
Approccio terapeutico con terapia di associazione a dosaggio fisso per il trattamento dell'ipertensione arteriosa

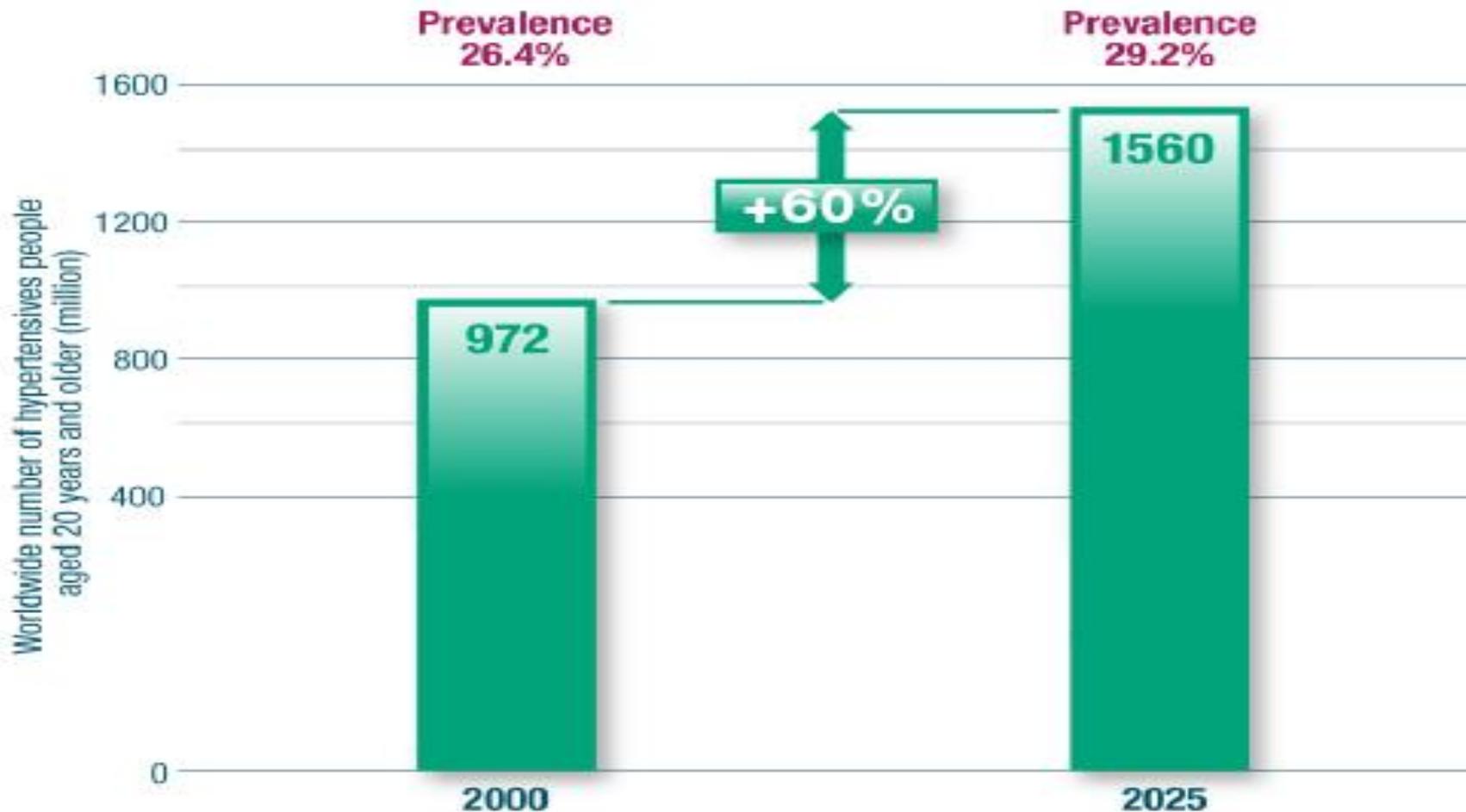


Enrico Vizzardi

Ricercatore Confermato

U.O. e Cattedra di Cardiologia, Università e Spedali Civili di Brescia

Ipertensione: una malattia in aumento



Definitions and Classification of Office Blood Pressure Levels (mmHg)

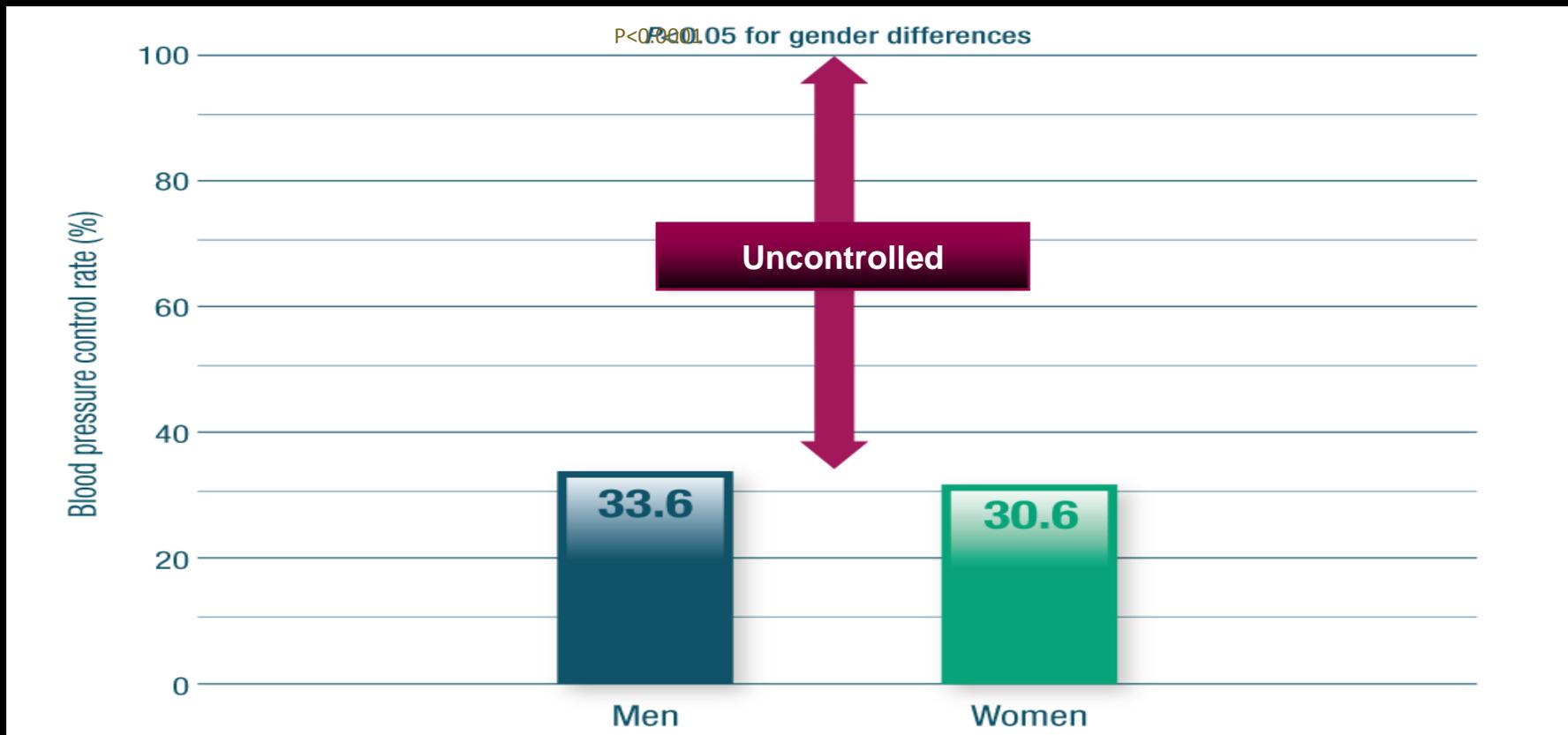
Category	Systolic		Diastolic
Optimal	<120	and	<80
Normal	120 - 129	and/or	80 - 84
High normal	130 - 139	and/or	85 - 89
Grade 1 hypertension	140 - 159	and/or	90 - 99
Grade 2 hypertension	160 - 179	and/or	100 - 109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

The BP category is defined by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

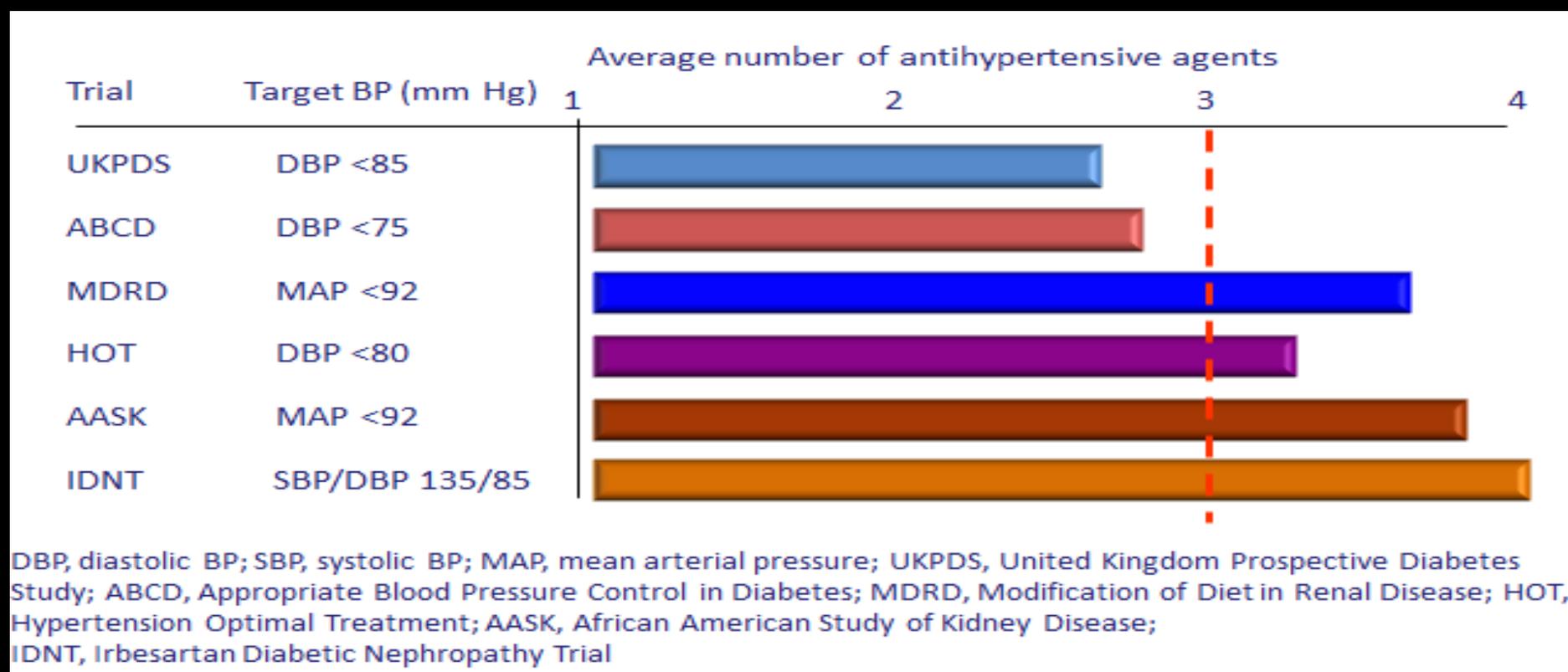
L'organizzazione mondiale della sanità ha analizzato dati sulla ipertensione arteriosa e ha visto che livelli pressori non ottimali sono responsabili del 62% degli eventi cardiovascolari e del 49% degli eventi ischemici

