

LE ASSOCIAZIONI TERAPEUTICHE NELLA TERAPIA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Massimo Crippa

U.O.S. Diagnosi e Trattamento dell'Ipertensione Arteriosa
P.O. Gardone Val Trompia (BS)
ASST Spedali Civili Brescia



Iseo, 10 Novembre 2018

Terapia a “gradini” dell’ipertensione arteriosa



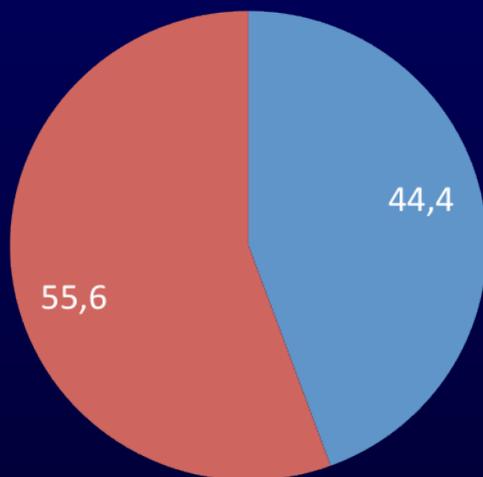
Linee Guida ESH/ESC 2018

2013	2018
Initiation of drug treatment	Initiation of drug treatment
Initiation of antihypertensive therapy with a two-drug combination may be considered in patients with markedly high baseline BP or at high CV risk.	It is recommended to initiate an antihypertensive treatment with a two-drug combination , preferably in a SPC . The <i>exceptions are frail older patients and those at low risk and with grade 1 hypertension (particularly if SBP < 150 mmHg)</i> .

Controllo dell'Ipertensione in adulti seguiti dai MMG in diverse macro-aree d'Italia

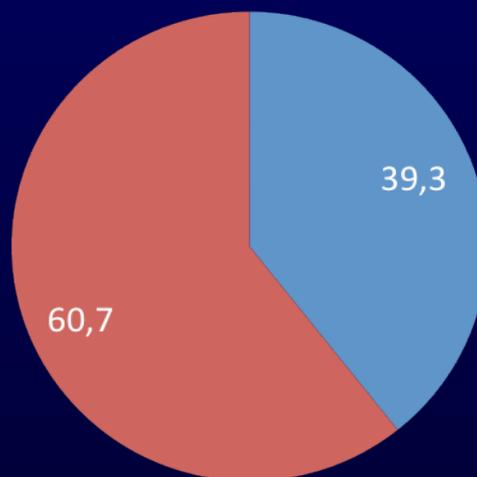
NORD

n=363,324 (38.6%)



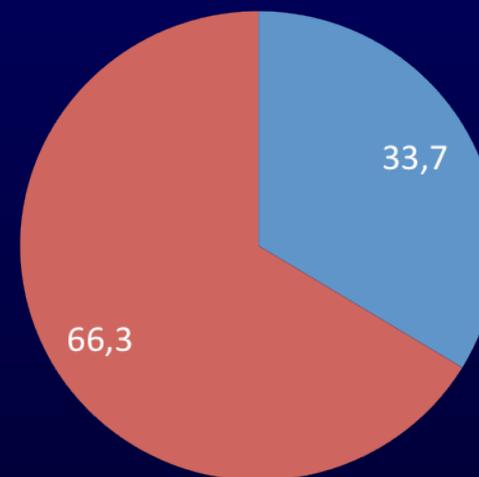
CENTRO

n=276,643 (29.4%)



SUD

n=300,839 (32.0%)

