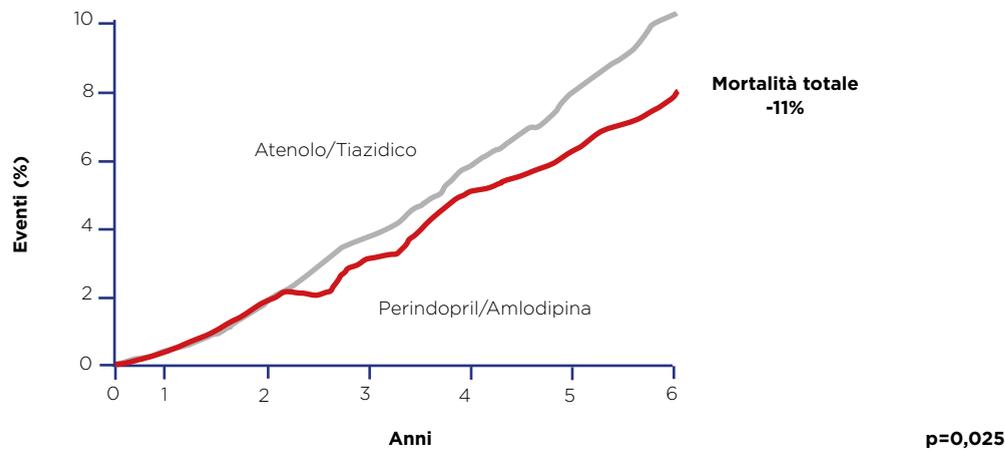
- ◆ ACE-i/CCB vs. ACE-i/ HCTZ (idroclorotiazide) -19,6 RRR (HR 0,80, p <0,001) per morbidità/mortalità CV
- ◆ Raggiungimento di valori pressori <140/90 dopo 3 giorni di follow-up: ACE-i/CCB 81,7% vs. ACE-i/ HCTZ 78,5%
- ◆ HCTZ, non clortalidone
- ◆ Dosaggio medio di HCTZ: 19,3 mg/die
- ◆ Alta percentuale di pazienti ad alto rischio
- ◆ Raggiungimento degli obiettivi con la terapia combinata

Sono disponibili diversi studi clinici che supportano l'efficacia e la sicurezza dell'associazione perindopril/amlodipina nelle indicazioni approvate (ipertensione non complicata e ipertensione associata a coronaropatia).

I risultati dello **studio ASCOT-BPLA** dimostrano che **nei pazienti con ipertensione a rischio moderato di sviluppare eventi CV, un regime a base di amlodipina** (con eventuale aggiunta di perindopril) è in grado di prevenire un numero maggiore di eventi CV e di nuovi casi di diabete e di ridurre la mortalità per tutte le cause rispetto a un regime a base di atenololo (con eventuale aggiunta di TZD), probabilmente come risultato di effetti, almeno in parte, indipendenti dal controllo dei livelli pressori. La consistenza di tali vantaggi, comuni a tutti i sottogruppi di pazienti analizzati nello studio, rende i risultati osservati generalizzabili all'intera popolazione dei pazienti ipertesi.

Anche un **sottostudio del trial ASCOT-BPLA ha mostrato valori inferiori di pressione arteriosa nei pazienti trattati con amlodipina/perindopril rispetto a quelli trattati con atenololo/TZD**. In particolare, sebbene i valori di PA diurna siano risultati più elevati durante il follow-up nei pazienti trattati con amlodipina/perindopril, i valori notturni di pressione arteriosa sistolica, ma non quelli di PAD (diastolica), sono risultati inferiori. Inoltre, dallo studio è emerso che l'*outcome* CV del paziente, a parità di PA clinica, dipende ampiamente dal livello notturno di PAS; in particolare, il gruppo di soggetti con valori notturni elevati di PAS sono risultati a maggiore rischio di eventi CV. Pertanto, i risultati di questo sottostudio suggeriscono che ciò potrebbe aver contribuito alla più bassa incidenza di eventi CV osservata nei pazienti trattati con amlodipina/perindopril.

• **Figura 7** Studio ASCOT: riduzione della mortalità totale (numero di pazienti ipertesi: 19.257).



L'associazione ACE-i/CCB risulta vantaggiosa non solo in termini di efficacia antipertensiva, ma anche di tollerabilità. In particolare, tra le alternative possibili, l'associazione perindopril/amlodipina si è dimostrata efficace e ben tollerata.