Il controllo della pressione arteriosa è insoddisfacente

- ◇ Il tasso di controllo della pressione arteriosa sistolica e diastolica è stato raggiunto nel 33.6% degli uomini e nel 30.6% delle donne sul totale della popolazione

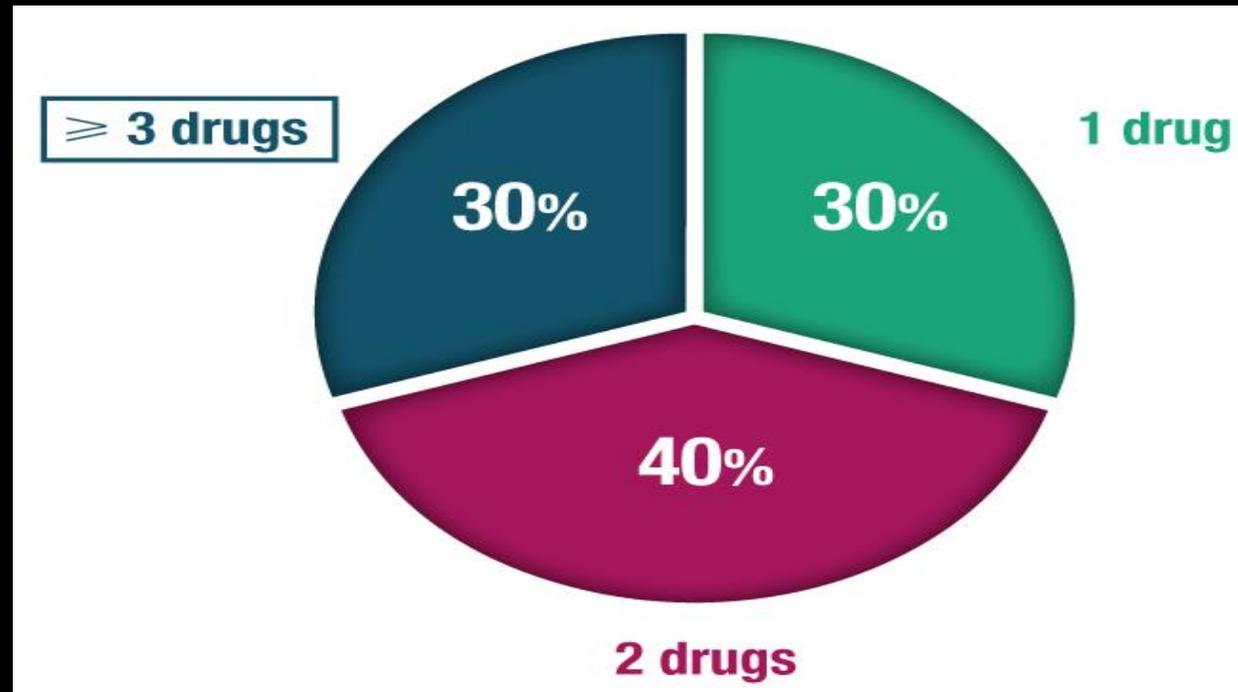


Numero medio di antipertensivi necessari per raggiungere l'obiettivo pressorio

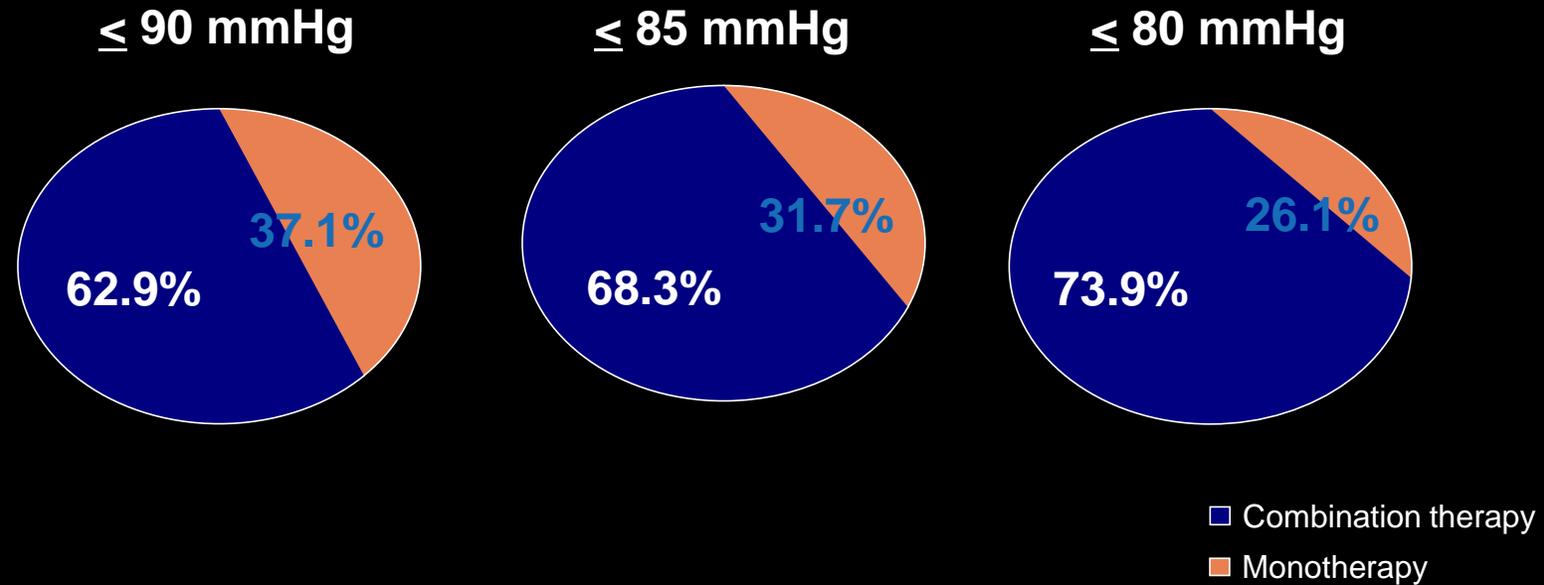


Real Word

- ◇ 1 paziente iperteso su 3 è in trattamento con 3 o più antipertensivi

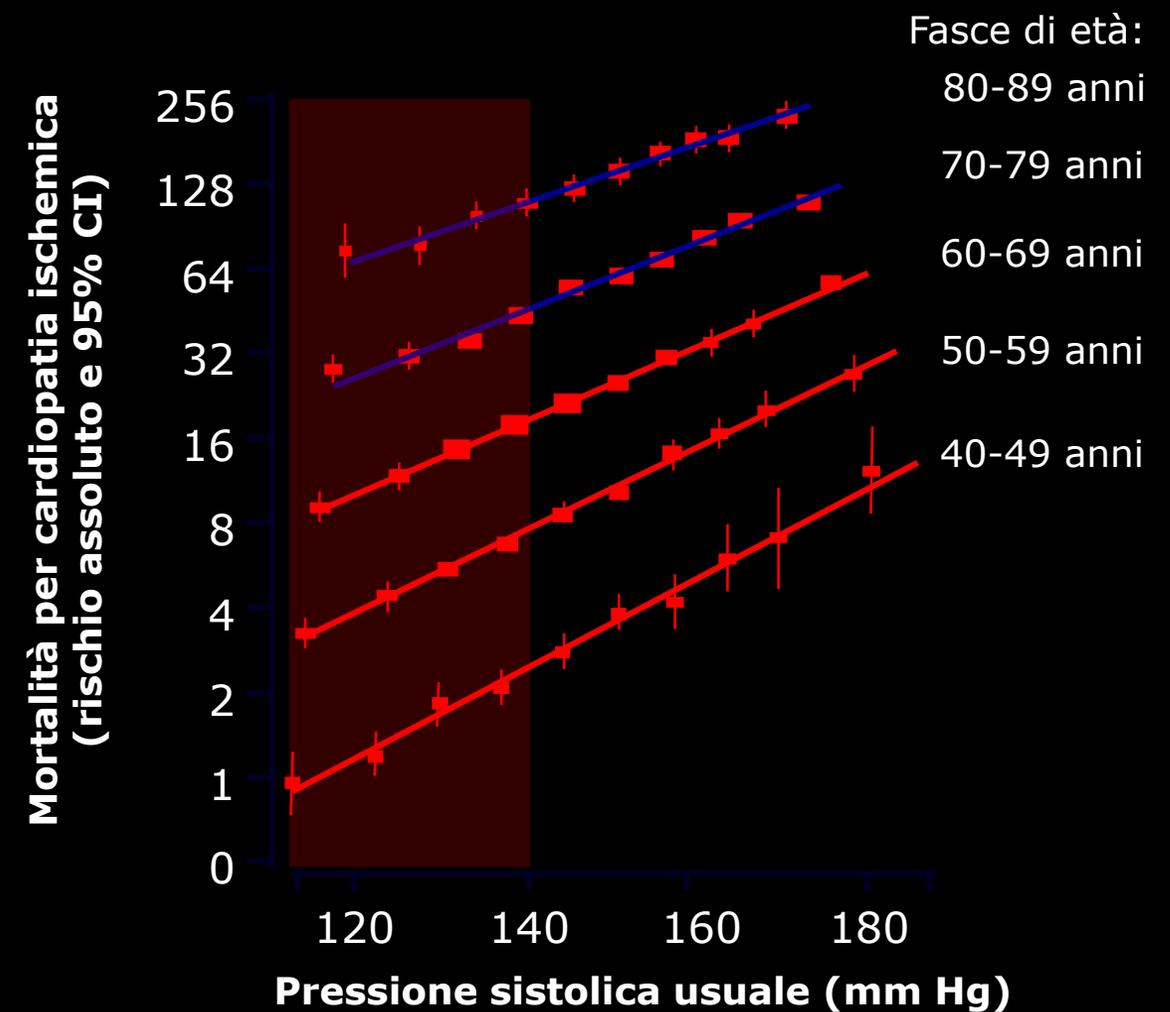
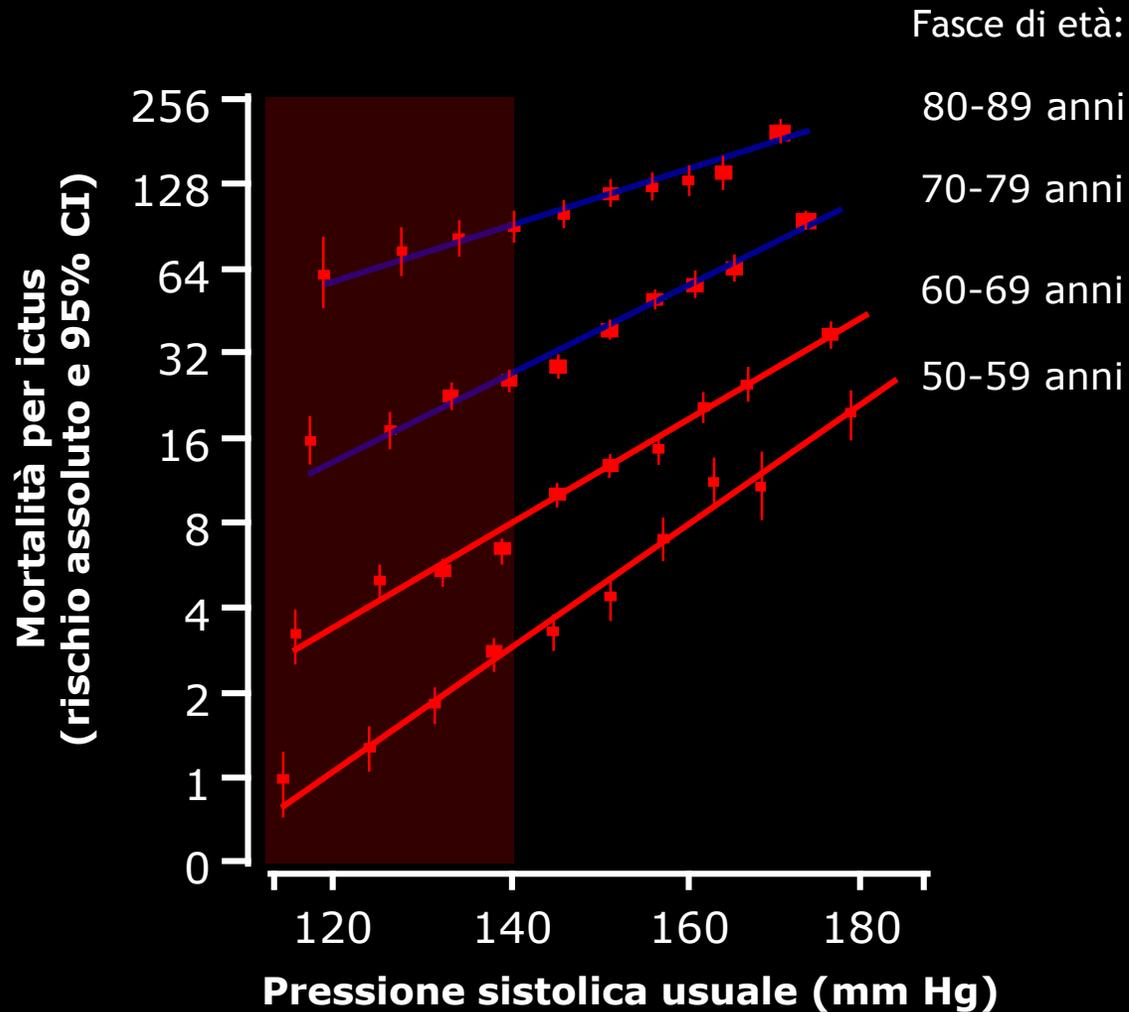