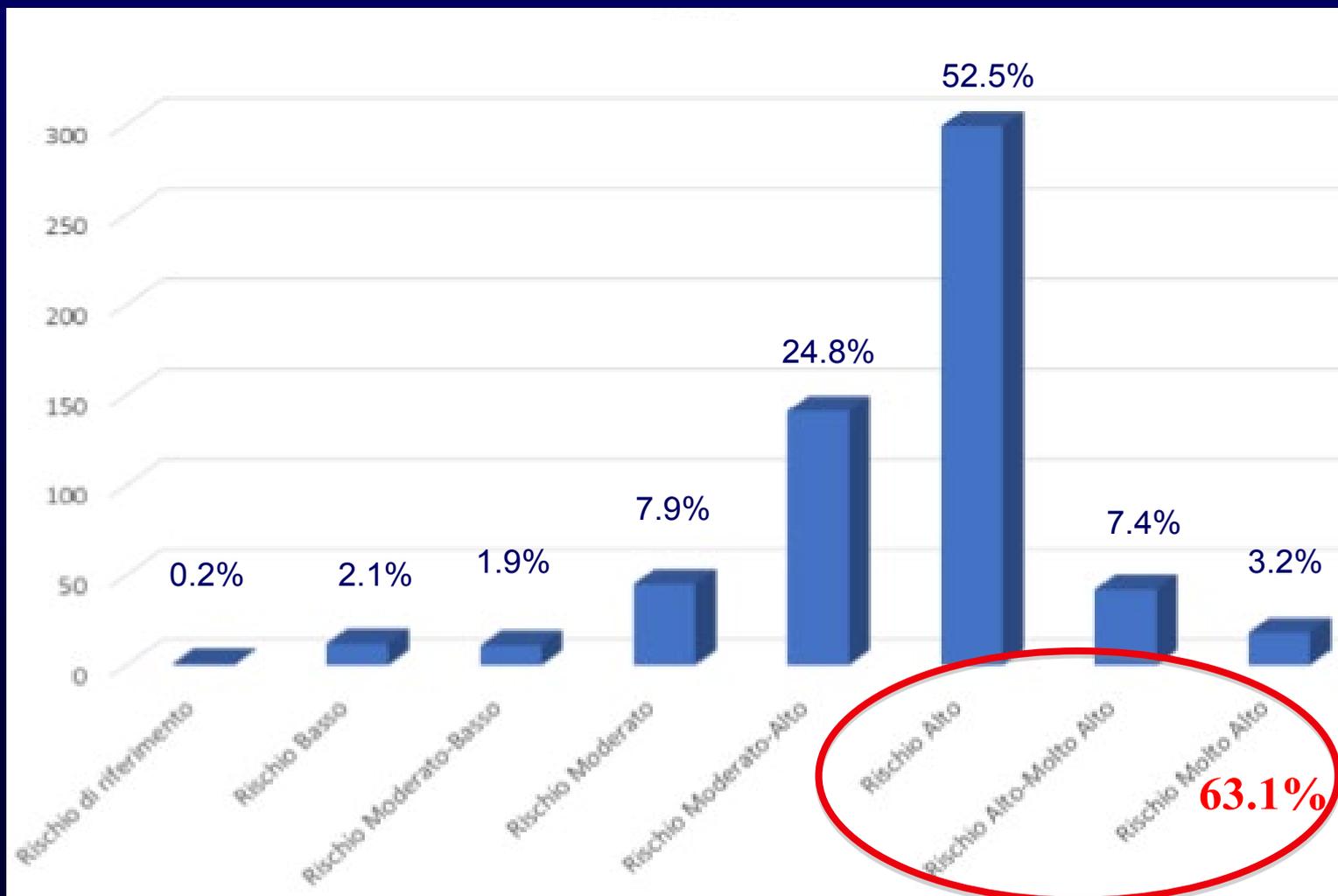


■ Uncontrolled BP ■ Controlled BP

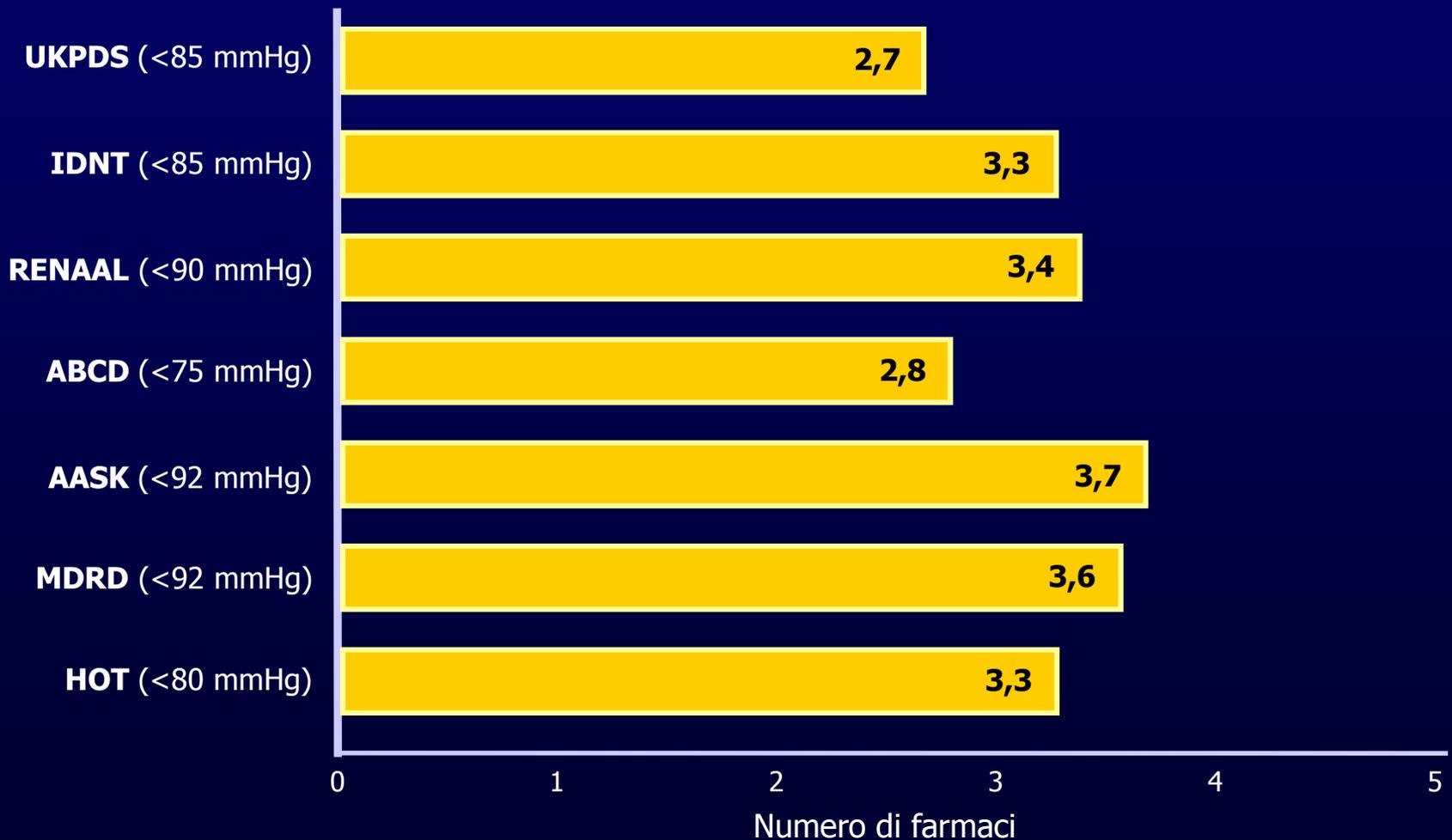
Il problema del controllo pressorio nella pratica clinica

- *non-responder alla terapia*
- *scarsa compliance al trattamento*
 - *aderenza*
 - *persistenza*
- *paziente iperteso complicato per presenza contemporanea di:*
 - *altri fattori di rischio (diabete mellito, dislipidemia, fumo, obesità)*
 - *condizioni cliniche concomitanti (patologia cardiaca, vascolare cerebrale e renale)*

Stratificazione del rischio CV in una popolazione di ipertesi della Val Trompia



Numero di farmaci necessari a raggiungere l'obiettivo pressorio in alcuni studi sull'ipertensione arteriosa



ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Intensive versus
Standard Blood-Pressure Control

The SPRINT Research Group*

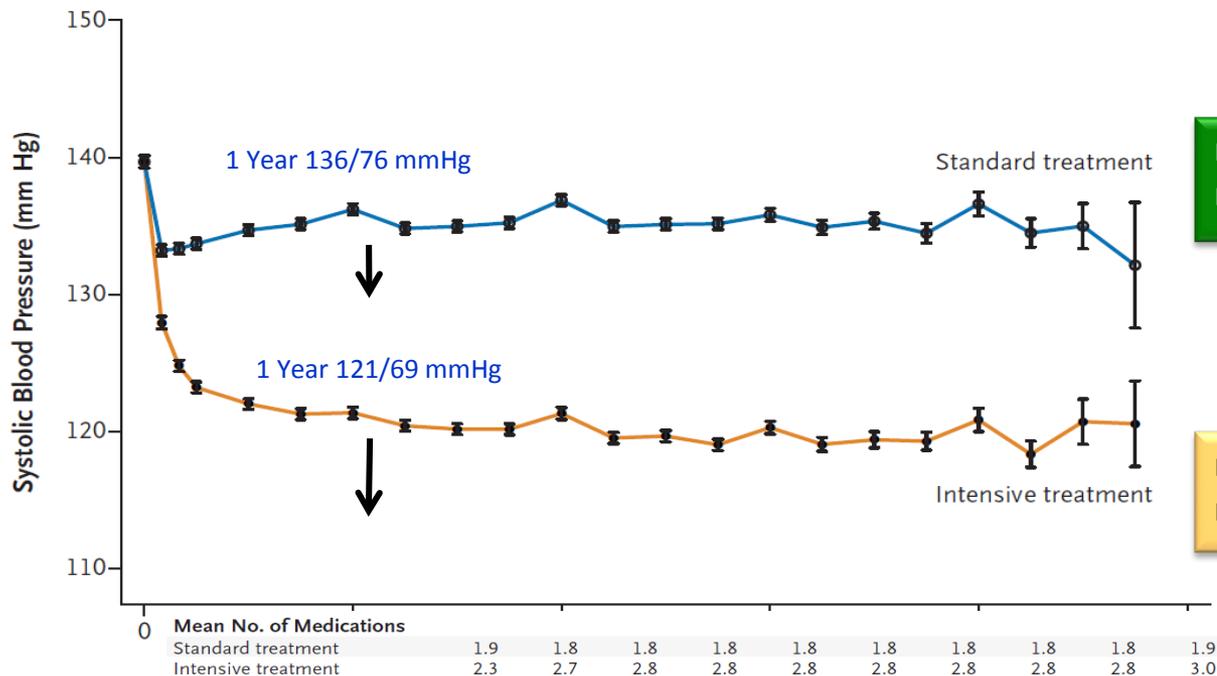
Esaminare gli effetti di un trattamento intensivo per il controllo pressorio rispetto a quello raccomandato

**Target Pressione
Arteriosa Sistolica**

Trattamento Intensivo
Obiettivo:
Sistolica < 120 mmHg

Trattamento Standard
Obiettivo:
Sistolica < 140 mmHg

SPRINT Study: Blood Pressure during treatment



mean SBP: 135
mean number of BP medications: 1.9

mean SBP: 122 mmHg
mean number of BP medications: 3.0

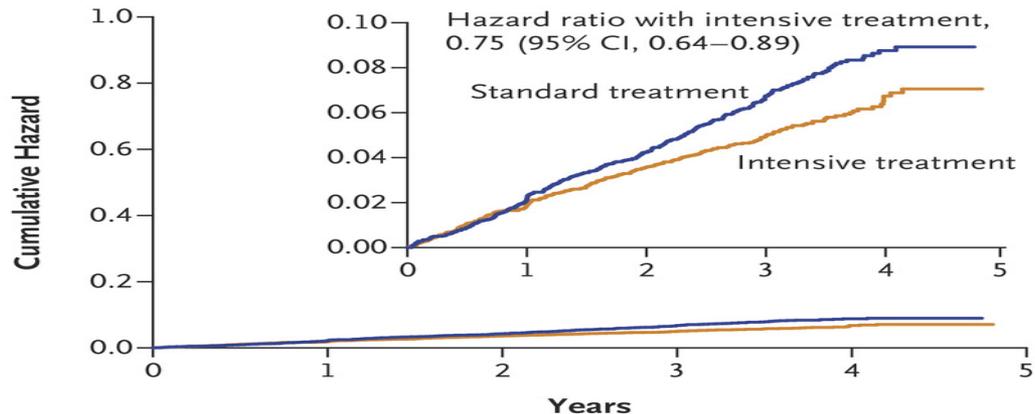
	Intensive (N=4678)	Standard (N=4683)
Number of agents		
Average	2.7 (1.2)	1.8 (1.1)
0	125 (2.7)	530 (11.3)
1	493 (10.5)	1455 (31.1)
2	1429 (30.5)	1559 (33.3)
3	1486 (31.8)	807 (17.2)
4+	1137 (24.3)	323 (6.9)

**≥ 3 drugs in
56% of pts**



SPRINT Study: Primary Outcome and Death from Any Cause

A Primary Outcome

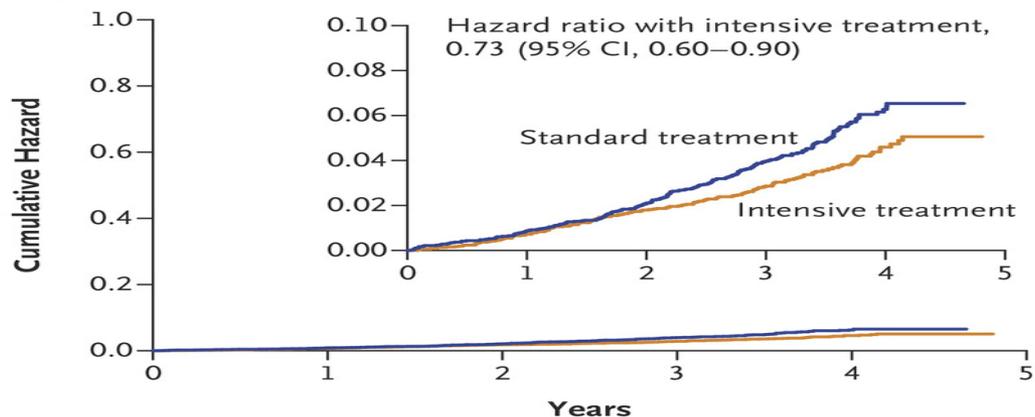


No. at Risk

Standard treatment	4683	4437	4228	2829	721
Intensive treatment	4678	4436	4256	2900	779

