

Strategie per migliorare il controllo della pressione arteriosa in Italia: dalla stratificazione del rischio cardiovascolare globale alla terapia di combinazione

Documento di Indirizzo 2012 della Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa (SIIA)

Massimo Volpe,¹ Ettore Ambrosioni,² Claudio Borghi,² Santina Cottone,³ Cesare Cuspidi,⁴ Nicola De Luca,⁵ Francesco Fallo,⁶ Claudio Ferri,⁷ Alberto Morganti,⁸ Maria Lorenza Muiesan,⁹ Riccardo Sarzani,¹⁰ Leonardo Sechi,¹¹ Agostino Virdis,¹² Giuliano Tocci,¹ Enrico Agabiti-Rosei,¹³ Bruno Trimarco,⁶ Alessandro Filippi,¹⁴ Giuseppe Mancia⁴

¹ Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma; ² Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi, Bologna; ³ Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi, Palermo; ⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca, Centro Ricerche Cliniche, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano; ⁵ Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli; ⁶ Clinica Medica 3, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Padova; ⁷ U.O.C. di Medicina Interna Universitaria, Cattedra e Scuola di Medicina Interna, Università degli Studi de L'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila; ⁸ U.O. di Medicina Interna, Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi, Centro Iperensione Arteriosa, Ospedale San Giuseppe, Milano; ⁹ Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Brescia; ¹⁰ Clinica di Medicina Interna, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ¹¹ Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi, Udine; ¹² Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Pisa; ¹³ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Brescia; ¹⁴ Medico di Medicina Generale, Bergamo.

Riassunto

Studi clinici osservazionali dimostrano come la percentuale di pazienti affetti da ipertensione arteriosa in trattamento che raggiunga gli obiettivi pressori raccomandati (140/90 mmHg) non superi il 30-40%. Di contro, studi clinici di intervento dimostrano come sia possibile raggiungere un controllo dei valori pressori entro i limiti raccomandati in una percentuale pari al 70-80% dei pazienti con ipertensione arteriosa, soprattutto attraverso l'impiego di strategie di combinazione razionali, efficaci e ben tollerate.

Al fine di colmare il *gap* tra il controllo pressorio attuale e quello auspicato e per conseguire una più efficace prevenzione cardiovascolare, la Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa ha progettato una strategia operativa volta a raggiungere una percentuale di pazienti controllati prossima al 70% entro il 2015. Tale obiettivo può essere realisticamente raggiunto mediante un uso razionale dei presidi oggi disponibili, ed anche attraverso un'implementazione dell'uso della terapia di combinazione, soprattutto se tale approccio può essere semplificato in un'unica pillola, possibilità terapeutica oggi disponibile anche in Italia. Dal momento, infatti, che circa il 70-80% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa richiede una terapia di associazione basata su almeno due classi di farmaci per raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati, appare di importanza strategica una maggiore implementazione di questa strategia nella pratica clinica quotidiana.

Nell'ambito delle diverse associazioni disponibili, l'uso di una strategia di combinazione basata su farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina, come antagonisti recettoriali dell'angiotensina ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, in associazione con farmaci diuretici e/o calcioantagonisti, ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di sospensione della terapia prescritta, in presenza di una maggiore efficacia antipertensiva e di una migliore tollerabilità rispetto alla monoterapia.

Il presente documento della Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa si propone di raccogliere le principali indicazioni per implementare l'uso della terapia di combinazione nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, al fine di migliorare il controllo dei valori pressori in Italia.

Parole chiave

ACE-inibitori; Antagonisti recettoriali dell'angiotensina; Betabloccanti; Calcioantagonisti; Diuretici; Iperensione arteriosa; Terapia di combinazione.

Summary

Observational studies demonstrate that the proportion of treated hypertensive patients who attain the recommended blood pressure goals (140/90 mmHg) does not exceed 30-40%. Conversely, clinical trials have consistently shown that effective blood pressure control within the recommended targets can be achieved in 70-80% of treated hypertensive patients with different cardiovascular risk profile, especially when appropriate, effective and well tolerated combination therapies are used.

In order to bridge the gap between current and optimal blood pressure control rates and to achieve a more effective cardiovascular prevention, the Italian Society of Hypertension has recently developed an interventional strategy that aims to approximate 70% of treated controlled patients by 2015. This ambitious goal can be realistically achieved by the appropriate use of modern aids and tools, also including the implementation of combination therapy, especially if this approach can be simplified into a single pill, now available in Italy. At present, 70-80% of hypertensive patients require combination therapies based on at least two classes of antihypertensive drugs to achieve the recommended blood pressure goals. It is therefore of paramount importance to implement this strategy in routine clinical practice.