The need for combination therapy *in terms of the target DBP group*



The lower the target DBP, the greater the need for combination therapy

La mortalità per ictus e cardiopatia ischemica aumenta con l'aumentare dei valori pressori



Trattamento dell'ipertensione ed eventi cardiovascolari

↓ 38% del rischio di ictus

↓ 16% del rischio di cardiopatia coronarica

↓ 21% di mortalità cardiovascolare

↓ 35% dell'incidenza di ipertrofia ventricolare Sx

↓ 52% dell'incidenza di insufficienza cardiaca
congestizia

Cause di insuccesso terapeutico:

Mancato raggiungimento del controllo pressorio

Scarsa aderenza al trattamento prescritto

Le Linee Guida e le terapie di associazione



Recenti analisi retrospettive hanno dimostrato che iniziare il trattamento con la terapia di combinazione consente:

- Miglior controllo dei valori pressori
- Minor incidenza di abbandono della terapia

Mancia et al.

TABLE 15. Drugs to be preferred in specific conditions

Condition	Drug
Asymptomatic organ damage	
LVH	ACE inhibitor, calcium antagonist, ARB
Asymptomatic atherosclerosis	Calcium antagonist, ACE inhibitor
Microalbuminuria	ACE inhibitor, ARB
Renal dysfunction	ACE inhibitor, ARB
Clinical CV event	
Previous stroke	Any agent effectively lowering BP
Previous myocardial infarction	BB, ACE inhibitor, ARB
Angina pectoris	BB, calcium antagonist
Heart failure	Diuretic, BB, ACE inhibitor, ARB, mineralocorticoid receptor antagonists
BB	
Aortic stenosis	BB
Atrial fibrillation, prevention	Consider ARB, ACE inhibitor, BB or mineralocorticoid receptor antagonist
Atrial fibrillation, ventricular rate control	BB, non-dihydropyridine calcium antagonist
ESRD/proteinuria	ACE inhibitor, ARB
Peripheral artery disease	ACE inhibitor, calcium antagonist
Other	
CKD (elderly)	Diuretic, calcium antagonist
Metabolic syndrome	ACE inhibitor, ARB, calcium antagonist
Diabetes mellitus	ACE inhibitor, ARB
Pregnancy	Methyldopa, BB, calcium antagonist
Blacks	Diuretic, calcium antagonist

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, beta blocker; BP, blood pressure; CV, cardiovascular; ESRD, end-stage renal disease; ERK, isolated systolic hypertension; LVH, left ventricular hypertrophy.

5.2.2 Monotherapy and combination therapy

5.2.2.1 Pros and cons of the two approaches

The 2007 JSH/ESC Guidelines underlined that, no matter which drug is employed, monotherapy can effectively reduce BP in only a limited number of hypertensive patients and that most patients require the combination of at least two drugs to achieve BP control [2]. Therefore, the issue of whether combination therapy is useful, and whether it should always be preceded by an attempt to use monotherapy, or whether—and when—combination therapy may be the initial approach, remains unsettled.

The obvious advantage of initiating treatment with combination therapy is that of using a single agent, thus being able to ascribe effectiveness and adverse effects to that agent. The disadvantages are that, when monotherapy with one agent is ineffective or insufficiently effective, finding an alternative monotherapy that is more effective or better tolerated may be a painstaking process and discourage adherence. Additionally, a meta-analysis of more than 40 studies has shown that combining two agents from any two classes of antihypertensive drugs increases the BP reduction much more than increasing the dose of one agent [46]. The advantage of initiating with combination therapy is a prompter response in a larger number of patients (potentially beneficial in high-risk patients), a greater probability of achieving the target BP in patients with higher BP values, and a lower probability of discouraging patient adherence with many treatment changes. Indeed, a recent survey has shown that patients receiving combination therapy have a lower drop-out rate than patients given any monotherapy [47]. A further advantage is that the combined physiological and pharmacological synergies between different classes of agents, that may not only justify a greater BP reduction but also cause fewer side-effects and may provide larger benefits than those offered by a single agent. The disadvantage of initiating with drug combinations is that one of the drugs may be ineffective.

On the whole the suggestion, given in the 2007 JSH/ESC Guidelines [2], of considering initiation with a drug combination in patients at high risk or with markedly high baseline BP can be reaffirmed.

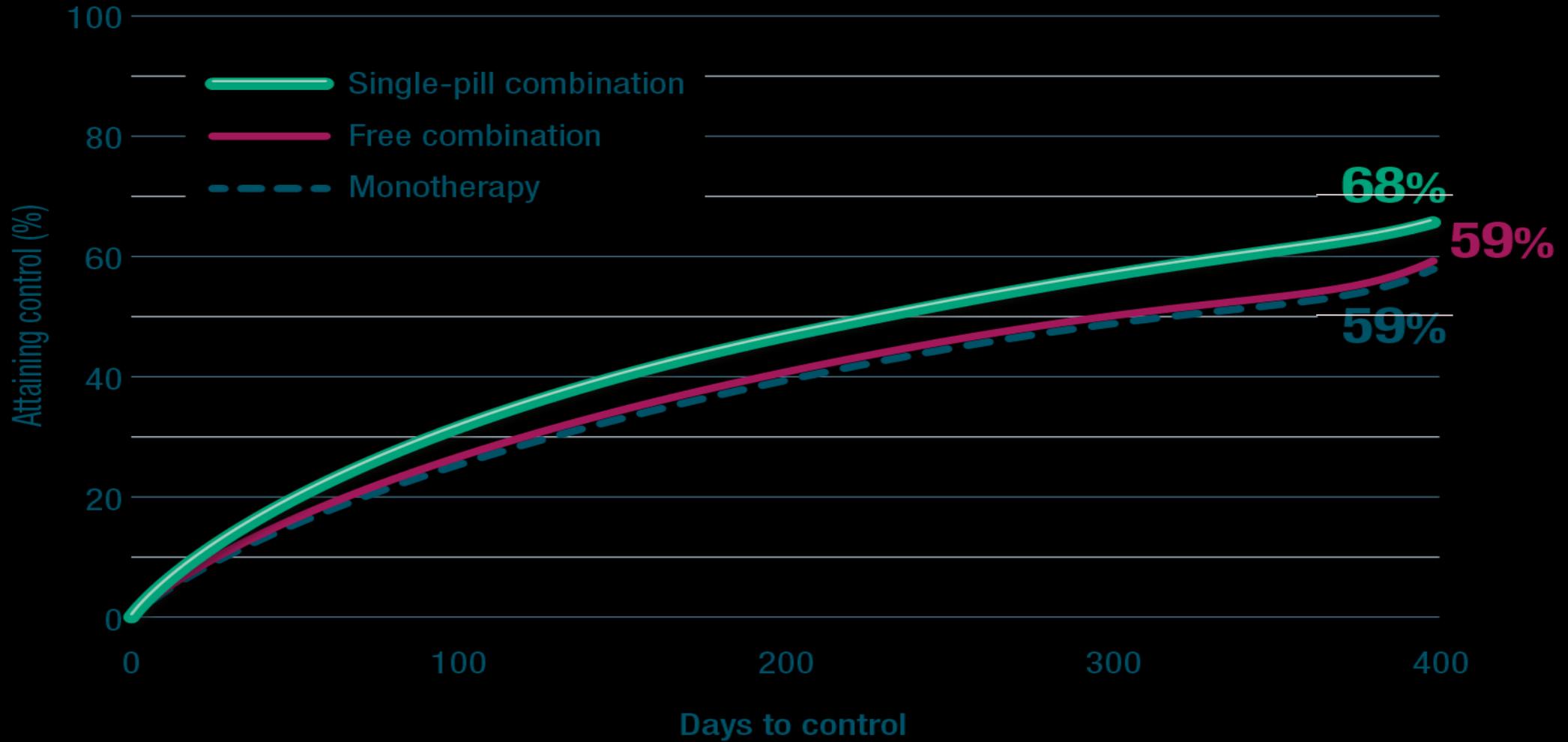
When initiating with monotherapy or with a two-drug combination, doses can be stepped up if necessary to achieve the BP target; if the target is not achieved by a two-drug combination at full doses, switching to another two-drug combination can be considered or a third drug added. However, in patients with resistant hypertension,