- 25 %

B Death from Any Cause



No. at Risk

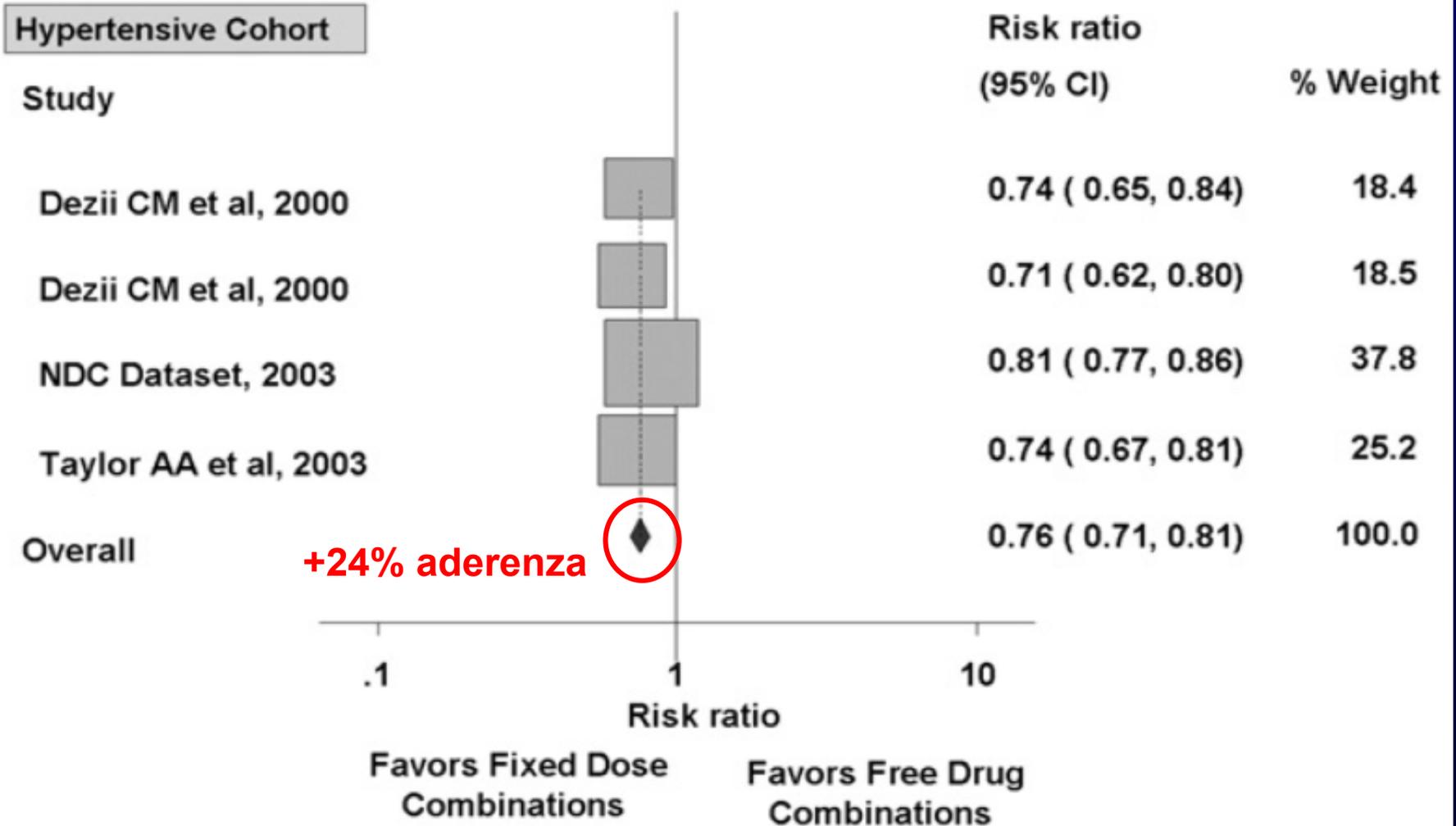
Standard treatment	4683	4528	4383	2998	789
Intensive treatment	4678	4516	4390	3016	807

- 27%

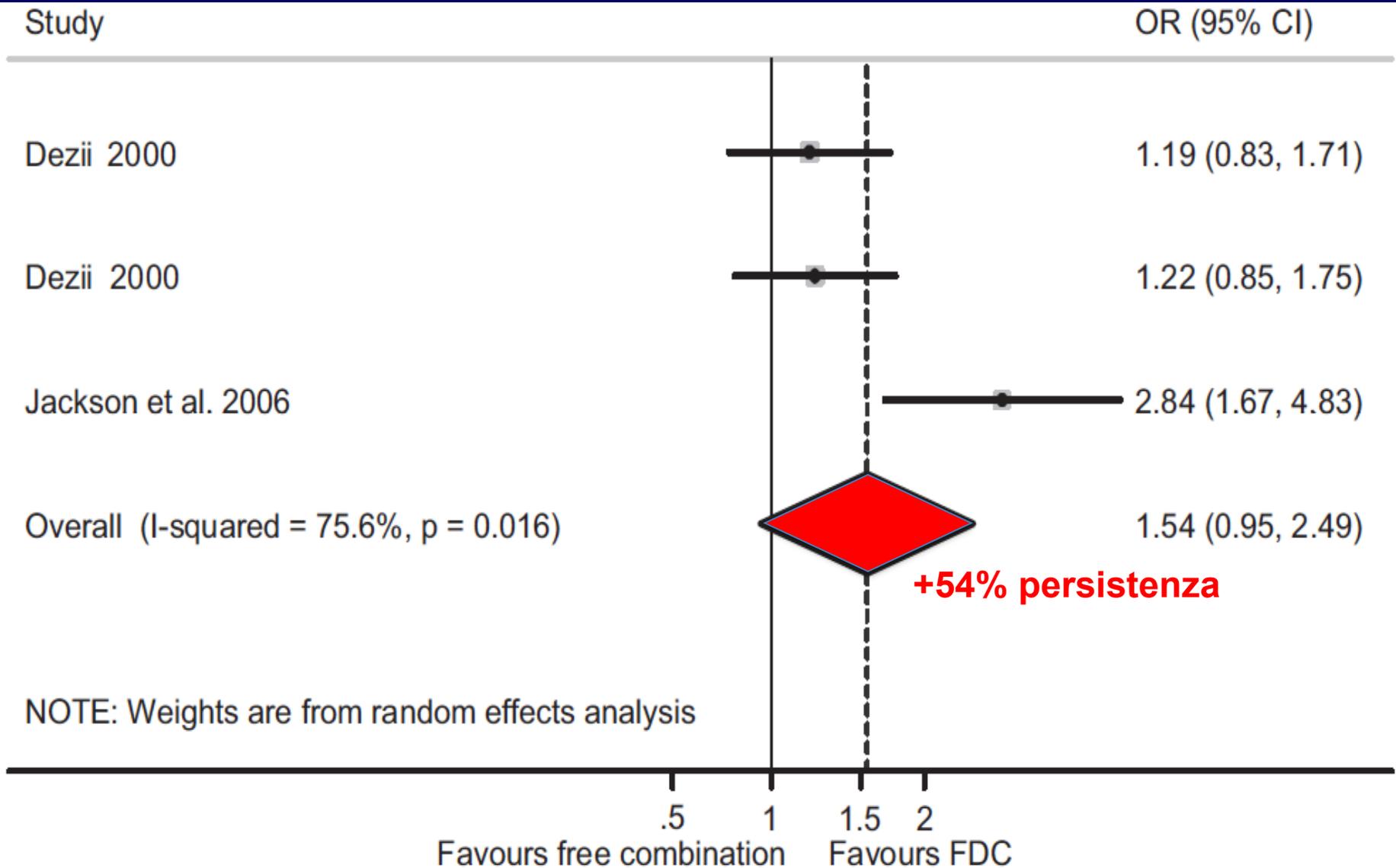
Linee Guida ESH/ESC 2018

2013	2018
Initiation of drug treatment	Initiation of drug treatment
Initiation of antihypertensive therapy with a two-drug combination may be considered in patients with markedly high baseline BP or at high CV risk.	It is recommended to initiate an antihypertensive treatment with a two-drug combination , preferably in a SPC . The <i>exceptions are frail older patients and those at low risk and with grade 1 hypertension (particularly if SBP < 150 mmHg)</i> .

