

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

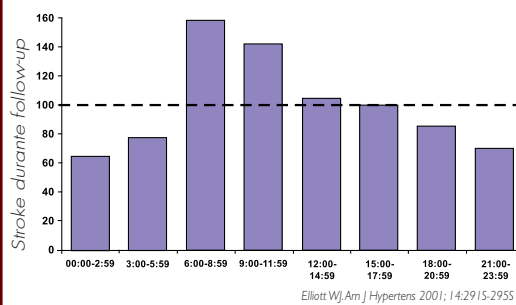


Tabella 3 - Amlodipina

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.