Razionale della terapia di combinazione

L'associazione migliora l'aderenza alla terapia

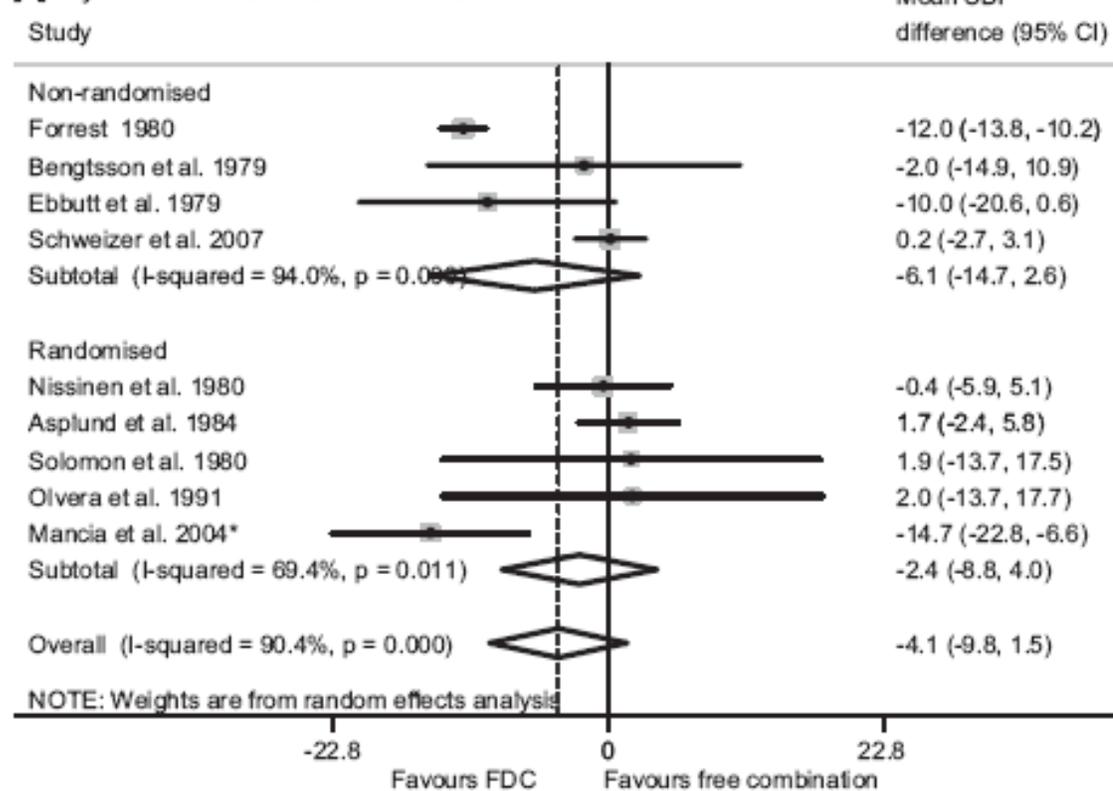
*L'associazione fissa riduce il rischio di non
aderenza alla terapia del 24% vs l'associazione
libera*

Le associazioni sono più efficaci nel raggiungimento del controllo pressorio vs le associazioni estemporanee¹

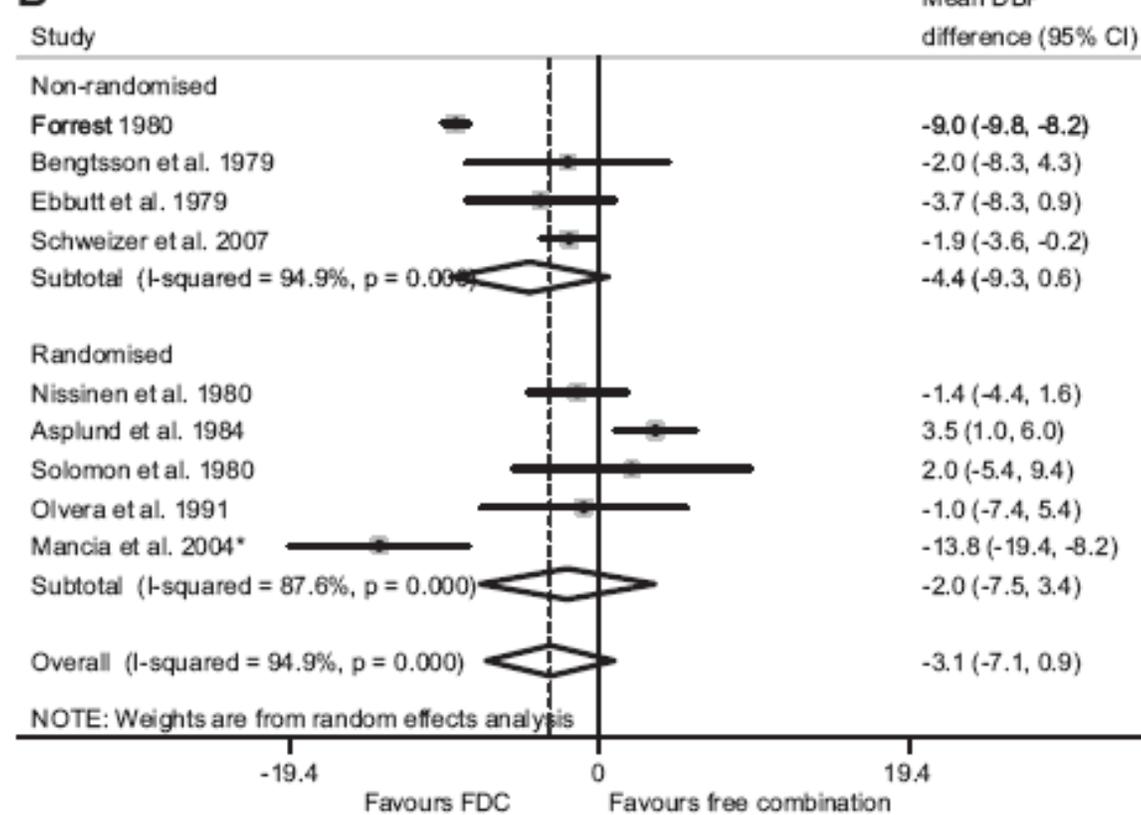


“Un maggiore utilizzo dell’associazione può migliorare il controllo dell’ipertensione e degli eventi cardiovascolari nel primo anno di trattamento”

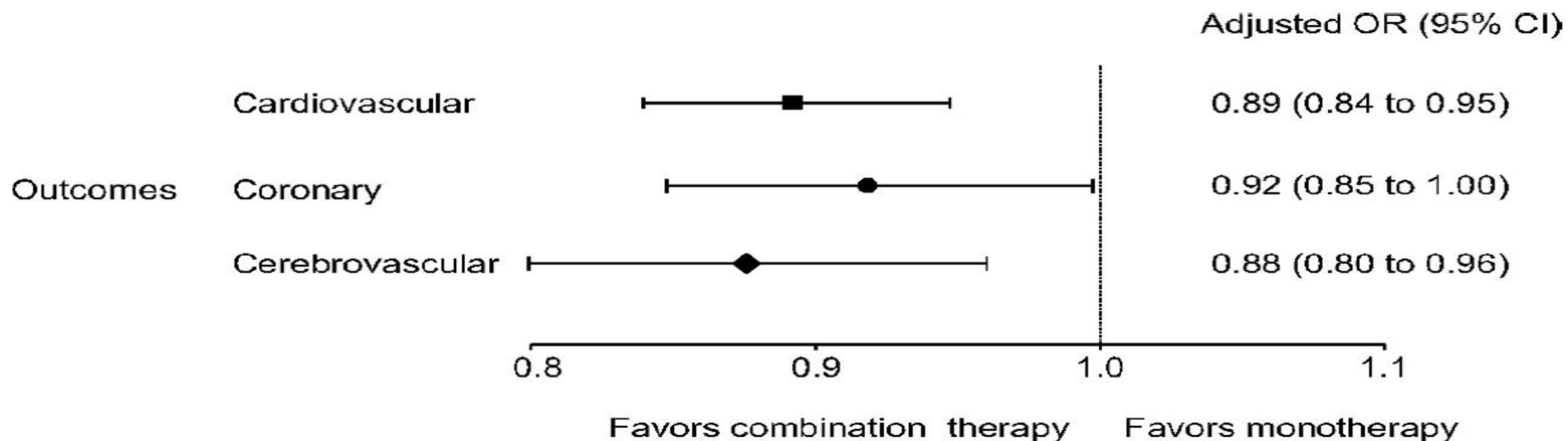
A Systolic BP reduction with FDC



B Diastolic BP reduction with FDC



Forest plot comparing odds ratios (and corresponding 95% CIs) of nonfatal cardiovascular (CV) outcomes as a whole, CHD, or cerebrovascular events associated with an initial combination of blood pressure–lowering agents vs. monotherapy



Scelta razionale da combinare

Efficacia antipertensiva

Capacità di migliorare la prognosi

Blood pressure goals in hypertensive patients*

Recommendations	Class	Level
A systolic BP goal of <140 mmHg:		
a) is recommended in patients at low-moderate CV risk,	I	B
b) is recommended in patients with diabetes,	I	A
c) should be considered in patients with previous stroke or TIA,	IIa	B
d) should be considered in patients with coronary heart disease,	IIa	B
e) should be considered in patients with diabetic or non-diabetic chronic kidney disease.	IIa	B
A diastolic BP target of <90 mmHg is always recommended, except in patients with diabetes, in whom values <85 mmHg are recommended. It should nevertheless be considered that DBP values between 80 and 85 mmHg are safe and well tolerated.	I	A

*See dedicated section for recommendations in special conditions and populations

Linee Guida e terapia di associazione

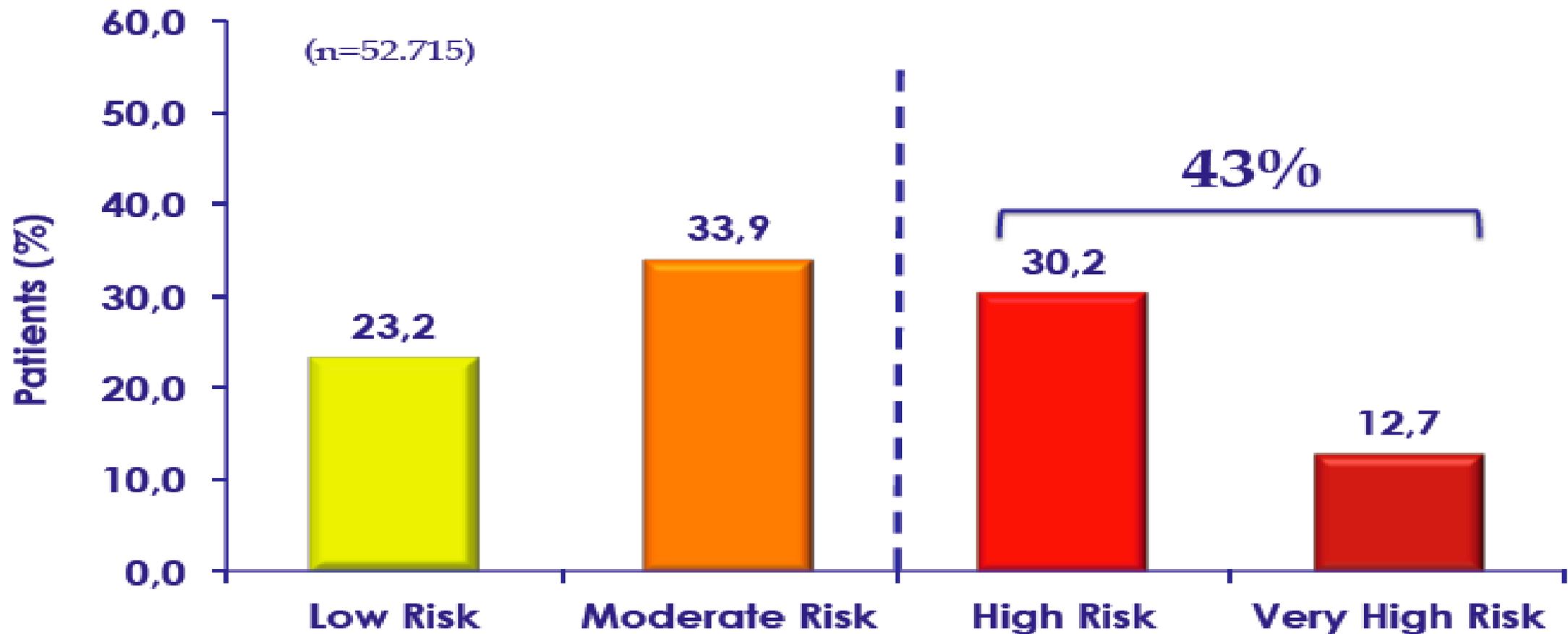
Le linee guida suggeriscono come prioritario l'impiego di combinazioni fisse di farmaci di maggiore efficacia e più redditizie in termini di prevenzione cardiovascolare