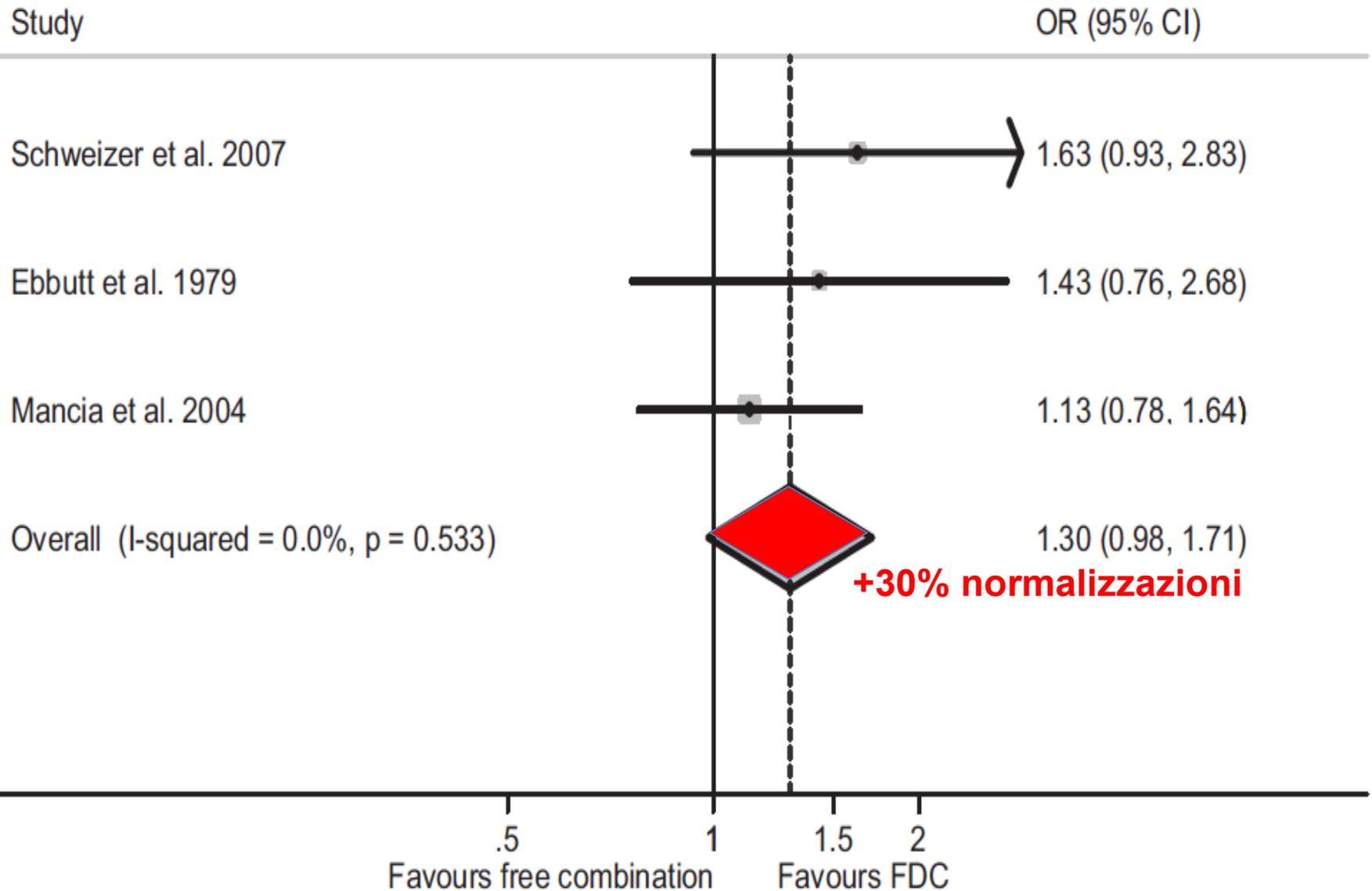
Compliance con associazioni estemporanee o precostituite



Persistenza alla terapia

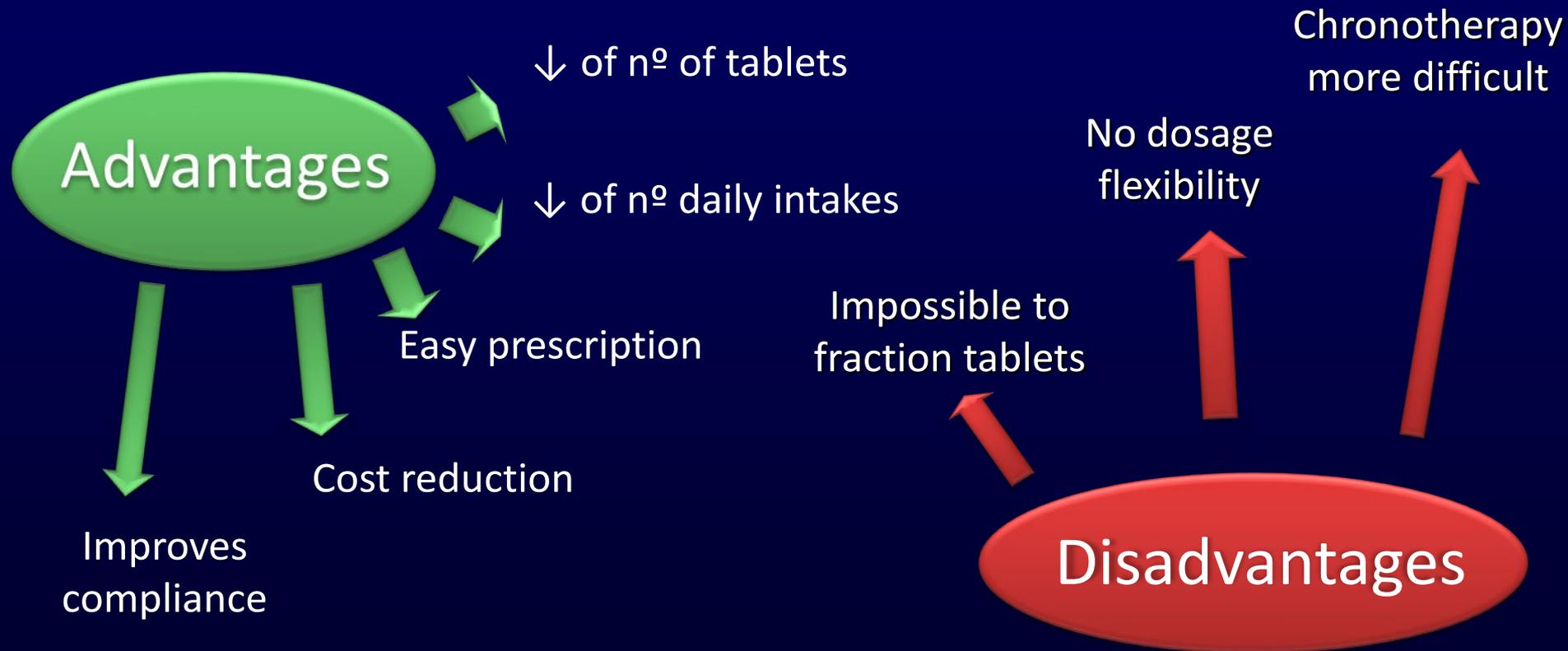


Tasso di normalizzazione della PA sistolica e diastolica



Key Points in the Selection of the Best Therapeutic Strategy in Hypertension

Fixed-dose combinations in a single tablet vs. free combinations



Come scegliere la terapia di combinazione ?