Among the different combination therapies, the use of combination strategies based on drugs inhibiting the renin-angiotensin system, such as angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors, combined with diuretics and/or calcium-channel blockers, have demonstrated to significantly reduce the rates of major cardiovascular events and discontinuations from prescribed therapies, resulting in higher antihypertensive efficacy and better tolerability than monotherapy.

The present document of the Italian Society of Hypertension aims to provide main indications for implementing combination therapy in the clinical management of hypertension in order to improve blood pressure control in Italy.

Key words

ACE-inhibitors; Angiotensin receptor blockers; Beta-blockers; Calcium-channel blockers; Combination therapy; Diuretics; Hypertension.

Controllo della pressione arteriosa in Italia

L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio modificabili, la cui presenza è correlata in modo significativo, indipendente e lineare con un aumentato rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari. Un trattamento efficace dell'ipertensione arteriosa riduce in modo sostanziale il rischio di sviluppare tali complicanze. Tuttavia, il controllo della pressione arteriosa rimane largamente insoddisfacente nella maggior parte dei paesi occidentali, tra cui anche l'Italia. Recenti analisi dei dati raccolti a livello europeo sul controllo della pressione arteriosa hanno dimostrato, infatti, come solamente nel 20-30% dei pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico vengano raggiunti gli obiettivi pressori raccomandati.¹⁻⁴ Tali risultati confermano come il controllo della pressione arteriosa nella popolazione di pazienti con ipertensione arteriosa sia ancora largamente insufficiente. Dal momento che l'ipertensione arteriosa rappresenta un ideale bersaglio per identificare e ridurre il rischio cardiovascolare, risulta evidente come un significativo miglioramento delle strategie di identificazione e controllo rappresentano un fondamentale obiettivo di prevenzione nel nostro Paese, con ampi benefici per il Servizio Sanitario Nazionale.

L'insufficiente controllo dei valori pressori contribuisce ad aumentare il rischio di sviluppare infarto miocardico, ictus cerebrale, scompenso cardiaco ed altre patologie. Queste condizioni sono, infatti, aumentate del 12%, 18% e 15%, rispettivamente, per ogni aumento di 3 mmHg della pressione arteriosa sistolica e contribuiscono pesantemente al carico di malattia ed alla spesa del Sistema Sanitario Nazionale. Ad esempio, il costo effettivo della sola fase di degenza per infarto acuto del miocardio si può stimare attorno a 6000 euro per paziente (720 milioni di euro). Un aumento del 25% dei casi per questa unica patologia porterebbe il costo della sola fase acuta (senza contare riabilitazione, convalescenza, farmaci, test diagnostici post-ricovero e giornate lavorative perse), a costi e inflazione invariati, ad oltre 1 miliardo di euro annui.

Nel nostro Paese, i risultati di un'analisi di studi osservazionali condotti tra il 1995 ed il 2005 hanno confermato questa tendenza, riportando come su oltre 52 000 pazienti circa il 39% mostrava ipertensione arteriosa di grado 1 (140-159/90-99 mmHg) e circa il 32% ipertensione arteriosa di grado 2 (160-179/100-109 mmHg).⁵ Un recente aggiornamento di questa analisi, che ha preso in considerazione studi condotti in Italia dal 2005 al 2011 ed ha incluso circa 160 000 pazienti con ipertensione arteriosa seguiti prevalentemente nell'ambito del-

la Medicina Generale in tutto il territorio nazionale, ha dimostrato come solo il 57% dei pazienti con ipertensione arteriosa fosse adeguatamente trattato e di questi solo il 37% raggiungesse un controllo efficace dei valori pressori in terapia,⁶ mentre nella media in quasi tutti gli studi riportati in questa analisi la pressione arteriosa sistolica fosse maggiore di 140 mmHg.

Sulla base di tali considerazioni, la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) si propone di realizzare, diffondere e condividere una serie di azioni volte a migliorare il controllo della pressione arteriosa in Italia. Tra le varie iniziative, che includono un'azione concertata con la Medicina Generale, oltre l'implementazione della consapevolezza nella popolazione anche attraverso interventi sui mass media e sui *social network*, l'aumento dell'impiego della misurazione domiciliare della pressione arteriosa e la ricognizione dei Centri di Eccellenza dell'ipertensione arteriosa sul territorio nazionale, verranno anche prodotte raccomandazioni pratiche in grado di integrare quelle presentate dalle principali linee guida internazionali,⁷⁻⁹ trasferendole alla realtà clinica nel nostro Paese. Come tali, esse sono rivolte sia al medico di medicina generale che allo specialista attivo nella gestione clinica del paziente affetto da ipertensione arteriosa.