Le associazioni raccomandate dovrebbero essere somministrate sotto forma di una singola compressa con dose fisse dei principi attivi

Razionale della terapia di combinazione

La terapia di associazione iniziale rappresenta la strategia di elezione nei soggetti che presentano una maggior gravità del quadro ipertensivo (grado 2-3) e ed un profilo di rischio cv elevato

La metà degli ipertesi sono a rischio CV alto o molto alto



Criteri di scelta tra monoterapia e terapia di associazione



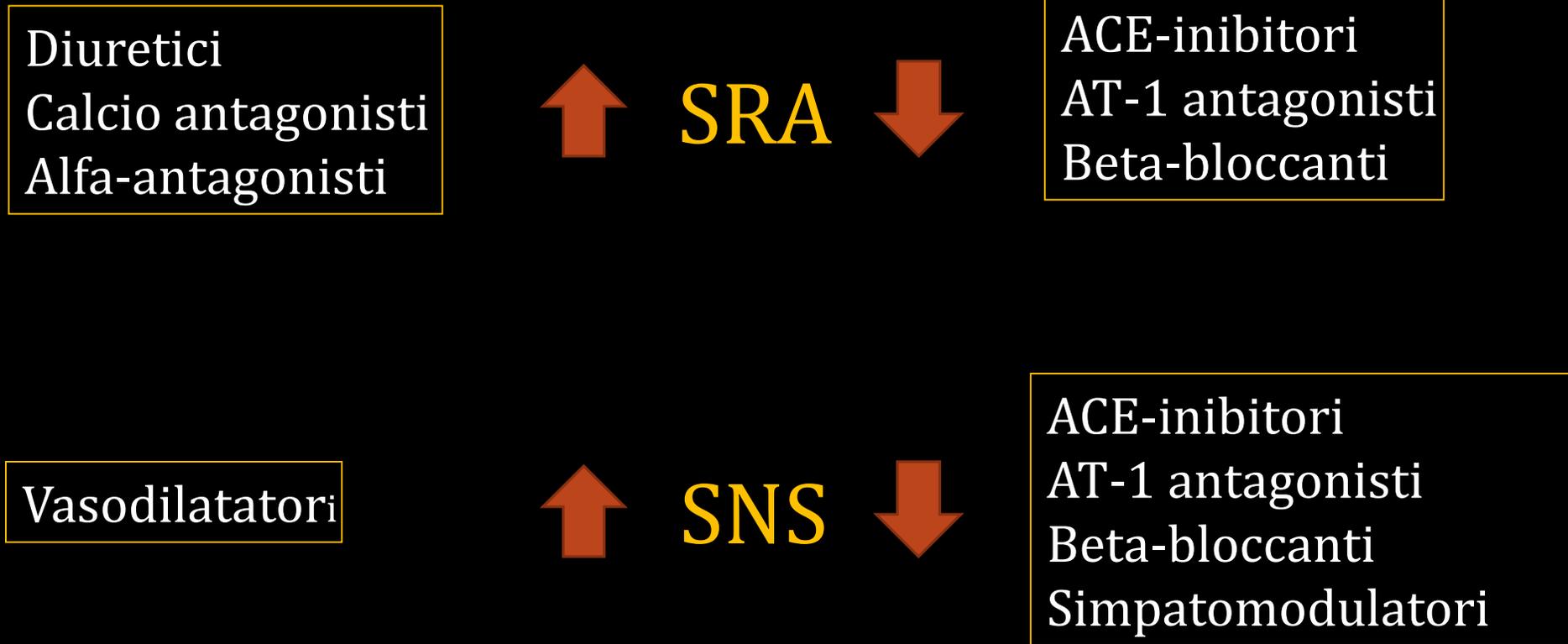
Criteri per l'associazione di farmaci antiipertensivi

- ❑ Associare farmaci con lo stesso profilo farmacocinetico in termini di tempo di picco e di durata d'azione
- ❑ Associare farmaci che hanno meccanismi d'azione diversi, ma complementari
- ❑ L'efficacia antiipertensiva dell'associazione deve essere superiore all'efficacia di ciascun singolo componente (effetto additivo o di potenziamento)
- ❑ L'associazione deve minimizzare gli effetti collaterali indesiderati

Associazione ideale secondo le linee Guida

- ◇ l'efficacia dell'associazione in termini di controllo della pressione arteriosa
- ◇ Controllo a lungo termine della pressione arteriosa nelle 24 h
- ◇ un'adeguata tollerabilità soggettiva
- ◇ l'evidenza di una riduzione della morbilità cardiovascolare

Le associazioni razionali sono realizzate tenendo conto del meccanismo d' azione dei farmaci antipertensivi



Possibili combinazioni fra diverse classi di farmaci antiipertensivi

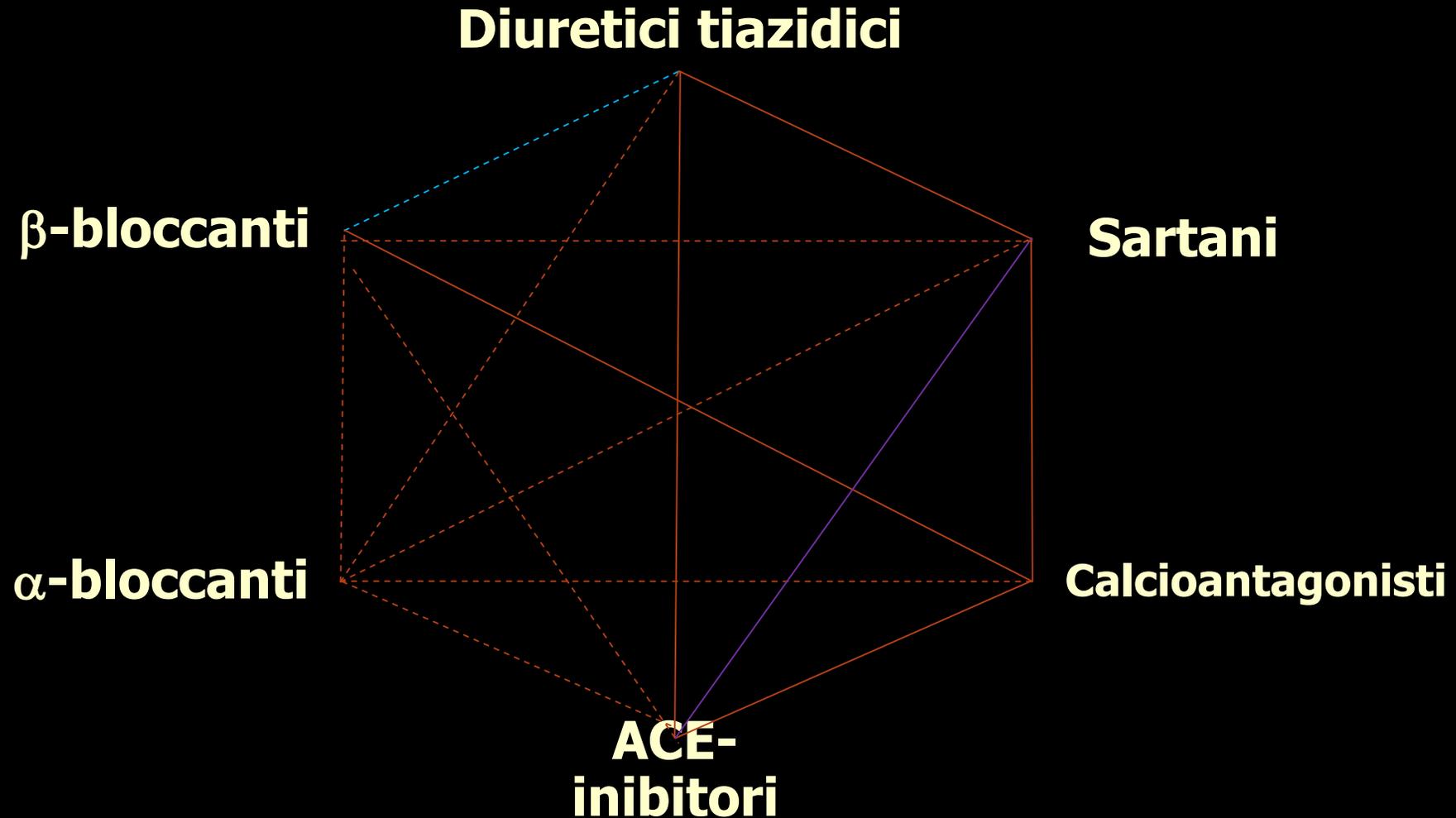


Tabella 16. Principali associazioni usate nei trial di intervento in un approccio di step-up o come associazioni randomizzate