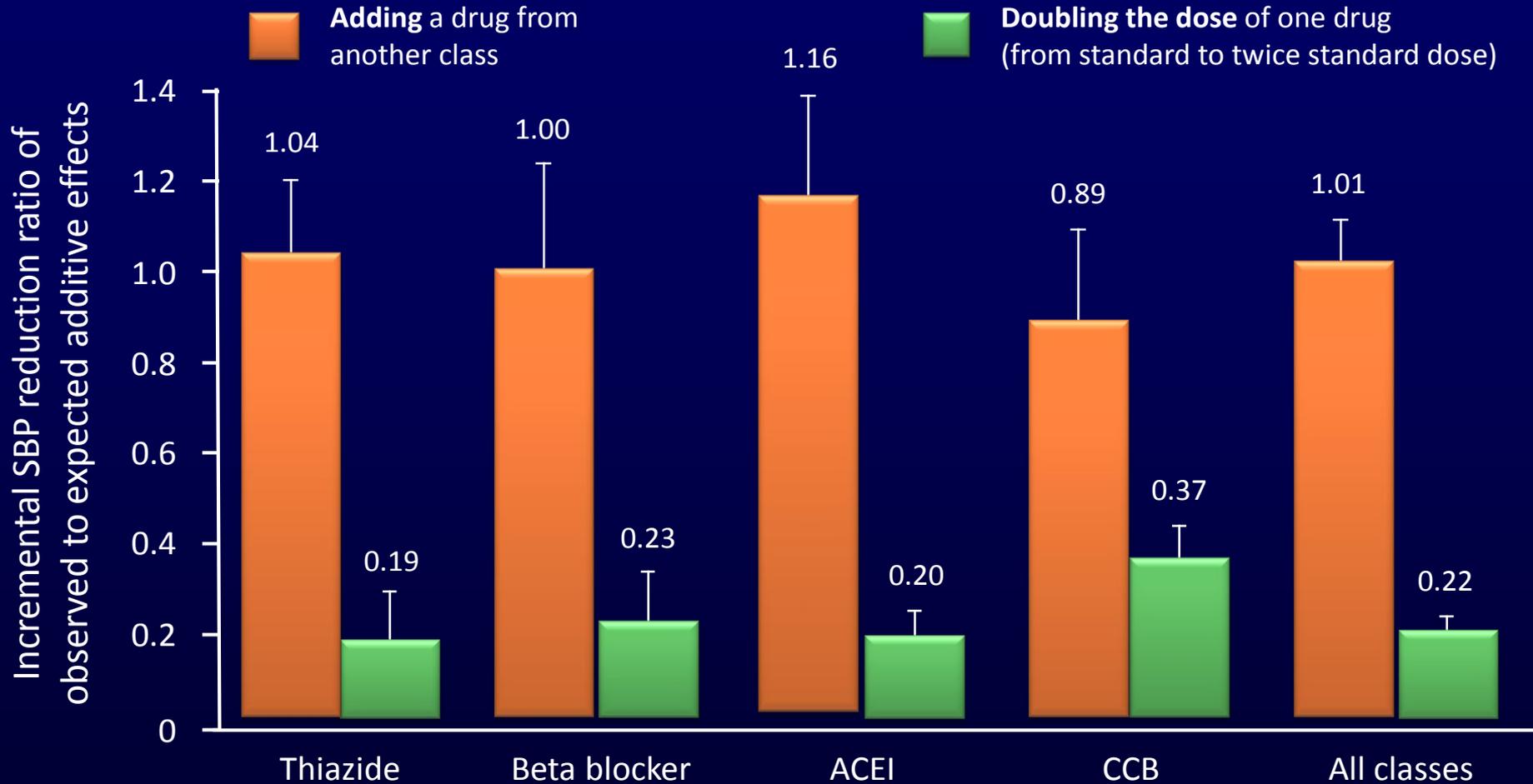
Criteri per l'associazione di farmaci antiipertensivi

- *L'efficacia antiipertensiva dell'associazione deve essere superiore all'efficacia di ciascun singolo componente (effetto additivo o di potenziamento)*
- *Associare farmaci che abbiano meccanismi d'azione diversi, ma complementari*
- *L'associazione deve minimizzare gli effetti umorali indesiderati e deve minimizzare gli eventi avversi*

Criteri per l'associazione di farmaci antiipertensivi

- *L'efficacia antiipertensiva dell'associazione deve essere superiore all'efficacia di ciascun singolo componente (effetto additivo o di potenziamento)*
- *Associare farmaci che abbiano meccanismi d'azione diversi, ma complementari*
- *L'associazione deve minimizzare gli effetti umorali indesiderati e deve minimizzare gli eventi avversi*

Rationale for combination therapy: two drugs are more effective than one drug



ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor;
CCB, calcium channel blocker

Criteri per l'associazione di farmaci antiipertensivi

- *L'efficacia antiipertensiva dell'associazione deve essere superiore all'efficacia di ciascun singolo componente (effetto additivo o di potenziamento)*
- *Associare farmaci che abbiano meccanismi d'azione diversi, ma complementari*
- *L'associazione deve minimizzare gli effetti umorali indesiderati e deve minimizzare gli eventi avversi*

Meccanismo d'azione dei farmaci antiipertensivi

DIURETICI
Ca ANTAGONISTI
ALFA-BLOCCANTI



SRA



ACE-INIBITORI
AT₁ ANTAGONISTI
BETA-BLOCCANTI

VASODILATATORI



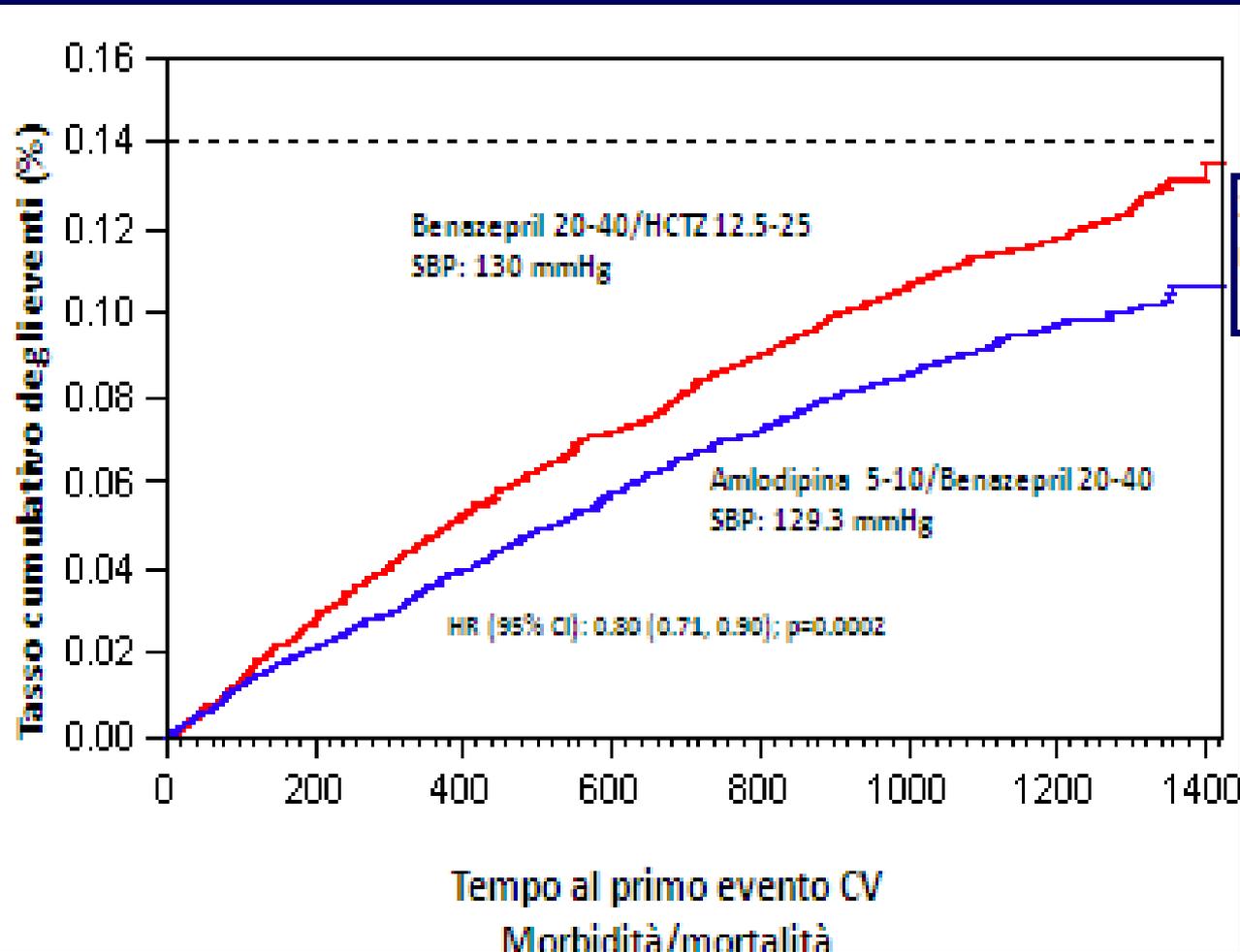
SNS



ACE-INIBITORI
AT₁ ANTAGONISTI
BETA-BLOCCANTI
SIMPATOMODULATORI

Studio ACCOMPLISH: end-point primario

(composito di eventi cardiovascolari e morte per evento cardiovascolare)



↓ 20% del RR

Differenze tra i diuretici

Inefficaci per Clearance della creatinina < 30 ml/min

Clortalidone 25 mg: durata d'azione 24-72 h.

Idroclorotiazide 25 mg:

- inizio d'azione: 2 ore
- massimo effetto dopo 6 ore
- durata d'azione: 18 ore o più.

Indapamide 1.5 e 2.5 mg:

- simile ai precedenti
- azione vasodilatatrice
- non effetto sui lipidi plasmatici.