Obiettivi terapeutici

In tutti i pazienti affetti da ipertensione arteriosa è opportuno ridurre la pressione arteriosa fino al raggiungimento di valori di sistolica e diastolica <140/90 mmHg.⁷ Tali obiettivi pressori sono raccomandati per tutti i pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa, indipendentemente dal sesso, dall'età, dall'etnia e dalle più comuni condizioni cliniche concomitanti.⁷

Nei cosiddetti "grandi anziani" (soggetti di età ≥80 anni), nel caso sia difficoltoso raggiungere questi valori pressori, o qualora questi siano mal tollerati per la comparsa di effetti indesiderati o reazioni avverse, gli obiettivi pressori raccomandati possono essere <150/90 mmHg, e vanno raggiunti con cautela.¹⁰⁻¹²

In pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, come ad esempio i pazienti con diabete mellito o nefropatia, può essere necessario ridurre ulteriormente la pressione arteriosa fino al raggiungimento dei valori di sistolica e diastolica pari a 130/80 mmHg, se tollerati e se non coesistono controindicazioni obiettive o gravi patologie cardiovascolari concomitanti (coronaropatia, cerebrovasculopatia, scompenso cardiaco).⁸ Non vi sono, infatti, sufficienti evidenze di un beneficio derivante dal

raggiungimento di valori pressori <130/80 mmHg sulla base dei risultati degli studi randomizzati al momento disponibili.

Dati derivanti da studi clinici osservazionali condotti in Italia indicano come la percentuale di pazienti affetti da ipertensione arteriosa in trattamento che raggiunga tali obiettivi pressori (140/90 mmHg) non superi il 30-40%.⁶ Di contro, studi clinici di intervento, basati sull'impiego di strategie di combinazione razionali ed integrate, hanno dimostrato come sia possibile raggiungere (anche nell'ambito della Medicina Generale) il controllo dei valori pressori in una percentuale pari al 70-80% dei pazienti con ipertensione arteriosa di diverso grado e con diverso profilo di rischio cardiovascolare.¹³⁻¹⁵

Al fine di colmare tale *gap* tra il controllo pressorio attuale e quello auspicato per conseguire una più efficace prevenzione cardiovascolare, la SIIA ha progettato questa strategia operativa per puntare a raggiungere una percentuale di pazienti controllati prossima al 70% entro il 2015.¹⁶ Il raggiungimento di tale obiettivo può essere realisticamente ottenuto mediante un uso razionale dei presidi oggi disponibili, ed anche attraverso un'implementazione dell'uso della terapia di combinazione, soprattutto se tale approccio può essere semplificato in un'unica pillola, possibilità terapeutica oggi disponibile anche in Italia.

Il raggiungimento di tale obiettivo potrebbe rappresentare un elemento di grande rilevanza per ridurre il carico di malattia correlato all'ipertensione arteriosa non controllata e la relativa spesa sanitaria, ed è, quindi, a nostro avviso un programma di centrale importanza per migliorare qualunque strategia di prevenzione cardiovascolare. Ciò è confermato da analoghe iniziative promosse ai più elevati livelli politici negli Stati Uniti, in cui vi sono oggi circa 45 milioni di pazienti con ipertensione arteriosa,¹⁷ e nel Regno Unito, dove il National Health Service ne ha fatto un obiettivo di salute pubblica.¹⁸ I costi di gestione dell'ipertensione arteriosa nella fase che precede lo sviluppo del danno d'organo e degli eventi cardiovascolari maggiori sono largamente inferiori rispetto ai costi socio-sanitari collegati alle conseguenze dell'ipertensione arteriosa, soprattutto se mal controllata.

Strategie terapeutiche

La scelta della migliore strategia terapeutica antipertensiva deve essere fatta sulla base del profilo di rischio cardiovascolare globale, oltre che dei valori di pressione arteriosa clinica e della tollerabilità della terapia.^{7,8} Altri

elementi che devono essere presi in considerazione per la scelta della terapia antipertensiva possono derivare non solo da un rilievo più esteso del profilo pressorio domiciliare ed ambulatoriale delle 24h,¹⁹ ma anche dalla disponibilità di studi clinici randomizzati controllati, che abbiano valutato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di una determinata molecola o di un'associazione terapeutica nell'ambito di diverse classi nel rispetto della moderna medicina basata sulle evidenze. Un'ottimale strategia terapeutica non può prescindere dall'adozione in tutte le fasi del trattamento di un corretto stile di vita, come evidenziato nel paragrafo successivo.