Uno studio osservazionale, prospettico e multicentrico, condotto per valutare gli effetti dell'associazione fissa perindopril/amlodipina, sia nei pazienti di nuova diagnosi che in quelli già precedentemente trattati con terapia diversa (con un focus particolare sull'influenza del trattamento antipertensivo sulle terapie concomitanti e sull'aderenza del paziente alla terapia), ha dimostrato che **circa la metà dei pazienti** è risultata perfettamente aderente al trattamento nel corso dello studio: in particolare, nei pazienti precedentemente trattati l'aderenza è più che raddoppiata.

La comparsa di eventi avversi è stata documentata nel 4,9% dei pazienti trattati. I risultati di questo studio osservazionale forniscono dunque ulteriori dati a supporto dell'efficacia e della sicurezza dell'associazione perindopril/amlodipina, dimostrando

come, nella pratica clinica della medicina di base, tale associazione, somministrata in un'unica compressa, sia efficace e ben tollerata, indipendentemente dal precedente trattamento antipertensivo, dall'età e da eventuali terapie concomitanti. Ciò è risultato vero anche nei pazienti con ipertensione sistolica isolata, una condizione associata ad aumenta-

ta morbilità e mortalità, nei quali, pertanto, è fondamentale migliorare l'aderenza alla terapia.

I risultati di un altro sottostudio, relativo al trial PEARL (PERindopril/Amlodipine Reduction of blood pressure Level), dimostrano che nei pazienti con ipertensione non controllata dal trattamento in atto, nell'ambito della pratica clinica, **il passaggio all'associazione perindopril/amlodipina consente di ottenere ulteriori riduzioni dei valori pressori nelle 24 ore, anche nei soggetti con ipertensione severa o comorbidità CV**, rappresentando, ancora una volta, una valida opzione terapeutica per raggiungere il controllo pressorio in queste tipologie di pazienti.

I risultati di tale sottostudio hanno mostrato una minore variabilità della PA, calcolata sui valori registrati tramite misurazione domiciliare, indicando un effetto antipertensivo stabile e omogeneo dell'associazione perindopril/amlodipina, confermato anche dai valori registrati tramite misurazione ambulatoriale.

I metodi di misurazione della PA utilizzati in questo studio, per valutare l'effetto della sostituzione della terapia in atto con l'associazione fissa perindopril/amlodipina in pazienti con ipertensione non controllata, hanno dimostrato un'azione antipertensiva rapida e pronunciata, con livelli pressori target raggiunti dopo 3 mesi, nella maggior parte dei casi. L'effetto positivo del trattamento si è esteso anche ad altri parametri associati alla variabilità pressoria, suggerendo un possibile effetto cardioprotettivo aggiuntivo. I vantaggi dell'associazione perindopril/amlodipina comprendono effetti positivi indipendenti dall'azione antipertensiva, che potrebbero essere legati all'azione sinergica dell'ACE-i e del CCB sulla funzione endoteliale, sulla placca aterosclerotica e sulla pressione sistolica centrale.

Un altro studio, in doppio cieco, randomizzato, il **trial EUROPA** (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in patients with stable Coronary Artery Disease), condotto in pazienti con ipertensione e coronaropatia stabile, ha dimostrato come **l'effetto dell'associazione perindopril/CCB è superiore rispetto alla somma dell'effetto di perindopril o CCB in monoterapia per tutti gli endpoint esaminati**, confermando ancora un effetto sinergico vantaggioso dell'associazione, massimo per la mortalità complessiva e la mortalità cardiovascolare. Probabilmente, ciò è ascrivibile agli effetti sul RAS e sul sistema nervo-

• **Tabella 3** Sinergia clinica dell'associazione perindopril/CCB su vari outcome cardiovascolari

Outcome	HR (perindopril da solo)	HR (CCB da solo)	HR (perindopril da solo) x HR (CCB da solo)	HR (associazione perindopril/CCB)
Modello dei rischi proporzionali di Cox non corretto				
Endpoint primario	0,82	0,93	0,76	0,60
Mortalità complessiva	0,91	0,71	0,66	0,38
Mortalità CV	0,81	0,64	0,52	0,38
IMA fatale e non fatale	0,78	1,08	0,84	0,78
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	0,69	0,42	0,29	0,19
Modello dei rischi proporzionali di Cox corretto				
Endpoint primario	0,82	0,78	0,64	0,50
Mortalità complessiva	0,91	0,57	0,52	0,31
Mortalità CV	0,79	0,46	0,36	0,29
IMA fatale e non fatale	0,78	0,96	0,75	0,68
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	0,68	0,27	0,18	0,14

Fonte: Top Trials Review. Associazione fissa perindopril arginina/amlodipina: dalle linee guida alla pratica clinica. Anno VII, n. 2, aprile 2019.

so simpatico, così come alla combinazione dell'azione cardioprotettiva di perindopril con l'azione antischemica e antianginosa di amlodipina. La persistenza di tale effetto positivo, sinergico, anche dopo correzione dei valori basali di PA, suggerisce, anche questa volta, un'ulteriore azione indipendente dall'effetto antipertensivo, come ad esempio la maggiore riduzione della PA aortica centrale.

