

Simposio sulle Associazioni Terapeutiche al XXVIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Ipertensione Arteriosa svoltosi a Roma

# Terapia di Combinazione

*I "pro" e i "contro" del trattamento antiipertensivo a base di associazioni fisse di farmaci*

**2** Le caratteristiche della terapia antiipertensiva di combinazione

**3** Le associazioni fisse non assicurano il migliore trattamento



L'ipertensione arteriosa risulta ancora non adeguatamente trattata specie in monoterapia

## Le Caratteristiche della Terapia di Combinazione

Stefano Taddei esamina le associazioni razionali di farmaci antiipertensivi



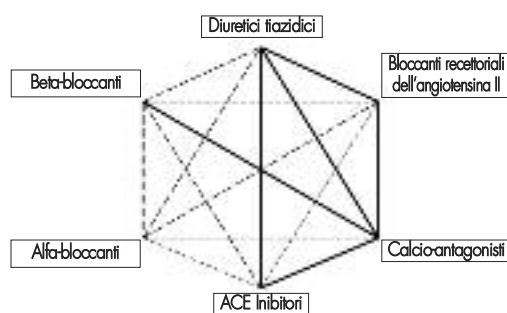
“Un efficace controllo dei valori pressori nell’arco delle 24 ore con la garanzia che questi vengano mantenuti nel tempo è l’obiettivo a cui tutte le linee guida internazionali mirano ed è uno dei parametri più importanti per la riduzione degli eventi cardiovascolari”. E’ stata questa la premessa di Stefano Taddei al suo intervento sulla Terapia di Combinazione al XXVIII Congresso Nazionale della SIIA (Società Italiana dell’Ipertensione Arteriosa) svoltosi a Roma dal 29 settembre all’1 ottobre 2011. “Le linee guida europee per l’ipertensione del 2009” ha affermato Taddei “impongono di raggiungere con la terapia antiipertensiva valori pressori molto ambiziosi nella popolazione generale (Tabella 1)”. Nonostante le raccomandazioni scientifiche, il controllo pressorio resta insoddisfacente nel mondo reale. “La pressione arteriosa” commenta Taddei “risulta invariabilmente mal controllata sia negli studi di popolazione che nelle ricerche condotte dai medici”. Le cause del fenomeno sono tante, non ultimo l’utilizzo non appropriato della terapia farmacologica. “La monoterapia” sottolinea Taddei “riesce a ottenere valori pressori inferiori a 140/90 mm Hg in non più del 40% degli ipertesi e pertanto se si vogliono raggiungere i valori ‘target’ è necessario il ricorso a una terapia di associazione”.

A tal fine è cruciale scegliere associazioni razionali. “I farmaci considerati di prima scelta dalle linee guida europee” riprende Taddei “non possono essere associati in modo casuale. Purtroppo le raccomandazioni scientifiche consigliano le combinazioni tra farmaci in base ai risultati di trial controllati in monoterapia (Figura 1). Bisognerebbe però tenere conto che la maggior parte degli studi non sono stati disegnati per raggiungere un determinato bersaglio pressorio ma per confrontare l’efficacia di differenti classi di farmaci su specifici obiettivi clinici. Pertanto in molti

**Tabella 1 - Valori ‘target’ secondo le Linee Guida Europee**

< 140/90 mm Hg in tutti i pazienti ipertesi  
 130-139/80-85 mm Hg in tutti i pazienti ipertesi (possibilmente ai limiti bassi di questo range)  
 < 130/80 mm Hg nei diabetici e nei pazienti a rischio molto elevato (pregressi eventi cardiovascolari) (può essere una raccomandazione ‘saggia’, sebbene ‘non supportata in misura consistente dai trials’)

**Figura 1 - Possibili combinazioni tra diverse classi di antiipertensivi**



**Tabella 2 - Associazioni di antiipertensivi non razionali o potenzialmente pericolose**

FARMACI SENZA EFFETTO ADDITIVO  
 Diuretico + Calcio-antagonista  
 Beta-bloccante + ACE-inibitore (ed AT1-antagonista?)  
 ACE-inibitori + AT1-antagonista

FARMACI CON INTERAZIONE NEGATIVA SULL’EFFETTO IPOTENSIVO  
 Alfa1-antagonista + Clonidina

studi il disegno terapeutico è discutibile in termini di riduzione dei valori pressori”.