Trial	Comparatore	Tipo di paziente	Differenza SBP (mmHg)	Outcome
Associazione ACEI+D				
PROGRESS ²⁶⁶	Placebo	Pregresso ictus o TIA	-9	-28% ictus (p<0.001)
ADVANCE ²⁷⁶	Placebo	Diabetici	-5.6	-9% eventi micro/macrovascolari (p=0.04)
HYVET ²⁸⁷	Placebo	Ipertesi età ≥80 anni	-15	-34% eventi CV (p<0.001)
CAPP ⁴⁵⁵	BB+D	Ipertesi	+3	+5% eventi CV (p=NS)
Associazione ARB+D				
SCOPE ⁴⁵⁰	D+placebo	Ipertesi età ≥70 anni	-3.2	-28% ictus non fatale (p=0.04)
LIFE ⁴⁵⁷	BB+D	Ipertesi con LVH	-1	-26% ictus (p<0.001)
Associazione CA+D				
FEVER ²⁹³	D+placebo	Ipertesi	-4	-27% eventi CV (p<0.001)
ELSA ¹⁹⁰	BB+D	Ipertesi	0	Differenze NS in eventi CV
CONVINCE ⁴⁵⁸	BB+D	Ipertesi con fattori di rischio	0	Differenze NS in eventi CV
VALUE ⁴⁵⁶	ARB+D	Ipertesi ad alto rischio	-2.2	-3% eventi CV (p=NS)
Associazione ACEI+D				
SystEur ⁴⁵¹	Placebo	Anziani con ISH	-10	-31% eventi CV (p<0.001)
SystChina ⁴⁵²	Placebo	Anziani con ISH	-9	-37% eventi CV (p<0.004)
NORDIL ⁴⁶¹	BB+D	Ipertesi	+3	Differenze NS in eventi CV
INVEST ⁴⁵⁹	BB+D	Ipertesi con CHD	0	Differenze NS in eventi CV
ASCOT ⁴²⁰	BB+D	Ipertesi con fattori di rischio	-3	-16% eventi CV (p<0.001)
ACCOMPLISH ⁴¹⁴	ACEI+D	Ipertesi con fattori di rischio	-1	-21% eventi CV (p<0.001)
Associazione BB+D				
Coope e Warrender ⁴⁵³	Placebo	Anziani ipertesi	-18	-42% ictus (p<0.03)
SHEP ⁴⁴⁰	Placebo	Anziani con ISH	-13	-36% ictus (p<0.001)
STOP ⁴⁵⁴	Placebo	Anziani ipertesi	-23	-40% eventi CV (p=0.003)
STOP 2 ⁴⁶⁰	ACEI o CA	Ipertesi	0	Differenze NS in eventi CV
CAPP ⁴⁵⁵	ACEI+D	Ipertesi	-3	-5% eventi CV (p=NS)
LIFE ⁴⁵⁷	ARB+D	Ipertesi con LVH	+1	+26% ictus (p<0.001)
ALLHAT ⁴⁴⁸	ACEI+BB	Ipertesi con fattori di rischio	-2	Differenze NS in eventi CV
ALLHAT ⁴⁴⁸	CA+BB	Ipertesi con fattori di rischio	-1	Differenze NS in eventi CV
CONVINCE ⁴⁵⁸	CA+D	Ipertesi con fattori di rischio	0	Differenze NS in eventi CV
NORDIL ⁴⁶¹	ACEI+CA	Ipertesi	-3	Differenze NS in eventi CV
INVEST ⁴⁵⁹	ACEI+CA	Ipertesi con CHD	0	Differenze NS in eventi CV
ASCOT ⁴²³	ACEI+CA	Ipertesi con fattori di rischio	+3	+16% eventi CV (p<0.001)
Associazione bloccante del RAS/ACEI+ARB o bloccante del RAS e inibitore della renina				
ONTARGET ⁴⁶³	ACEI o ARB	Pazienti ad alto rischio	-3	Più eventi renali
ALTITUDE ⁴³⁴	ACEI o ARB	Diabetici ad alto rischio	-1.3	Più eventi renali

ACEI, ACE-inibitore; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina II; BB, betabloccante; CA, calcioantagonista; CHD, coronaropatia; CV, cardiovascolare; D, diuretico; ISH, ipertensione sistolica isolata; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; NS, non significativo; RAS, sistema renina-angiotensina; SBP, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

Associazioni non razionali o potenzialmente pericolose

Betabloccante + clonidina

Betabloccante + calcioantagonista non diidropiridinico

Alfa1 antagonista + clonidina

ACEI + ARB

Le associazioni sono tutte uguali?

ACE/ARB-diuretico

ACE/ARB-calcioantagonista

ACE/calcioantagonista/diuretico

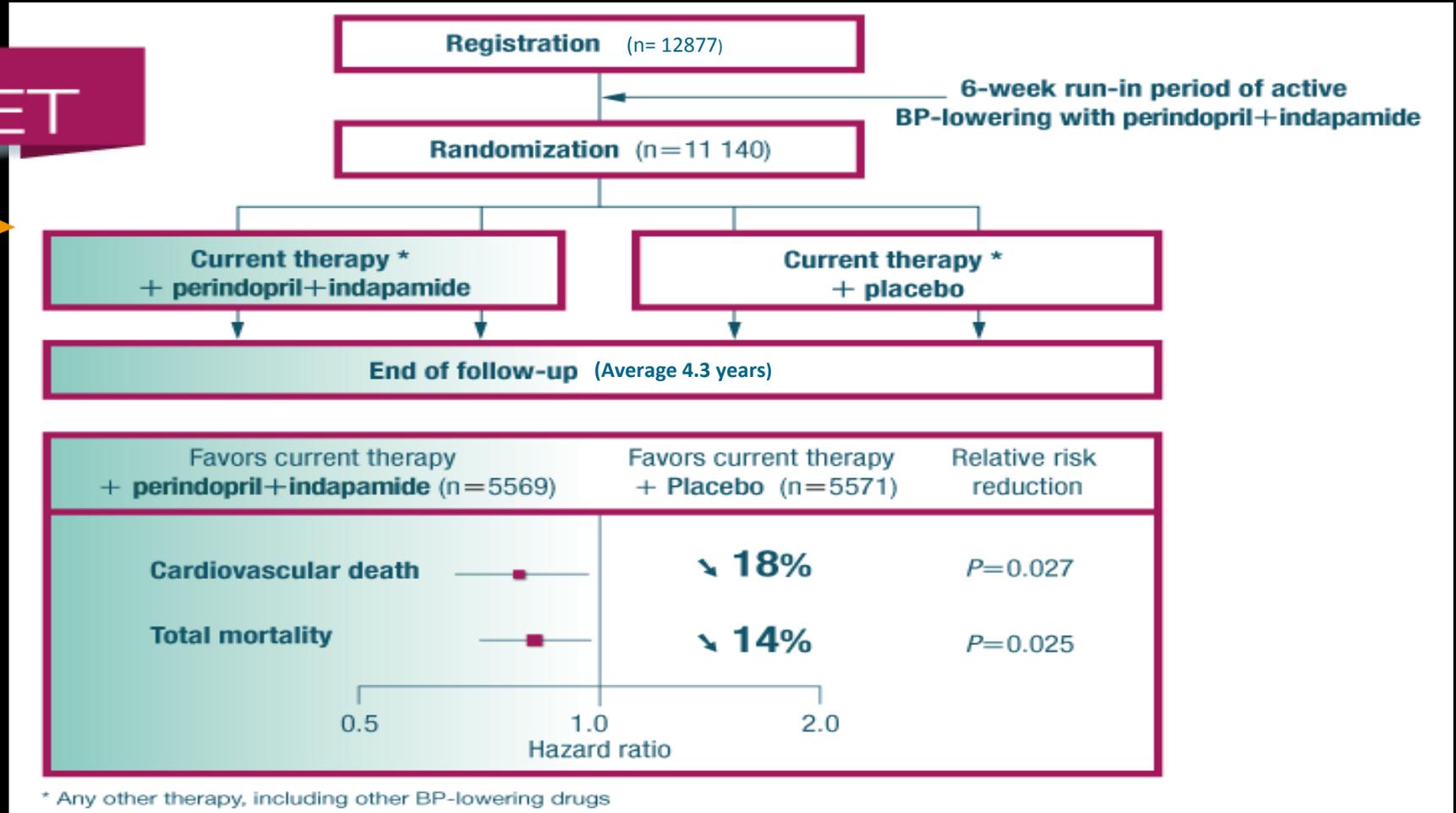
BB/ACE

Lo studio ADVANCE ¹

Published in
The LANCET

ADVANCE

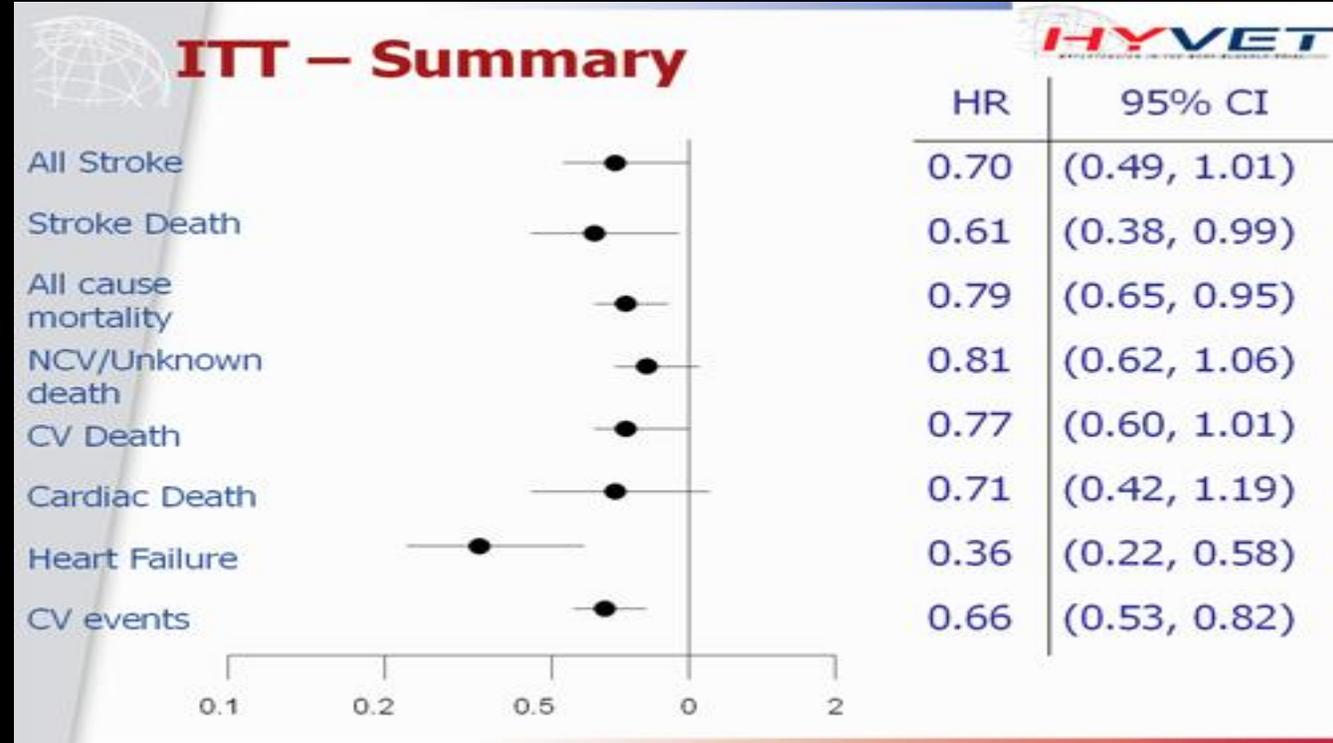
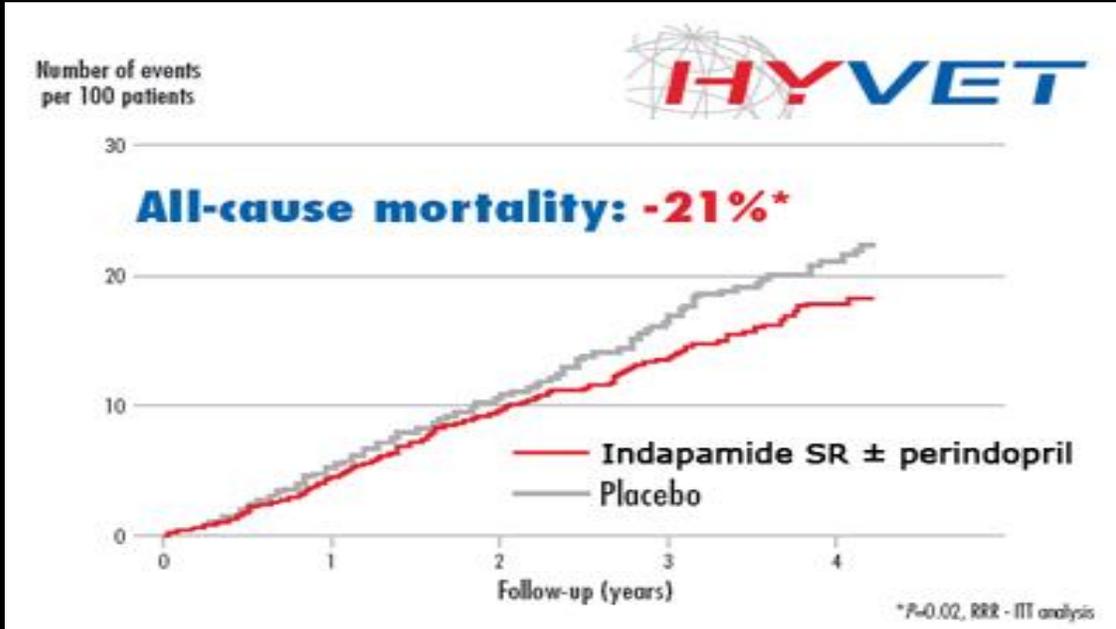
ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PERINDOPRIL AND INDAPAMIDE IN A CONTROLLED EVALUATION