È possibile anche ipotizzare un'azione sinergica, specifica di perindopril e amlodipina, sull'aterosclerosi, ciò in base all'impatto positivo di perindopril sulla funzione endoteliale e sulle dimensioni delle placche non calcifiche (documentati nel trial EUROPA) e in base alla tendenza a una ridotta progressione dell'aterosclerosi osservata con amlodipina (nel trial CAMELOT e nello studio PREVENT).

Inoltre l'effetto sinergico osservato tra perindopril e amlodipina non sembra essere un effetto di classe, poiché non è stato documentato per nessun altro ACE-i o CCB.

Secondo lo studio EUROPA, il perindopril rappresenterebbe l'ACE ini-

bitore di prima scelta per i pazienti ipertesi con coronaropatia stabile, mentre tra i CCB diidropiridinici l'amlodipina risulta il farmaco più utilizzato, grazie alla sua efficacia nel ridurre l'ischemia miocardica, inducendo contemporaneamente sia la dilatazione delle arterie coronarie (aumentando in tal modo la perfusione coronarica e l'apporto di ossigeno al miocardio) sia la dilatazione dei vasi periferici (riducendo il postcarico e conseguentemente il fabbisogno di ossigeno del cuore).

Grazie all'azione sinergica antiproliferativa, antitrombotica e antiaterogena dei due componenti, la terapia combinata perindopril/amlodipina conferma di avere effetti a lungo termine positivi sulla mortalità e morbilità di pazienti con coronaropatia stabile e ipertensione.

Un ulteriore studio (**PAPA-CAD**, Perindopril plus Amlodipine in Patients with Coronary Artery Disease) ha valutato recentemente gli effetti cardioprotettivi anche a breve termine dell'associazione fissa perindopril/amlodipina, in pazienti ipertesi con coronaropatia stabile. In questo studio prospettico, osservazionale, non sono stati registrati eventi avversi seri e il trattamento ha dimostrato effetti favorevoli sui profili metabolici (glucidico e lipidico) dei pazienti. **Ancora una volta l'associazione fissa perindopril/amlodipina si dimostra in grado di migliorare lo stato anginoso nei pazienti ipertesi coronaropatici**, attraverso effetti favorevoli sul sistema CV non solo grazie all'azione sui livelli pressori e sulle resistenze vascolari, ma anche attraverso effetti cardioprotettivi diretti. Questi risultati confermano, anche nel breve termine, i vantaggi clinici derivanti dal sinergismo tra perindopril/amlodipina, già documentati sul lungo periodo.

Per quel che concerne il profilo di sicurezza dell'associazione fissa perindopril/amlodipina, e in particolare la formulazione perindopril arginina, una recente *review* sistematica ha indicato come eventi avversi più comuni l'edema periferico, la tosse, i capogiri e l'ipotensione, la cui incidenza è risultata sovrapponibile (tosse) o inferiore (edema) rispetto a quanto osservato per i singoli componenti.

Pertanto, l'associazione fissa ACE-i/CCB, e in particolare perindopril/amlodipina, si sta dimostrando vincente nei pazienti ipertesi non complicati e soprattutto negli ipertesi coronaropatici.

BIBLIOGRAFIA

Bertrand ME *et al.*; EUROPA Investigators. *Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study.* Am Heart J 2010;159:795-802.

Dahlöf B *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;366:895-906.

Forster T, Dézsi CA. *Short-term cardioprotective effects of the original perindopril/amlodipine fixed-dose combination in patients with stable coronary artery disease: results of the PAPA-CAD Study.* Adv Ther 2016;33:1771-81.

Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*, XII edizione, Zanichelli, Bologna 2012.

Jamerson K *et al.*; ACCOMPLISH Trial Investigators. *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients.* N Engl J Med 2008;359: 2417-28.

Nissen SE *et al.*; CAMELOT Investigators. *Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial.* JAMA 2004;292:2217-25.

Pitt B *et al.* *Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events.* PREVENT Investigators. Circulation 2000;102:1503-10.

Top Trials Review. *Associazione fissa perindopril arginina/amlodipina: dalle linee guida alla pratica clinica.* Anno VII, n. 2, aprile 2019.

Williams B *et al.* *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.* J Hypertens 36:1953-2041.