

Raccomandazioni AIFA per la terapia di combinazione nel trattamento dell'ipertensione

Le più autorevoli linee guida internazionali per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, in particolare quelle della Società Europea dell'Ipertensione (ESH) e di Cardiologia (ESC), suggeriscono per il trattamento dell'ipertensione arteriosa di grado I e II con rischio cardiovascolare basso o moderato, dopo le modificazioni dello stile di vita, il ricorso in prima linea alla monoterapia. La terapia di associazione a basso dosaggio di due farmaci antiipertensivi è invece suggerita in caso di ipertensione arteriosa di grado II-III od in quelli con rischio cardiovascolare elevato.

Tuttavia, nella pratica clinica, la monoterapia permette il raggiungimento dei target pressori solo in un numero limitato di pazienti ipertesi. Pertanto, per consentire il raggiungimento del controllo della pressione arteriosa, anziché esporre il paziente a dosi massimali di un singolo farmaco, a prezzo di rilevanti effetti collaterali e conseguente rischio di scarsa aderenza alla terapia, si suggerisce di ricorrere a terapie di combinazione di basse dosi di farmaci di diversa classe farmacologica, anche per il trattamento dell'ipertensione arteriosa di grado I e II, onde limitare gli effetti avversi dose-dipendenti dei farmaci impiegati.

Pertanto, il passaggio alla terapia di combinazione non dovrebbe consistere nella semplice aggiunta di un secondo farmaco alle dosi elevate del primo, ma in una rimodulazione del dosaggio del principio attivo usato in monoterapia al fine di individuare gradualmente le dosi efficaci dei farmaci usati congiuntamente. Ciò rende necessario il ricorso a una fase di trattamento con la combinazione estemporanea di farmaci differenti, fino alla individuazione delle dosi più opportune nella terapia cronica, anche se questo trattamento a più farmaci può comportare per il paziente una certa difficoltà ad attenersi al regime terapeutico prescritto.

Al fine di migliorare l'aderenza al trattamento dell'ipertensione, il ricorso alle combinazioni estemporanee dei due monocomponenti può essere seguito dal passaggio verso associazioni precostituite di farmaci antiipertensivi che permettono di semplificare gli schemi di trattamento e favoriscono la *compliance* del paziente.

Pertanto, la disponibilità delle associazioni precostituite dei farmaci antiipertensivi va considerata un'opportunità a cui ricorrere nell'intento di migliorare il controllo pressorio e facilitare l'aderenza del paziente alla terapia purché siano stati già provati sul paziente i singoli farmaci e definiti i dosaggi ottimali dei due monocomponenti attraverso l'associazione estemporanea dei singoli farmaci per un adeguato periodo di tempo che varia in funzione delle molecole impiegate, della severità dell'ipertensione arteriosa e/o dalla presenza di comorbidità.

Per quanto riguarda le associazioni precostituite di farmaci antiipertensivi, ricordiamo innanzitutto che da tempo sono già disponibili in rimborsabilità i diuretici tiazidici con beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina. Esse rappresentano tuttora un caposaldo del trattamento a più farmaci dell'ipertensione.

Oggi si aggiungono alcune associazioni precostituite di bloccanti dei canali del calcio con ACE-inibitori e con antagonisti dei recettori dell'angiotensina. La validità terapeutica di tali associazioni è stata vagliata, ai fini della rimborsabilità, dalla CTS dell'AIFA in riferimento alle linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per lo studio di tali prodotti.

Per quanto riguarda la presenza nelle associazioni fisse degli ACE-inibitori o degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina, è opportuno considerare che i primi hanno un ruolo in terapia più consolidato dei secondi e che le evidenze cliniche, pur dimostrando una non inferiorità nel controllo della pressione arteriosa degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina rispetto agli ACE-inibitori, comunque indicano un maggior grado di protezione cardiovascolare con gli ACE-inibitori.

Pertanto, nell'ammettere alla rimborsabilità tali associazioni

la Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA

raccomanda:

- 1) Di ricorrere alle associazioni precostituite a base di bloccanti dei canali del calcio combinati con ACE-inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina solo dopo aver utilizzato in combinazione estemporanea i componenti della 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.**
- 2) Nel considerare la terapia di associazione dell'ipertensione arteriosa in pazienti in cui è indicata una terapia con farmaci che esercitino un blocco del sistema renina angiotensina aldosterone, gli ACE-inibitori sono da preferire.**

La verifica dell'adeguamento a queste raccomandazioni avverrà con cadenza semestrale per un'eventuale rideterminazione dei termini negoziali.

Bibliografia

1. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Journal of Hypertension 2007, 25:1105–1187
2. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. J Manag Care Pharm. 2006 Apr;12(3):239-45
3. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. BMC Cardiovasc Disord. 2006 Dec 15;6:48

4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of hypertension in adults in primary care, update of NICE clinical guideline 18. June 2006
5. Julius S, Kjeldsen SE, WeberM, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527–1535
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline on the choice of the non-inferiority margin. *Stat Med* 2006;25:1628-38