Associare due farmaci che sono singolarmente efficaci non significa necessariamente potenziarne l’effetto. “Un esempio di questo principio” afferma Taddei “è fornito dal trial VALUE, condotto al fine di confrontare valsartan con amlodipina. Nei primi 6 mesi di terapia, amlodipina è risultata più efficace del valsartan nel controllare i valori pressori. Successivamente, quando è stato possibile aggiungere diuretico alla monoterapia iniziale, la pres-

sione arteriosa è diventata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento perché mentre la combinazione tra ACE-inibitore e diuretico è sicuramente razionale altrettanto non può dirsi per quella tra calcio-antagonista e diuretico, in quanto entrambi sono natriuretici e attivano il sistema nervoso simpatico. Altro esempio ci è offerto dal trial AL-LHAT che ha dimostrato che è razionale associare atenololo con clortalidone e amlodipina ma non con un ACE-inibitore (lisinopril)”. “Le combinazioni di farmaci senza effetti additivi sono quelle tra diuretici e calcio-antagonisti, beta-bloccanti e ACE-inibitori, ACE-inibitori e sartani. Vi sono poi associazioni di farmaci antiipertensivi non razionali o potenzialmente pericolose (Tabella 2), ma fortunatamente nessuna di queste è presente in una *fixed combination*”. Una caratteristica della terapia di combinazione è rappresentata dal miglioramento della ‘compliance’ dei pazienti. “A tal proposito” riporta Taddei “le linee guida europee del 2009 ricordano che la scarsa aderenza al trattamento è la principale causa della resistenza alla terapia antiipertensiva e che la ‘compliance’ è inversamente proporzionale al numero di pillole che si devono assumere”.

Migliorare la compliance può influenzare anche l’efficacia terapeutica. “Una meta-analisi pubblicata su Hypertension nel 2010” conclude Taddei “suggerisce che la terapia di combinazione aumenta la persistenza in terapia con conseguente tendenza a un miglior controllo dei valori pressori”.

**CongressLink** SCIENTIFIC NEWS

Direttore responsabile: Francesco Pelliccia  
 Stampa: Centro Stampa Romano - Via E. Carelli, 51 - 00168 Roma  
 Progetto grafico: Francesco Rossi  
 Francesco Pelliccia Editore - Via T. Inghirami, 85 - 00179 Roma  
 a cura di Euro Heart srl.  
 Reg. Trib. Roma 8/2011 del 20/01/2011

# Le associazioni fisse di farmaci non assicurano il migliore trattamento antiipertensivo I Limiti della Terapia di Combinazione a Dosi Fisse

*Paolo Verdecchia spiega perchè le libere associazioni sono più flessibili*



“Non esistono studi controllati, randomizzati e in doppia cecità che abbiano messo a confronto le combinazioni farmacologiche antiipertensive fisse con quelle libere in termini di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori”.

E' quanto premesso da Paolo Verdecchia, del Dipartimento di Medicina dell'ospedale di Assisi, nella relazione sulla terapia di combinazione tenuta durante il XXVIII Congresso Nazionale della SIIA (Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa) svoltosi a Roma dal 29 settembre all'1 ottobre 2011.

“In assenza di dati scientifici inconfutabili” riprende Verdecchia “tutte le affermazioni sulle combinazioni antiipertensive a dosi fisse si basano su ragionevoli considerazioni e premesse di ordine farmacologico e clinico, ma non su evidenze di tipo prognostico”.

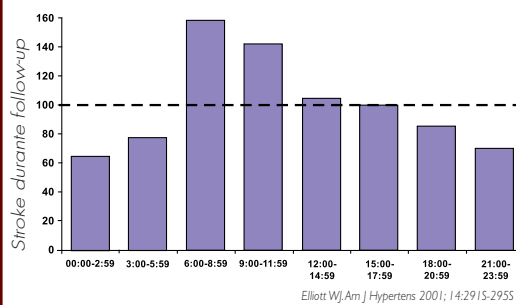
Attualmente sono in commercio in Italia molte associazioni fisse, e più precisamente 13 combinazioni tra ACE-inibitori e diuretici, 6 combinazioni tra sartani e idroclorotiazide, 3 combinazioni tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti e infine recentemente si è aggiunta la combinazione tra un sartano e amlodipina.