Modificazioni dello stile di vita

Le modificazioni dello stile di vita rappresentano un requisito necessario ed imprescindibile di ogni strategia volta a migliorare il controllo della pressione arteriosa. Esse rappresentano, dunque, il primo e necessario passaggio attraverso il quale il paziente affetto da ipertensione arteriosa deve essere motivato a transitare, al fine di ottenere una normalizzazione dei valori pressori e ridurre il profilo di rischio cardiovascolare globale. La Tabella 1 riassume gli obiettivi irrinunciabili di tali comportamenti nell'approccio terapeutico cui ogni medico dovrebbe attenersi, incoraggiandone il rispetto da parte dei pazienti con ipertensione arteriosa. In particolare, è opportuno sottolineare la necessità di interventi educazionali a livello di popolazione e la realizzazione di infrastrutture ed interventi legislativi, che facilitino rispettivamente il *counseling* dei medici e la possibilità di attuare uno "stile di vita salutare".

Monoterapia

Nel 20-30% circa dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa è possibile iniziare e mantenere una terapia basata su una singola classe di farmaci antipertensivi (monoterapia), per raggiungere un efficace controllo dei valori pressori entro i limiti raccomandati.^{7,8}

In considerazione della documentata equivalenza in termini di efficacia antipertensiva e di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, è possibile scegliere una delle cinque classi di farmaci antipertensivi, tra cui inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), antagonisti recettoriali dell'angiotensina, betabloccanti, calcioantagonisti e diuretici, per l'inizio ed il mantenimento del trattamento antipertensivo in monoterapia.⁷

Occorre, peraltro, ricordare come la scelta nell'ambito delle diverse classi di farmaci antipertensivi può essere

Tabella 1. Obiettivi irrinunciabili nelle modifiche dello stile di vita per migliorare il controllo della pressione arteriosa

-
- Calo ponderale in soggetti sovrappeso o obesi (indice di massa corporea <25 kg/m²)
 - Cessazione del fumo
 - Moderazione del consumo di alcool
 - Limitazione dell'introito di sodio (circa 100 mEq/die)
 - Incremento dell'attività fisica aerobica (ad es. 30 min di passeggiata a passo svelto 2-3 volte a settimana, oppure 20 min di attività fisica moderata 2 volte a settimana)
-

fatta in accordo con le cosiddette indicazioni preferenziali (*compelling indications*);⁷ indicazioni cliniche sono ottenute anche dai risultati di studi clinici randomizzati controllati in specifiche popolazioni di pazienti con ipertensione arteriosa, come indicato in Tabella 2.

Inoltre, nella selezione della classe di farmaci antipertensivi da utilizzare come prima scelta è opportuno considerare che, a parità di efficacia antipertensiva, esistono sostanziali differenze in termini di tollerabilità. Studi clinici dimostrano, infatti, un migliore profilo di tollerabilità da parte di farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina, tra cui soprattutto gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina, ma anche gli ACE-inibitori, rispetto ai farmaci calcioantagonisti, betabloccanti e diuretici.^{20,21} I farmaci betabloccanti possono rappresentare un'opzione soprattutto nei pazienti con cardiopatia ischemica, tachicardia o disfunzione ventricolare sinistra.

I farmaci alfabloccanti non dovrebbero essere utilizzati come farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale, se non in presenza di indicazioni precise (ad es. ipertrofia prostatica benigna o iperaldosteronismo).⁷

I farmaci antialdosteronici non dovrebbero essere utilizzati come farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, se non in presenza di una forma secondaria ad iperaldosteronismo. Altrimenti, essi rappresentano una possibile opzione soltanto come terapia additiva nei pazienti con ipertensione arteriosa non controllata.

Indipendentemente dalla classe di farmaci utilizzati come prima scelta, è consigliabile scegliere molecole a lunga durata d'azione (che garantiscono il controllo della pressione arteriosa delle 24h), da utilizzare a dosaggio iniziale intermedio, da titolare dopo 4-6 settimane (se ben tollerate), da somministrare in una singola somministrazione. Inoltre, è opportuno preferire molecole che siano state valutate in studi clinici randomizzati controllati.