Potassiemia: 2.6 mmol/L

Noted P3

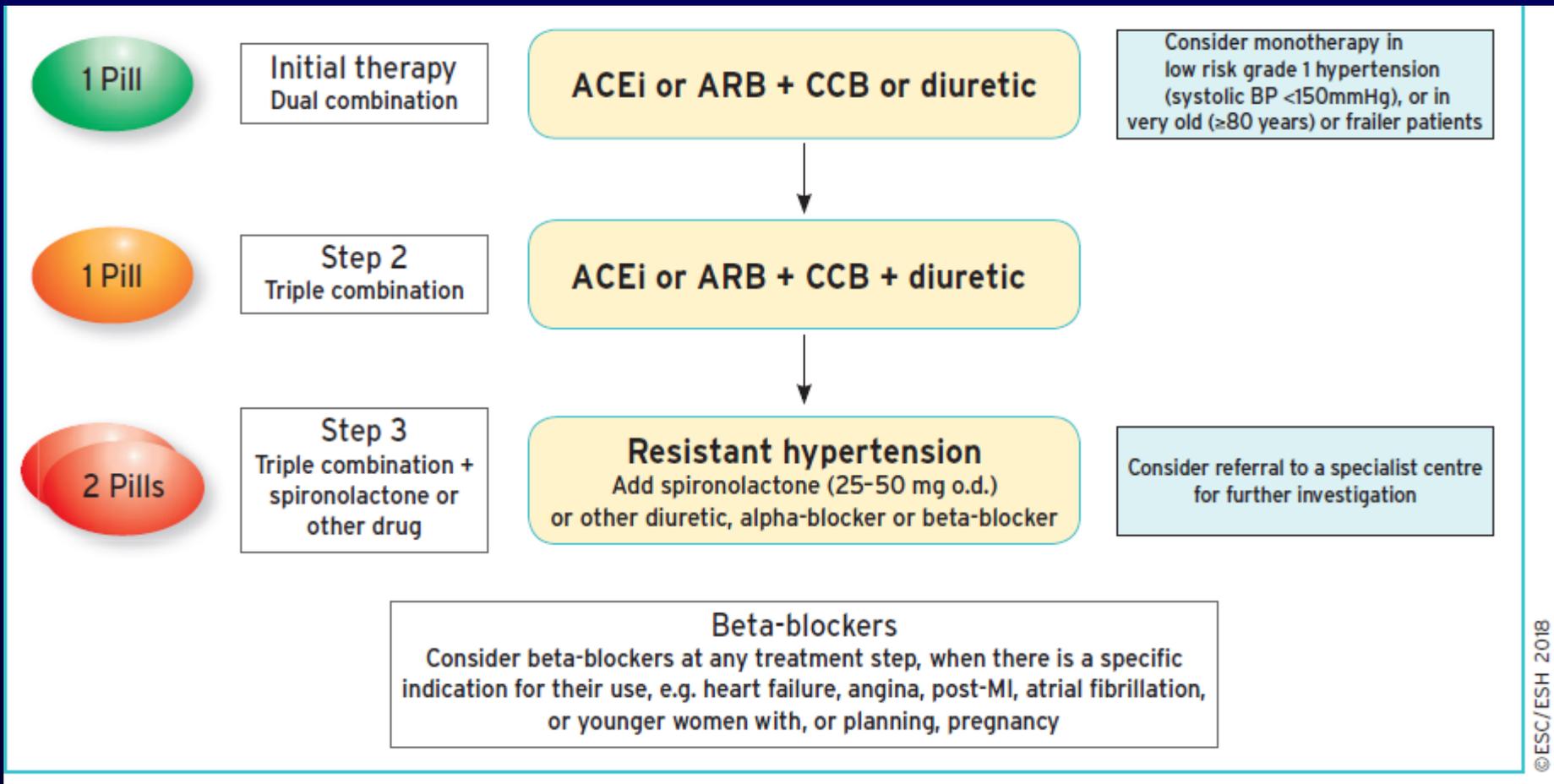
FUROSEMIDE 25mg 1cp MART
100 800

ATENOLOLO e TRATACANDOL 1/2cp 800
100 + 25mg

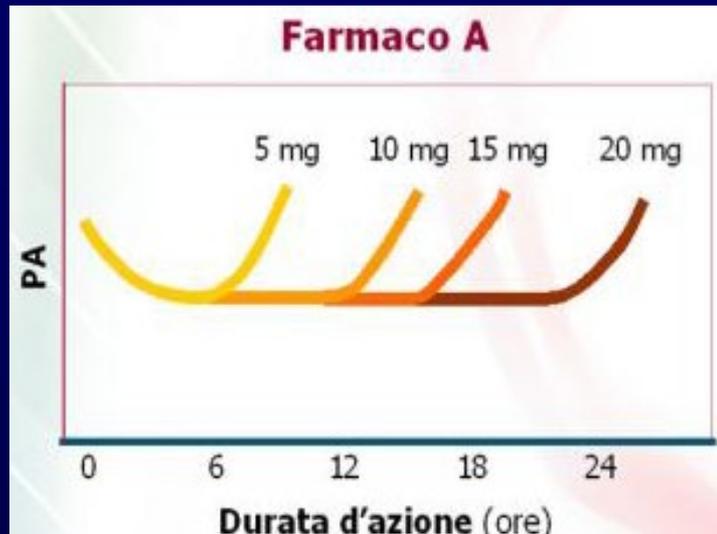
PERINDOPRIL e INDAPAMIDE 1cp 4/1, 25mg
800

SIMVASTATINA 1/2cp 20mg 2000

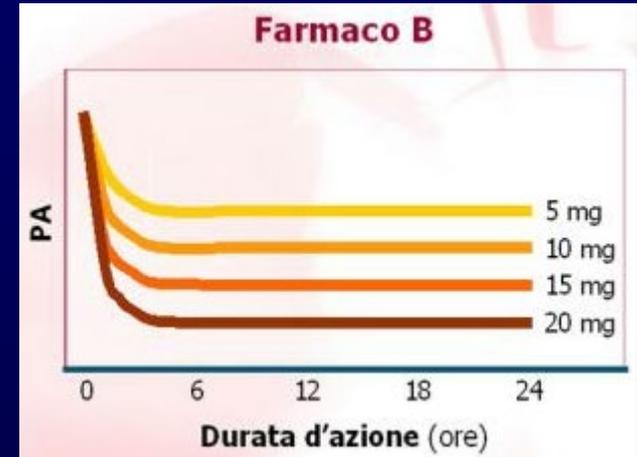
Terapia di combinazione nell'ipertensione non complicata



Differenti caratteristiche delle curve dose-risposta dei farmaci antipertensivi



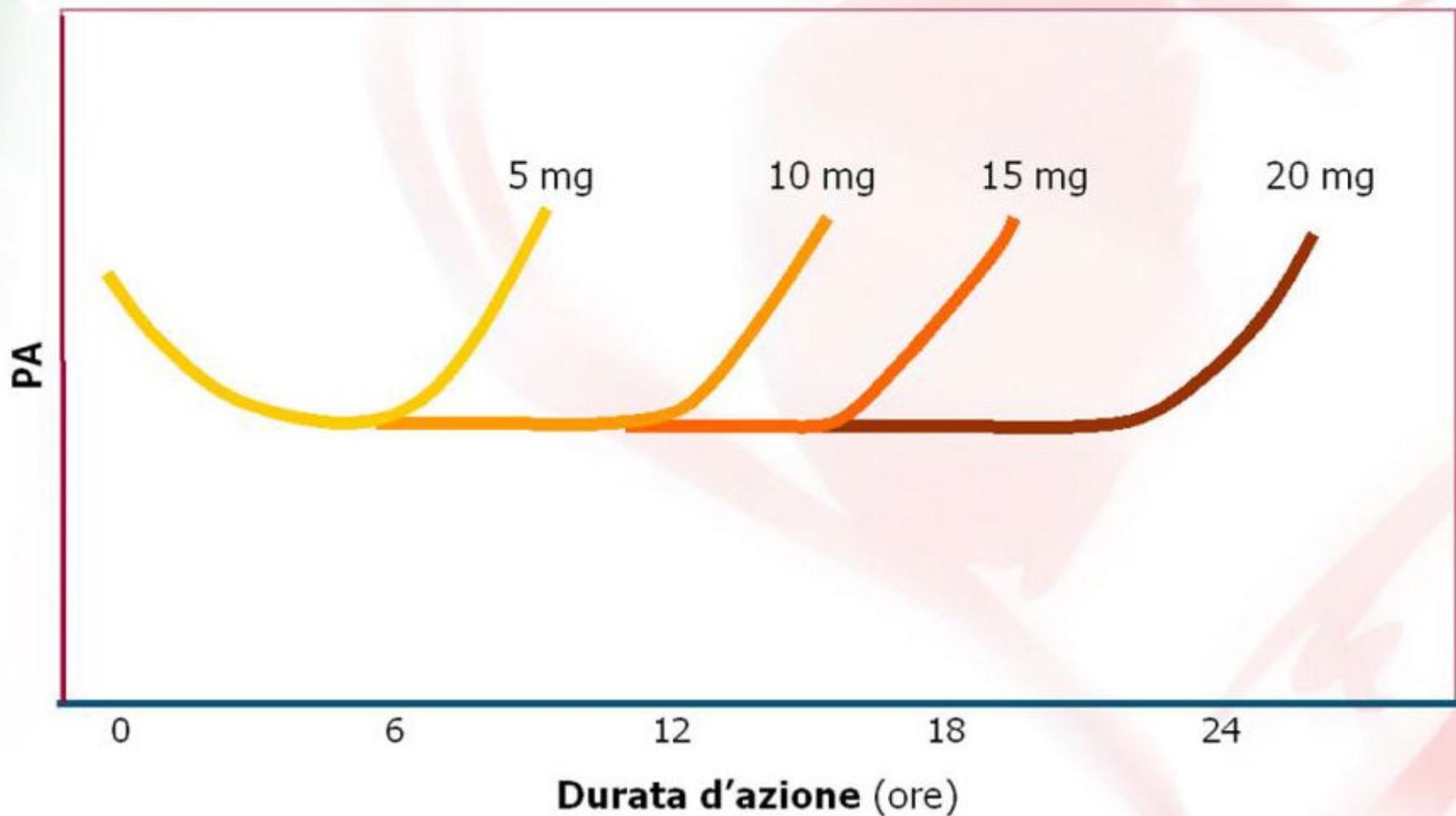
Il farmaco *A non ha* curva dose-risposta in termini di efficacia ipotensiva, in quanto all'aumento della dose corrisponde solo un aumento della **durata** d'azione e non un'ulteriore riduzione dei valori pressori