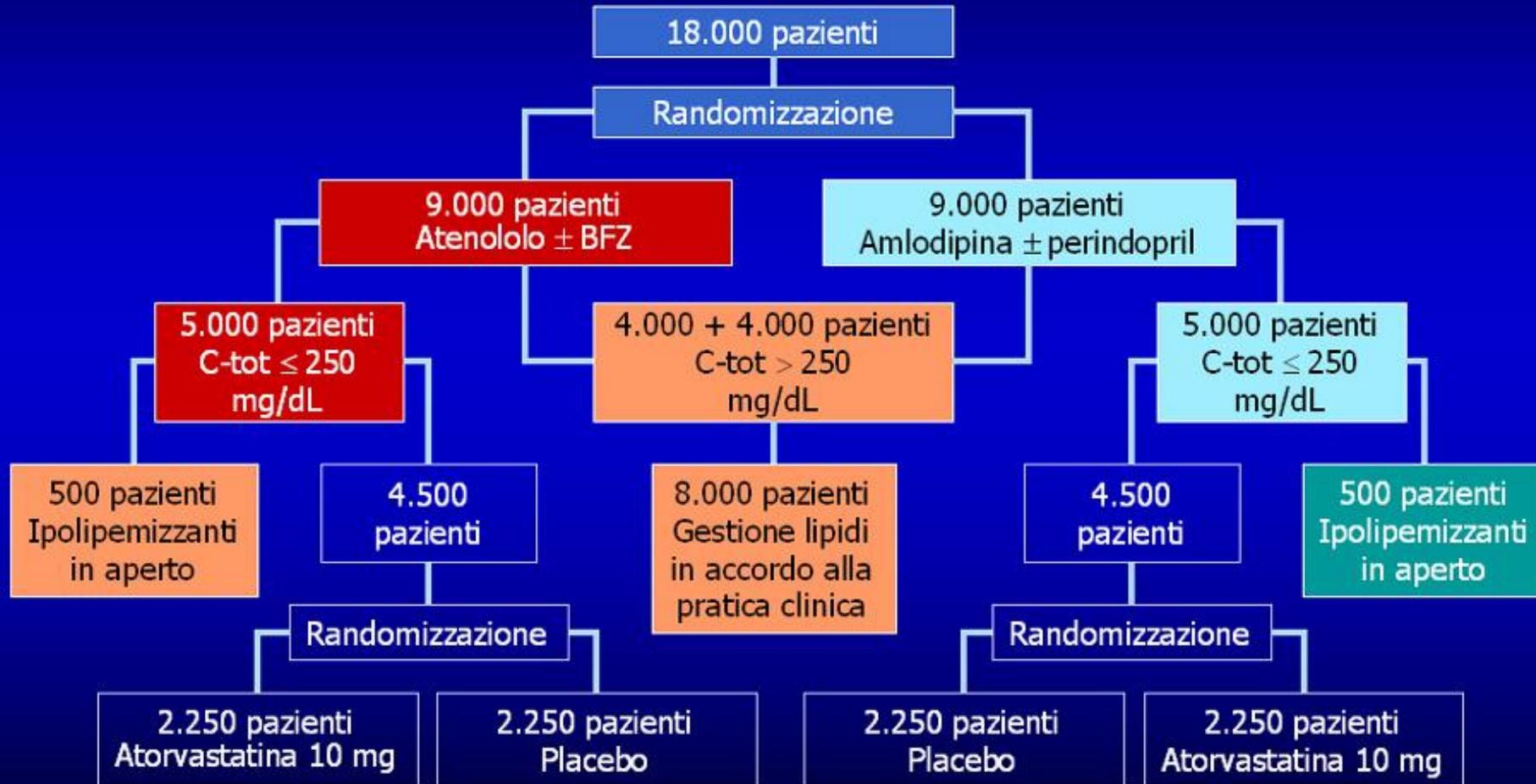
Baseline treated for hypertension: 68.3% active drug; 69.2% placebo

1) Rappresentazione grafica dei dati presenti nel testo da Patel A: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCE trial): a randomised controlled trial. ADVANCE Collaborative Group. *Lancet*. 2007;370:829-840.