Tabella 2. Indicazioni preferenziali (*compelling indications*) per la scelta nell'ambito delle diverse classi di farmaci antipertensivi in accordo con le linee guida europee⁷

Indicazioni alla scelta del farmaco in presenza di danno d'organo	
Ipertrofia ventricolare sinistra	ACE-inibitori, ARB, calcioantagonisti
Aterosclerosi carotidea o periferica	ACE-inibitori, calcioantagonisti
Microalbuminuria	ACE-inibitori, ARB
Danno renale	ACE-inibitori, ARB
Indicazioni alla scelta del farmaco in presenza di condizioni cliniche associate	
Ictus cerebrale	ACE-inibitori, ARB, betabloccanti, calcioantagonisti, diuretici
Infarto miocardico	Betabloccanti, ACE-inibitori, ARB
Angina pectoris	Betabloccanti, calcioantagonisti
Scompenso cardiaco	Diuretici, betabloccanti, ACE-inibitori, ARB, antialdosteronici
Fibrillazione atriale parossistica	ACE-inibitori, ARB
Fibrillazione atriale permanente	Betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici
Insufficienza renale/proteinuria	ACE-inibitori, ARB, diuretici dell'ansa
Vasculopatia periferica	Calcioantagonisti
Indicazioni alla scelta del farmaco in presenza di condizioni cliniche particolari	
Ipertensione sistolica isolata (anziano)	Diuretici, calcioantagonisti
Sindrome metabolica	ACE-inibitori, ARB, calcioantagonisti
Diabete mellito	ACE-inibitori, ARB
Gravidanza	Calcioantagonisti, metildopa, betabloccanti
Razza nera	Diuretici, calcioantagonisti

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina.

lati rispetto a molecole della stessa classe o di altre classi di farmaci che non siano state valutate in studi clinici di intervento.

Infine, per valutare correttamente l'efficacia della terapia antipertensiva scelta, particolarmente in caso della monoterapia, è opportuno implementare l'uso della misurazione domiciliare della pressione arteriosa (oltre che del monitoraggio ambulatoriale delle 24h), al fine di verificare la reale copertura dell'intervallo di tempo compreso tra una somministrazione e la successiva del farmaco.

Terapia di combinazione

Circa il 70-80% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa richiede una terapia di associazione (terapia di combinazione) basata su almeno due classi di farmaci per raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati.⁸ Studi clinici hanno dimostrato come tale tipo di strategia consenta di migliorare sensibilmente il controllo della pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica, fino a circa il 70-80% dei pazienti trattati.¹³⁻¹⁵ Ampie metanalisi

hanno dimostrato, infatti, che la terapia di combinazione presenta un'efficacia antipertensiva circa 5 volte maggiore del raddoppio della dose della monoterapia.^{22,23}

Le terapie di combinazione che possono essere impiegate nel trattamento del paziente affetto da ipertensione arteriosa sono elencate nella Tabella 3. Nell'ambito di tali associazioni è possibile scegliere le combinazioni più efficienti sulla base dell'efficacia antipertensiva, del profilo di rischio cardiovascolare globale, della sicurezza e della tollerabilità. In particolare, l'uso di una strategia di combinazione basata su farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina è in grado di ridurre significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori²⁴ e di sospensione della terapia prescritta.²⁰ A tale riguardo, i farmaci della classe dei bloccanti del sistema renina-angiotensina, tra cui antagonisti recettoriali dell'angiotensina, ACE-inibitori ed inibitori diretti della renina, possono essere associati in modo efficace, sicuro e ben tollerato sia a farmaci diuretici sia a farmaci calcioantagonisti, o ad entrambi.

La scelta dell'associazione dei bloccanti del sistema renina-angiotensina con farmaci diuretici oppure con far-

maci calcioantagonisti dipende dal profilo di rischio cardiovascolare globale, oltre che dall'eventuale presenza di indicazioni preferenziali.⁷ La Tabella 4 riporta le principali condizioni che dovrebbero aiutare la scelta terapeutica verso la combinazione con un farmaco calcioantagonista diidropiridinico rispetto ad un farmaco diuretico, e viceversa.

Nel 20-30% dei pazienti che non raggiungono il controllo dei valori pressori con una strategia di combinazione basata sull'uso di due classi di farmaci antipertensivi, è opportuno utilizzare una strategia di combinazione basata sull'uso di tre o più classi di farmaci antipertensivi.⁸

a. in caso di mancato raggiungimento dei valori pressori raccomandati, è possibile utilizzare strategie di

combinazione basate sull'impiego di tre classi di farmaci (antagonisti recettoriali dell'angiotensina o ACE-inibitori, calcioantagonisti e diuretici). In pazienti con insufficienza renale cronica (*clearance* della creatinina <30-40 ml/min o filtrato glomerulare stimato <30-40 ml/min) è preferibile la scelta di diuretici dell'ansa rispetto ai diuretici tiazidici o simil-tiazidici, monitorando rigorosamente la funzione renale e gli elettroliti plasmatici;