Il farmaco tipo B ha **curva dose-risposta** in termini di efficacia ipotensiva, in quanto all'aumento della dose corrisponde un parallelo aumento della riduzione dei valori pressori

Non è razionale somministrare un ACE-I a basso dosaggio

Enalapril



Farmaci antiipertensivi e curva dose-risposta

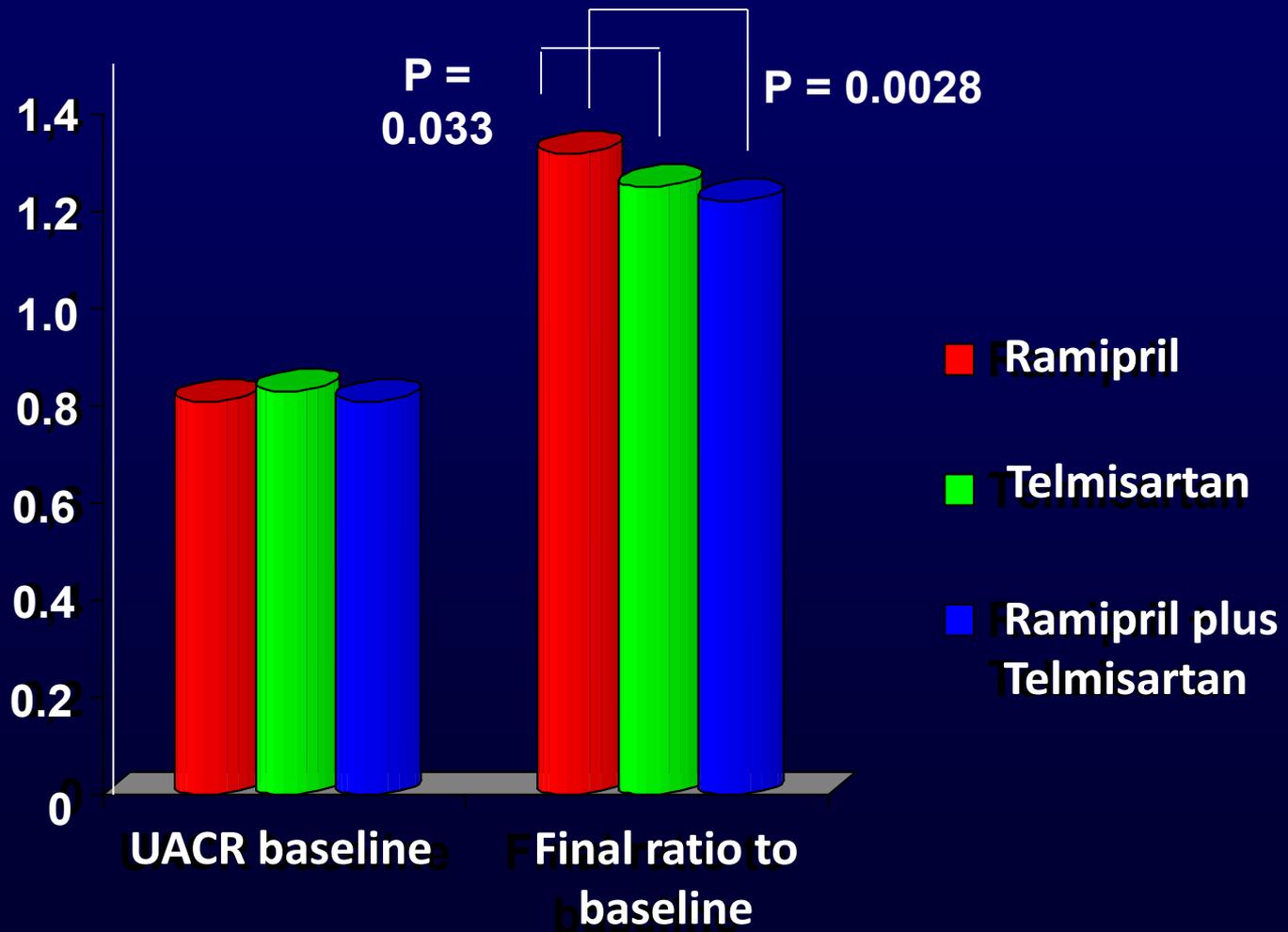
- *Farmaci con curva dose-risposta A*
non sull'entità dell'effetto ipotensivo, ma sulla durata d'azione
 - ACE-I
 - AT1-antagonisti (?)
- *Farmaci con curva dose-risposta B*
 - Diuretici Tiazidici
 - Beta-bloccanti
 - Alfa₁-bloccanti
 - Alfa₁/beta-bloccanti
 - Calcio-antagonisti

Attenzione a queste associazioni di farmaci antipertensivi !!!

- *Farmaci con differente meccanismo d'azione SENZA effetto ipotensivo additivo:*
 - *BB + ACE-I (o AT1 antagonisti)*
- *Farmaci con interazione NEGATIVA sull'effetto ipotensivo:*
 - *Alfa1-antagonista + Clonidina*
- *Associazione di farmaci antiipertensivi potenzialmente pericolosa:*
 - *BB + Clonidina*
 - *BB + Calcio antagonista non DHP*
 - *ACE + AT1 antagonisti*

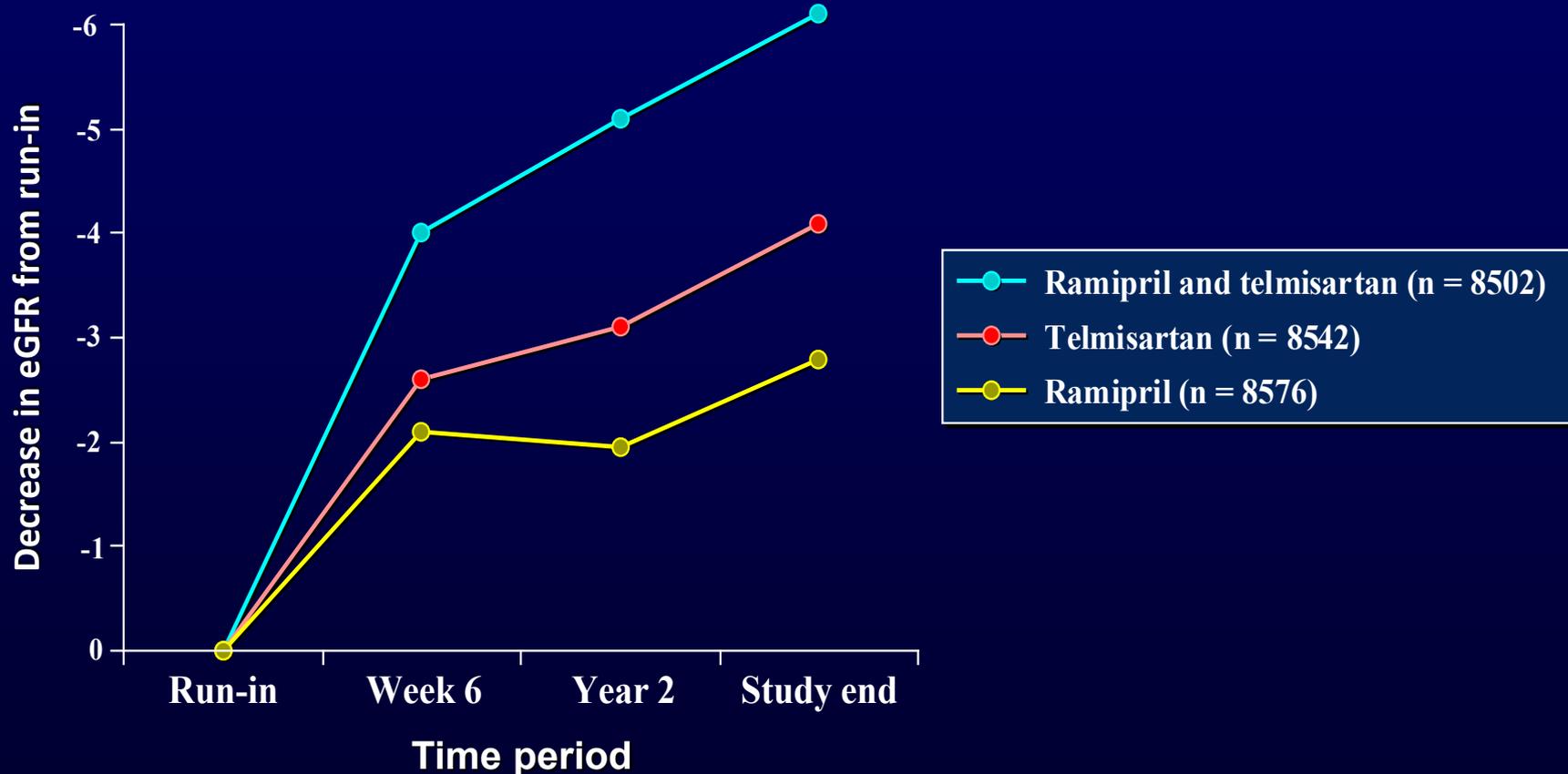
ONTARGET study – Renal Outcomes

Secondary Renal Outcomes: progression of proteinuria



ONTARGET Study:

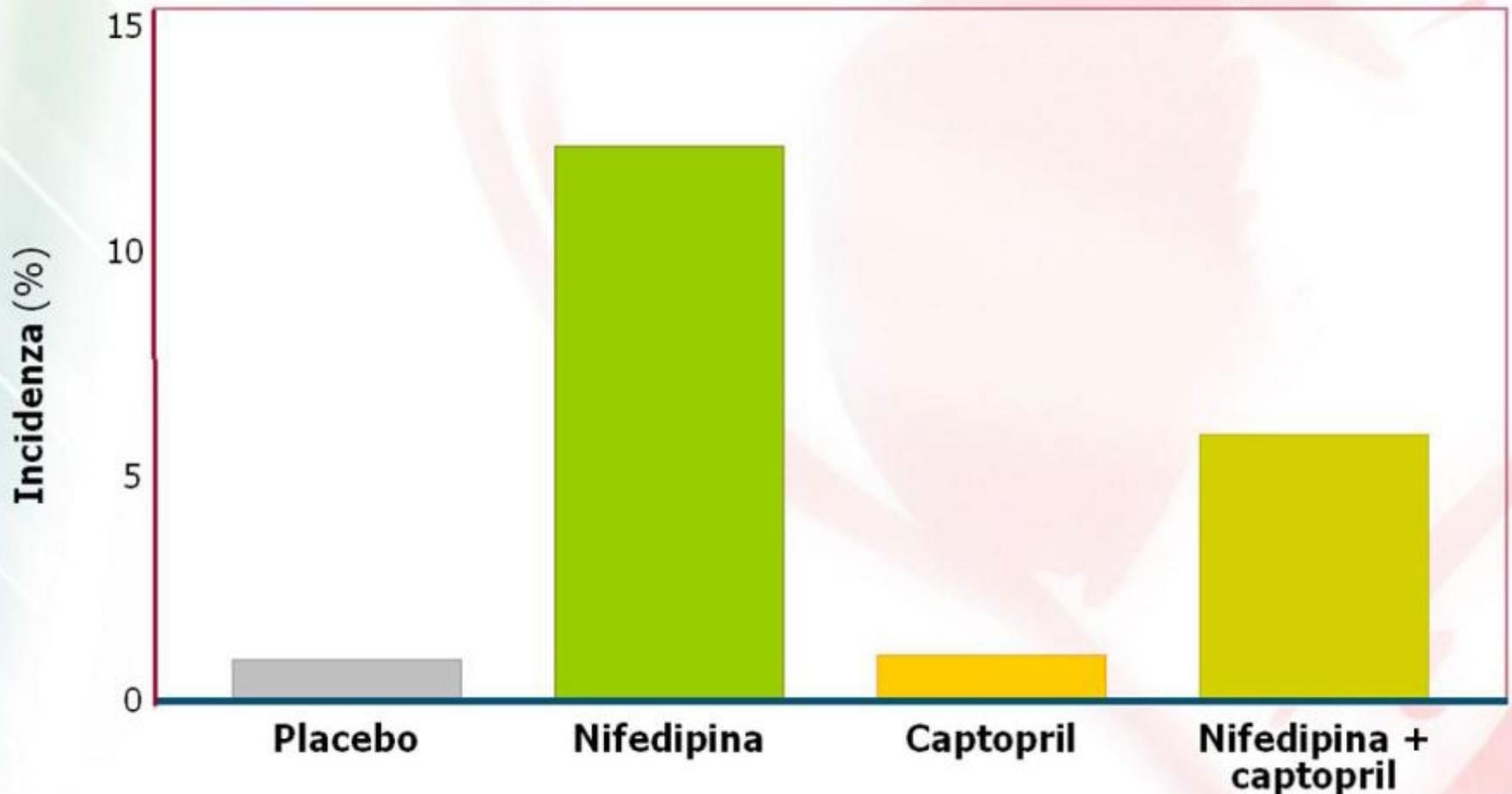
Decrease in Estimated Glomerular Filtration Rate During the Trial



Criteri per l'associazione di farmaci antiipertensivi

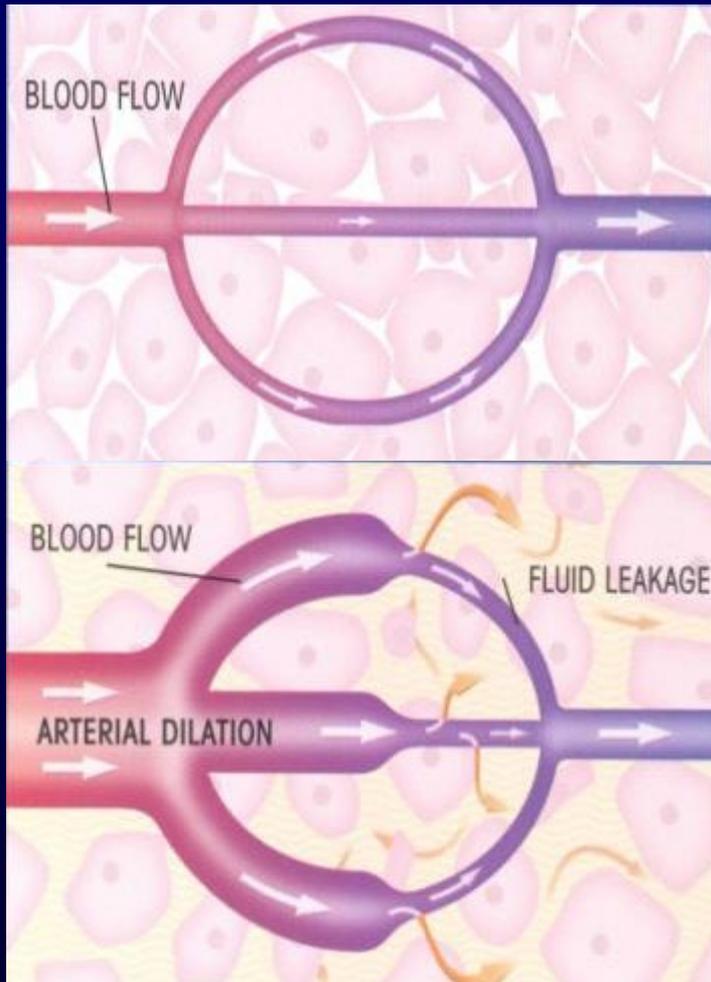
- *L'efficacia antiipertensiva dell'associazione deve essere superiore all'efficacia di ciascun singolo componente (effetto additivo o di potenziamento)*
- *Associare farmaci che abbiano meccanismi d'azione diversi, ma complementari*
- *L'associazione deve minimizzare gli effetti umorali indesiderati e deve minimizzare gli eventi avversi*

Effetto degli ACE-I sull'incidenza di edema da Calcio-antagonisti in pazienti ipertesi



Edema malleolare e Calcio antagonisti

Nel passaggio dal clino-all'ortostatismo, la filtrazione del fluido capillare è mantenuta costante dal riflesso veno arteriolare, il quale determina vasocostrizione posturale in entrambi i distretti



Ca-antagonisti

↓
vasodilatazione prevalentemente arteriolare (senza l'adeguata vasodilatazione venulare)

↓
↑ pressione idrostatica a livello capillare

↓
Edema interstiziale

Conclusioni

- *Sia nel mondo reale, sia all'interno dei trials clinici, la situazione non è confortante. Solo una piccola parte dei pazienti ipertesi raggiunge livelli di P.A. "normali"*
- *Per normalizzare la P.A. bisogna ricorrere fin da subito all'associazione di più farmaci che dovrebbero essere usati sulla base dell'efficacia e della tollerabilità nel singolo paziente*
- *Le associazioni "precostituite" hanno dimostrato di avere:
maggiore efficacia,
maggiore rapidità d'effetto,
maggiore aderenza,
minori reazioni avverse,
minori costi*