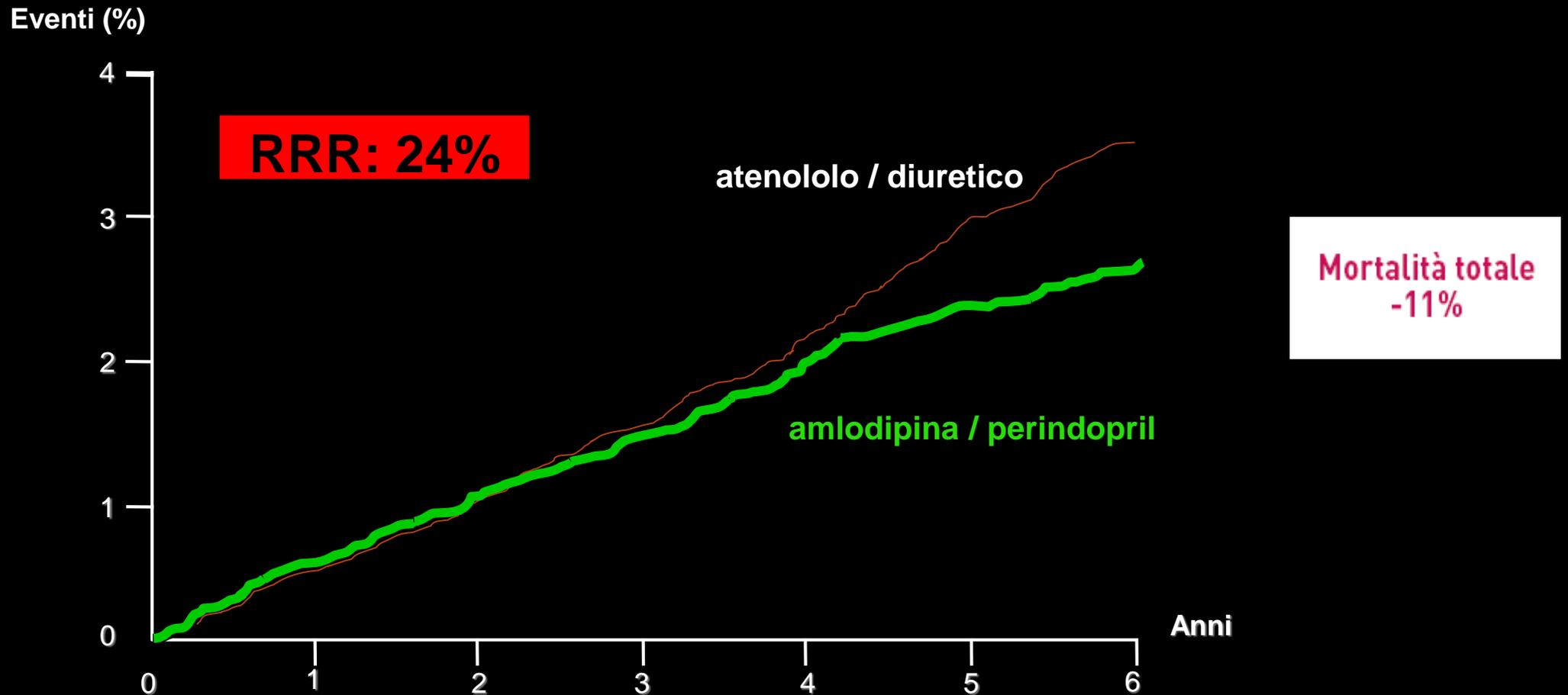
LO STUDIO HYVET



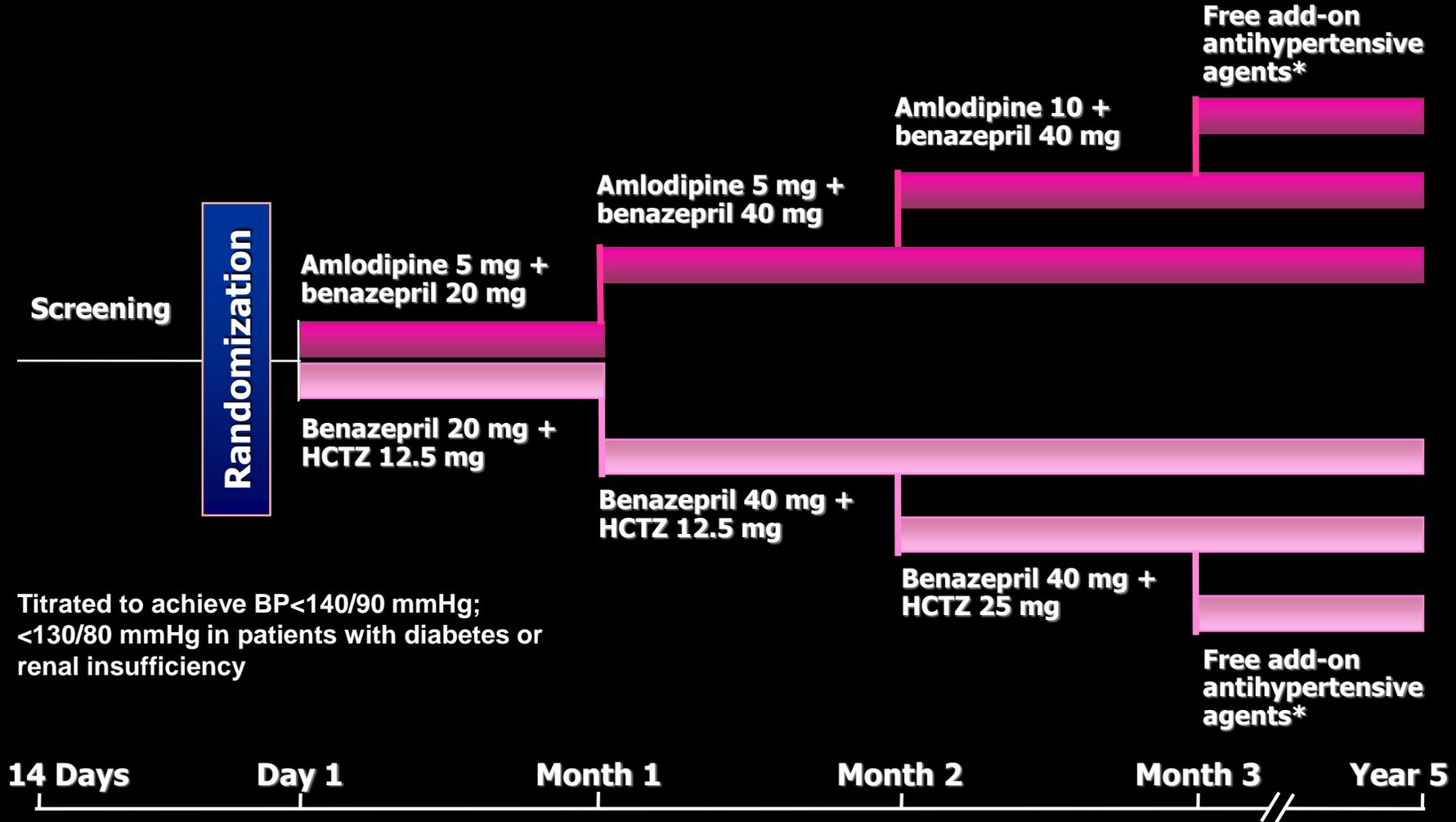
Lo Studio ASCOT Disegno



Mortalità cardiovascolare



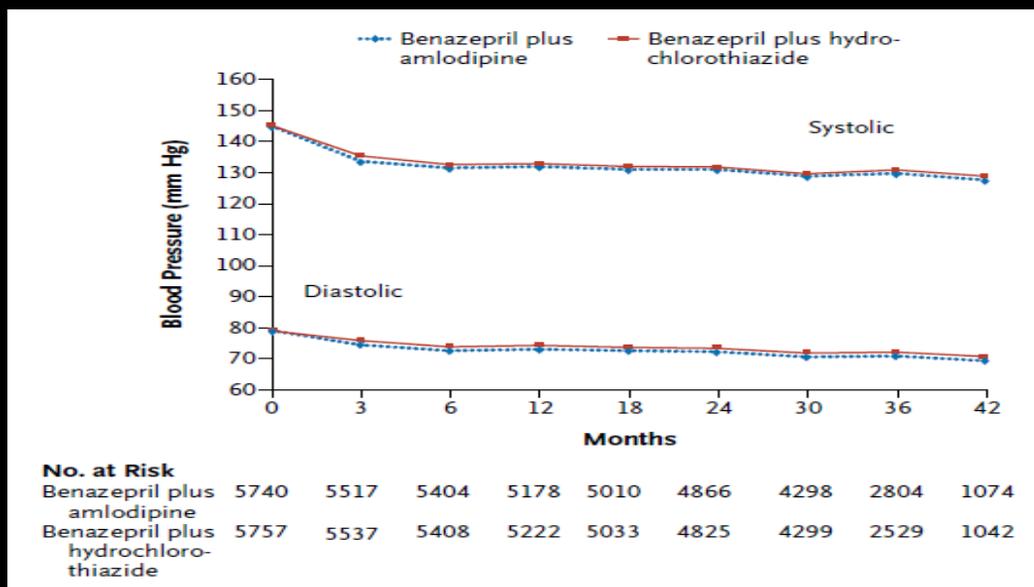
ACCOMPLISH: Design



Titrated to achieve BP < 140/90 mmHg;
< 130/80 mmHg in patients with diabetes or
renal insufficiency

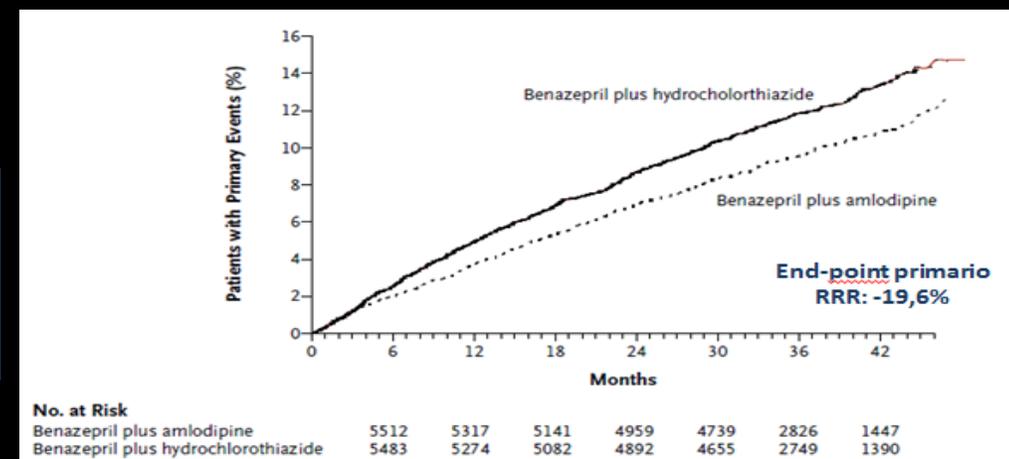
*Beta blockers; alpha blockers; clonidine; (loop diuretics).

RISULTATI STUDIO ACCOMPLISH



Riduzioni pressorie simili nei valori sistolici e diastolici

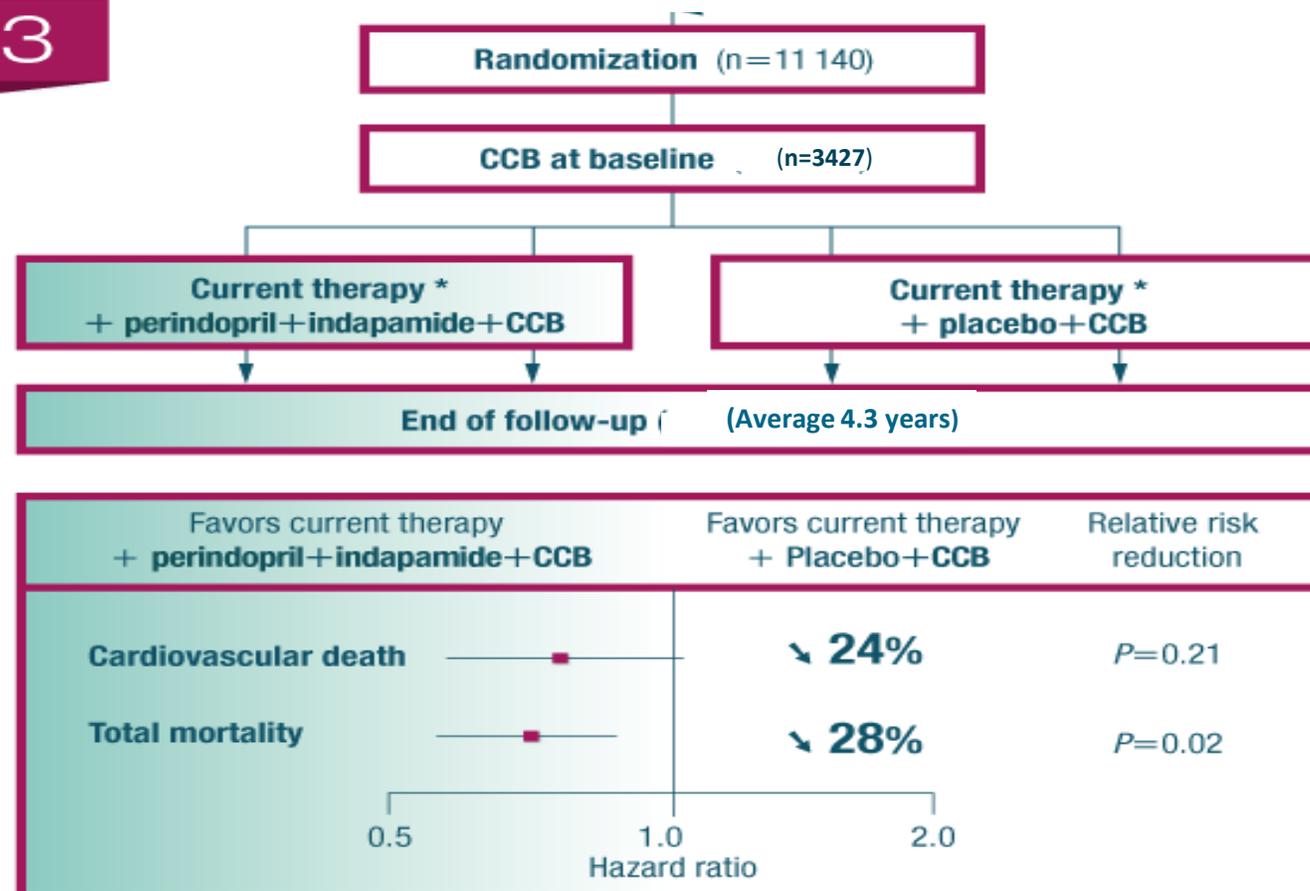
End-point primario:
evento cardiovascolare + mortalità per cause cardiovascolari:
ACE-I/Ca-Antagonista -19,6% vs ACE-I/Diuretico



Lo studio ADVANCE CCB ¹

ESH 2013

ADVANCE
CCB



* Any other therapy, including other BP-lowering drugs

Baseline treated for hypertension: 68.3% active drug; 69.2% placebo

1) Rappresentazione grafica dei dati presenti nel testo da Chalmers J, et al; Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. ADVANCE Collaborative Group; *J Hypertens.* 2013;31(Suppl A):e110

Linee Guida e terapia di associazione

Rafforzano il concetto della necessità di un iter diagnostico accurato prima di intraprendere la terapia e dell'importanza di un ricorso più assiduo alla terapia di associazione

“ricorrere alla terapia di associazione ove possibile sotto forma di combinazione fissa di farmaci...privilegiando classi di farmaci che associano una evidente compatibilità reciproca ..

Per ottenere un efficace controllo della pressione arteriosa e con un miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare”

Vantaggi della terapia di combinazione

Pronta risposta antipertensiva in un gran numero di pazienti

Maggior probabilità di raggiungere il target pressorio in pazienti con elevati valori di partenza

Minor probabilità di ridurre la compliance in pazienti con molte modifiche terapeutiche

Minor probabilità di interrompere il trattamento

Terapia più efficace e ben tollerata

Efficacia prognostica/effetto protettivo cardiovascolare

La terapia dell'ipertensione è una sfida giornaliera nei nostri ambulatori.

Non esiste il farmaco che va bene a tutti
Bisogna partire col passo giusto anche per dare sicurezza al paziente
In questa ottica le associazioni precostituite rivestono un ruolo fondamentale.