- b. in caso di mancato raggiungimento dei valori pressori raccomandati la strategia terapeutica prevede l'aggiunta di un quarto farmaco antipertensivo. L'aggiunta di qualunque antipertensivo di classe diversa dai tre precedenti (betabloccanti, alfabloccanti, antialdosteronici, inibitori diretti della renina, farmaci ad azione centrale) è in grado di controllare la pressione arteriosa in un certo numero addizionale di pazienti con ipertensione arteriosa di grado moderato-severo, particolarmente difficili da trattare. Le evidenze disponibili in letteratura supportano al momento l'impiego addizionale di un farmaco antialdosteronico o di un alfabloccante;
- c. in caso di mancato raggiungimento dei valori pressori raccomandati, è opportuno inviare il paziente presso un Centro di Riferimento o un Centro di Eccellenza per ipertensione arteriosa, anche al fine di valutare in caso di ipertensione arteriosa resistente (o refrattaria) opzioni non farmacologiche, come ad esempio la denervazione renale con ablazione mediante radiofrequenza.

Tabella 3. Terapie di combinazione che possono essere impiegate nel trattamento del paziente affetto da ipertensione arteriosa

Terapie basate su farmaci ACE-inibitori

- Diuretici (tiazidici, indapamide)
- Calcioantagonisti
- Betabloccanti

Terapie basate su farmaci antagonisti recettoriali dell'angiotensina

- Diuretici (tiazidici, indapamide)
- Calcioantagonisti
- Betabloccanti

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina.

Tabella 4. Principali condizioni che dovrebbero aiutare la scelta terapeutica verso la combinazione con un farmaco calcioantagonista diidropiridinico rispetto ad un farmaco diuretico, e viceversa

Aggiunta di un diuretico

- Efficacia antipertensiva additiva
- Antagonismo selettivo su due meccanismi fisiopatologici diversi e complementari (attivazione neuroormonale ed eccesso di volume)
- Eccellente riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in molti gruppi demografici
- Eccellente riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in pazienti a diverso profilo di rischio cardiovascolare
- Effetto additivo per la sicurezza e la tollerabilità

Vantaggi sul calcioantagonista

- Minore attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico

Aggiunta di un calcioantagonista

- Efficacia antipertensiva additiva
- Antagonismo selettivo su due meccanismi fisiopatologici diversi e complementari (attivazione neuroormonale e vasocostrizione)
- Eccellente riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in molti gruppi demografici
- Eccellente riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in pazienti a diverso profilo di rischio cardiovascolare
- Effetto additivo per la sicurezza e la tollerabilità

Vantaggi sul diuretico

- Maggiore protezione vascolare
- Maggiore protezione renale
- Minor rischio di nuova insorgenza di sindrome metabolica
- Minor rischio di nuova insorgenza di diabete mellito

Le terapie di combinazione basate su antagonisti recettoriali dell'angiotensina ed ACE-inibitori non dovrebbero essere usate nel trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale, a causa del modesto effetto antipertensivo additivo e del potenziale rischio di effetti indesiderati (peggioramento della funzione renale).²⁵ Nel caso di un loro impiego a basse dosi per ottenere un maggior effetto antiproteinurico, occorre monitorare attentamente la funzione renale e gli elettroliti plasmatici.

L'impiego di terapie di combinazione basate su antagonisti recettoriali dell'angiotensina o ACE-inibitori ed inibitori diretti della renina non è al momento raccomandato, in quanto analisi preliminari di uno studio clinico recente sembrano indicare un potenziale rischio di eventi avversi (peggioramento della funzione renale ed eventi cerebrovascolari non fatali) in pazienti normotesi con diabete mellito e nefropatia di grado moderato (filtrato glomerulare stimato 30-60 ml/min), trattati con farmaci inibitori diretti della renina in associazione con farmaci ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina.²⁶ D'altra parte, questo potenziale problema di sicurezza non sembra essere confermato dai dati derivati dal monitoraggio di una vasta esperienza di pratica clinica in Italia, nella quale è stato tra l'altro osservato che l'inserimento di aliskiren in pazienti con ipertensione arteriosa non controllata con almeno altre due classi di farmaci potesse migliorare il controllo dei valori pressori in assenza di rilevanti effetti collaterali e con la possibilità di ridurre l'uso delle altre classi di farmaci antipertensivi.²⁷

L'impiego di terapie di combinazione basate su betabloccanti e diuretici non dovrebbe essere adottato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale, se non in presenza di specifiche indicazioni, a causa del potenziale rischio di nuova insorgenza di diabete mellito in pazienti predisposti,²⁸ fatta eccezione per i farmaci betabloccanti ad azione vasodilatatrice^{29,30} o selettiva nei confronti del recettore beta,³¹ i quali hanno dimostrato, anche in associazione con farmaci diuretici, di essere in grado di ridurre, fino ad azzerare, l'effetto negativo del diuretico tiazidico sul metabolismo glucidico.