“Nonostante ciò” osserva Verdecchia “non siamo sicuri che le combinazioni fisse attualmente disponibili siano davvero razionali dal punto di vista farmacologico. Ammesso che un trattamento antiipertensivo (singolo o di combinazione) dovrebbe ridurre la pressione arteriosa per l'intero arco delle 24 ore, dobbiamo infatti chiederci quale sia il periodo delle 24 ore prognosticamente più importante (in termini di valori di pressione arteriosa)”.

La risposta è nei tanti studi scientifici che sin dagli anni '90 hanno chiaramente dimostrato che la pressione arteriosa notturna è la pressione prognosticamente più importante visto che, come evidenziato nella meta-analisi di Elliott del 2001, nelle prime ore del mattino si registra negli ipertesi un aumento significativo della incidenza di infarto miocardico

**Figura 2 - Meta-analisi di 31 studi su 11.618 pazienti**

la frequenza di stroke aumenta del 60% tra le 6:00 e le 9:00 e del 40% tra le 9:00 e le 12:00



Elliott WJ. Am J Hypertens 2001; 14:291S-295S

**Tabella 3 - Amlodipina**

1. Tempo di picco plasmatico: 6-12 ore
2. "Steady-state" dopo 7-8 giorni
3. Metabolizzata nel fegato a derivati inattivi
4. Emivita di eliminazione: 34 ore (dose singola)

**Tabella 4 - Emivita di ACE-inibitori e sartani**

FARMACO	EMIVITA
Captopril	2 ore
Ramipril	3-10 ore (ramiprilato)
Fosinopril	6 ore
Enalapril	11 ore (enalaprilato)
Lisinopril	12 ore
Benazepril	10-11 ore (benazeprilato)
Perindopril	30 ore (perindoprilato)
Losartan	4-6 ore
Eprosartan	5-7 ore
Valsartan	7 ore
Candesartan	9-13 ore
Irbesartan	11-15 ore
Olmesartan	12-15 ore

acuto, morte improvvisa e soprattutto *stroke* (Figura 3)".

“Ma oltre la notte” ricorda Verdecchia “vi è il problema del cosiddetto ‘morning rise’, ovvero del brusco aumento di pressione arteriosa che può verificarsi nelle prime ore del mattino, che, come originariamente dimostrato dallo studio giapponese di Kario e coll del 2003, rappresenta un indice prognostico negativo”.

Queste considerazioni fisiopatologiche spiegano perché sia cruciale scegliere una combinazione tra farmaci con provata efficacia antiipertensiva e lunga durata di azione.

“Un esempio di scelta non razionale” sottolinea Verdecchia “è costituito dal tipo di diuretico presente nelle associazioni farmacologiche a dosi fisse, che è spesso idroclorotiazide piuttosto che clortalidone, farmaco più potente, con una emivita di 40-60 ore e che dovrebbe costituire il diuretico di scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa”.

“Molto efficaci” osserva Verdecchia “sono sicuramente le combinazioni a base di amlodipina, diidropiridina con caratteristiche farmacocinetiche e cliniche assolutamente favorevoli nel trattamento dell'ipertensione arteriosa (Tabella 3). Maggiori criticità si hanno invece nel caso di associazioni contenenti ACE-inibitori o sartani, i quali con poche eccezioni hanno in genere una emivita breve che non assicura una copertura antiipertensiva nelle 24 ore (Tabella 4)”.

Quali conclusioni possono essere derivate sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili sulle combinazioni a dosi fisse? Secondo Verdecchia, “se accettiamo l'ipotesi che la pressione arteriosa debba essere controllata per l'intero arco delle 24 ore, le combinazioni libere tra farmaci a lunga durata d'azione e con meccanismo di azione diverso offrono certamente una maggiore flessibilità d'uso”.

La scelta di un trattamento antiipertensivo a base di una combinazione a dosi fisse, infatti, può non garantire un effetto antiipertensivo adeguato e soprattutto persistente nell'arco delle 24 ore. Soprattutto se si prescrive una unica somministrazione giornaliera, come peraltro avviene usualmente, la combinazione fissa può non essere in grado di prevenire gli episodi di eccessivo rialzo pressorio che possono verificarsi alla fine dell'intervallo terapeutico quando sono trascorse molte ore dall'assunzione della terapia. Questa pericolosa evenienza appare più facilmente prevenuta dalle combinazioni libere in cui i farmaci sono somministrati in orari diversi.

***WWW.  
congresslink.  
it***