Terapia di combinazione preconstituita o estemporanea

Non sono disponibili molti studi clinici randomizzati, controllati, di dimensioni adeguate e con disegno clinico basato su un confronto "testa a testa", che abbiano eseguito un confronto diretto tra la terapia di combinazione preconstituita (o fissa) e la terapia di combina-

zione libera (o estemporanea) in termini di efficacia, *compliance* e sicurezza. Una recente metanalisi,³² basata su un numero limitato di studi clinici randomizzati controllati, ha dimostrato come la terapia di combinazione preconstituita fornisca risultati lievemente migliori rispetto alla terapia di combinazione estemporanea in termini di riduzione dei valori di pressione arteriosa clinica, sia sistolica che diastolica. Oltre a questo dato, la terapia di combinazione preconstituita ha il vantaggio di proporre al paziente uno schema terapeutico più semplice, da assumere in monosomministrazione, risultando, quindi, competitiva dal punto di vista della *compliance* e dell'aderenza del paziente alla prescrizione medica. Questo rappresenta un primo ed importante obiettivo nella gestione dell'ipertensione arteriosa. Dal momento che la scarsa aderenza al trattamento farmacologico prescritto rappresenta una delle cause principali dei risultati insoddisfacenti in termini di controllo della pressione arteriosa, si ritiene oggi fondamentale poter mettere a disposizione del paziente, che talora deve assumere schemi terapeutici complessi anche per eventuali patologie concomitanti, terapie di combinazione fisse basate su un'unica pillola ed un'unica somministrazione.^{14,15} In altre parole, nessuna terapia potrà mai essere efficace se il paziente non assume quanto viene prescritto, con le giuste modalità, dosaggio e tempistica.

La terapia di combinazione preconstituita può prevedere, qualora l'ambiente clinico lo consenta, un'iniziale progressiva titolazione dei dosaggi del singolo farmaco, al fine di raggiungere e mantenere un controllo efficace e persistente dei valori pressori, evitando la comparsa di effetti indesiderati ed eventi avversi dose-dipendenti. Tale possibilità risulta, peraltro, notevolmente ridotta dall'impiego di associazioni di principi farmacologici ad azione sinergica e complementare, che potenziano l'efficacia antipertensiva e riducono la comparsa di effetti indesiderati. Tuttavia, nella pratica clinica ad alto volume è comunque incoraggiato l'inizio della terapia in combinazione preconstituita in una singola pillola nei pazienti con valori pressori molto elevati e poco disponibili ad un monitoraggio pressorio.

La terapia di combinazione preconstituita ha, infatti, il vantaggio di prevedere un'unica somministrazione nell'arco delle 24h, risultando anche in questo caso assolutamente competitiva dal punto di vista della *compliance* e dell'aderenza del paziente alla prescrizione medica. Tuttavia, è sempre preferibile valutare se la singola somministrazione della terapia sia in grado di garantire un'efficace persistenza dell'effetto antipertensivo

durante le intere 24h, attraverso un più esteso impiego della misurazione domiciliare ed, ove possibile, ambulatoriale delle 24h della pressione arteriosa.

Le raccomandazioni della Commissione Tecnico Scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) suggeriscono di ricorrere alle associazioni precostituite a base di calcioantagonisti con antagonisti recettoriali dell'angiotensina o con ACE-inibitori solo dopo aver utilizzato in combinazione estemporanea i componenti dell'associazione prescelta a dosaggi opportuni, aggiustando la posologia dell'uno e dell'altro principio attivo in base alla risposta del paziente e successivamente scegliendo la confezione dell'associazione precostituita contenente i due principi attivi allo stesso rapporto di dosi. Tale approccio, sebbene condivisibile da un punto di vista scientifico, può essere talvolta di difficile applicazione nella pratica clinica quotidiana e rendere più difficile il raggiungimento del controllo pressorio in molti pazienti trattati. In questo contesto, inoltre, la possibilità di iniziare direttamente con una terapia di combinazione precostituita potrebbe consentire di ridurre prontamente i valori pressori ed il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari in una quota rilevante di pazienti.

Organizzazione del lavoro

La numerosità della popolazione di pazienti affetti da ipertensione arteriosa e la tipologia degli "ostacoli" al raggiungimento del controllo pressorio (eccessivo utilizzo delle misurazioni cliniche "in office", ridotto utilizzo della terapia di combinazione, scarsa continuità e/o aderenza alla terapia prescritta) rendono ineludibile il problema dell'organizzazione del lavoro, sia a livello dei centri specialistici che a livello della Medicina Generale. A tale riguardo, è auspicabile l'utilizzo di piani di lavoro ("check-list") e di cartelle cliniche dedicate ed informatizzate, che consentano verifiche periodiche di qualità ed offrano la possibilità di segnalazioni automatiche sul mancato raggiungimento degli obiettivi raccomandati. È necessaria, inoltre, un'organizzazione che consenta un utilizzo generalizzato, secondo le attuali indicazioni delle linee guida, dell'automisurazione domiciliare e del monitoraggio ambulatoriale delle 24h, eventualmente utilizzando la collaborazione di farmacie ed altri presidi sanitari appositamente attrezzati e qualificati. Analogamente, è necessario che sia le strutture specialistiche che la Medicina Generale siano supportate da un adeguato personale infermieristico qualificato, che consenta di

garantire una migliore consapevolezza ed aderenza del paziente alle terapie prescritte. Il miglioramento del controllo pressorio dovrebbe, infine, rientrare negli obiettivi dei Piani Sanitari Regionali e delle Aziende Sanitarie Locali, le quali dovrebbero essere supportate da adeguate risorse ed incentivi legati al raggiungimento di risultati, verificabili nell'ambito di una pianificazione sostenuta nel tempo.

Conclusioni

Il controllo della pressione arteriosa nella popolazione generale di pazienti affetti da ipertensione arteriosa è ancora largamente insoddisfacente. Studi clinici randomizzati controllati dimostrano come sia possibile raggiungere una percentuale elevata (pari a circa il 70-80%) di pazienti trattati con valori pressori entro i limiti raccomandati. Il raggiungimento del controllo pressorio rappresenta oggi un obiettivo primario di prevenzione cardiovascolare, oltre che di salute pubblica.

Un uso più esteso della terapia di combinazione basata su due o tre classi di farmaci antipertensivi ad azione sinergica ed integrata potrebbe consentire di migliorare notevolmente il controllo della pressione arteriosa in Italia. Le associazioni precostituite tra farmaci bloccanti del sistema renina-angiotensina e calcioantagonisti, quando a dosaggi adeguati, possono favorire il raggiungimento e mantenimento dei valori pressori ottimali, anche in virtù della possibilità di limitare o ridurre gli effetti collaterali, contribuendo in tal modo alla riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e dei costi sanitari associati.

Bibliografia

1. Bramlage P, Bohm M, Volpe M, et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2010;12:666-77.
2. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, et al. EURIKA Investigators. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:541-50.
3. Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al. EUROASPIRE III Study Group. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens* 2011;29:1641-8.
4. Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox - more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009;361:878-87.
5. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1491-8.
6. Tocci G, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1065-74.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
8. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
11. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
12. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 1):1823-9.
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
14. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, 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.
15. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
16. Volpe M. The changing role of hypertension societies: shifting gears in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012;19:1-2.
17. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303:2043-50.
18. Bajekal M, Scholes S, Love H, et al. Analysing recent socioeconomic trends in coronary heart disease mortality in England, 2000-2007: a population modelling study. *PLoS Med* 2012;9:e1001237.
19. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697-701.
20. Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584-90.
21. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;26:819-24.
22. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.

23. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.
24. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;25:951-8.
25. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al.; ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
26. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1663-71.
27. Volpe M, Tocci G, Bianchini F, et al. Use of aliskiren in a "real-life" model of hypertension management: analysis of national Web-based drug-monitoring system in Italy. *J Hypertens* 2012;30:194-203.
28. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
29. Marazzi G, Volterrani M, Caminiti G, et al. Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose, and lipid metabolism in hypertensive patients. *Adv Ther* 2010;27:655-64.
30. Ehmer B, van der Does R, Rudolf J. Influence of carvedilol on blood glucose and glycohaemoglobin A1 in non-insulin-dependent diabetics. *Drugs* 1988;36(Suppl 6):136-40.
31. Owada A, Suda S, Hata T, Miyake S. The effects of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001;23:305-16.
32. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.