

14 maggio 2015
Magazzini del cotone
Sala Scirocco Libeccio



La combinazione fissa di olmesartan ed amlodipina ad alte dosi permette di ottenere una buona compliance in paziente diabetici in trattamento multifarmacologico

Fiorella De Berardinis

Centro di Diabetologia – Unità di Medicina Interna-
Presidio Ospedaliero “San Francesco di Paola” Paola (CS)

Background

- Uno dei maggiori problemi nel trattamento dell'ipertensione è la compliance alla terapia.

Medication Adherence in United States

- Solo il 51% dei pazienti sottoposti a trattamento antipertensivo aderisce nel lungo periodo alla terapia.
- Da circa il 25% al 50% dei pazienti discontinua la terapia con statine entro un anno dall'inizio del trattamento.

- Questo è particolarmente rilevante nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e che assumono multiterapia per la presenza di altri fattori di rischio associati.
- E' proprio in questi soggetti che il trattamento antipertensivo è fortemente auspicato.

Sappiamo che....

- Le linee guida ESH/ESC, nelle edizioni del 2003 e 2007, hanno riesaminato un grande numero di trial randomizzati sul trattamento antipertensivo concludendo che la maggior parte del beneficio del trattamento antipertensivo è legato alla riduzione della pressione arteriosa di per se ed è largamente indipendente dal farmaco impiegato.

2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-1053

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-1187

Sappiamo che....

- Sebbene appaiano occasionalmente metanalisi che richiama la superiorità per una classe di farmaci rispetto alle altre per alcuni outcome, questo risulta largamente dipendente da un "bias" di selezione dei trial e le più ampie metanalisi disponibili non evidenziano rilevanti differenze cliniche tra le varie classi di farmaci.

Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544

van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-2097

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-1419.

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.



2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Giuseppe Mancia (Chairperson) (Italy)^a, Robert Fagard (Chairperson) (Belgium)^b, Krzysztof Narkiewicz (Section co-ordinator) (Poland), Josep Redon (Section co-ordinator) (Spain), Alberto Zanchetti (Section co-ordinator) (Italy), Michael Böhm (Germany), Thierry Christiaens (Belgium), Renata Cifkova (Czech Republic), Guy De Backer (Belgium), Anna Dominiczak (UK), Maurizio Galderisi (Italy), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Tiny Jaarsma (Sweden), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Sverre E. Kjeldsen (Norway), Stéphane Laurent (France), Athanasios J. Manolis (Greece), Peter M. Nilsson (Sweden), Luis Miguel Ruilope (Spain), Roland E. Schmieder (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Peter Sleight (UK), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Switzerland), Faiez Zannad (France)

ESH Scientific Council: Josep Redon (President) (Spain), Anna Dominiczak (UK), Krzysztof Narkiewicz (Poland), Peter M. Nilsson (Sweden), Michel Burnier (Switzerland), Margus Viigimaa (Estonia), Ettore Ambrosioni (Italy), Mark Caulfield (UK), Antonio Coca (Spain), Michael Hecht Olsen (Denmark), Roland E. Schmieder (Germany), Costas Tsoufis (Greece), Philippe van de Borne (Belgium).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Stephan Achenbach (Germany), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Veronica Dean (France), Christ Deaton (UK), Cetin Erol (Turkey), Robert Fagard (Belgium), Roberto Ferrari (Italy), David Hasdal (Israel), Arno W. Hoes (Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ales Linhart (Czech Republic), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Per Anton Sirnes (Norway), Juan Luis Tamargo (Spain), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), William Wijns (Belgium), Stephan Windecker (Switzerland).

^aCorresponding authors. The two chairs equally contributed to the document. Chairperson ESH: Professor Giuseppe Mancia, Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Via F. Sforza, 35, 20131 Milano, Italy. Tel: +39 039 233 3357, Fax: +39 039 322 274, Email: giuseppe.mancia@unimi.it. Chairperson ESC: Professor Robert Fagard, Hypertension & Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium. Tel: +32 16 348 707, Fax: +32 16 343 786, Email: robert.fagard@kuleuven.be

These guidelines also appear in the journal of Hypertension, doi: 10.1093/hj/ehc151, 0000431745.32696.cc and in Blood Pressure, doi: 10.1093/bxp/051.1011.012549.

With special thanks to Mrs. Clara Strack and Mrs. Donatella Mihalic for their contribution.

Other ESC entities having participated in the development of this document:

ESC Associates: Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Heart Rhythm Association (EHRA).

ESC Working Groups: Hypertension and the Heart, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy.

ESC Councils: Cardiovascular Primary Care, Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Cardiology Practice.

The content of these European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC.

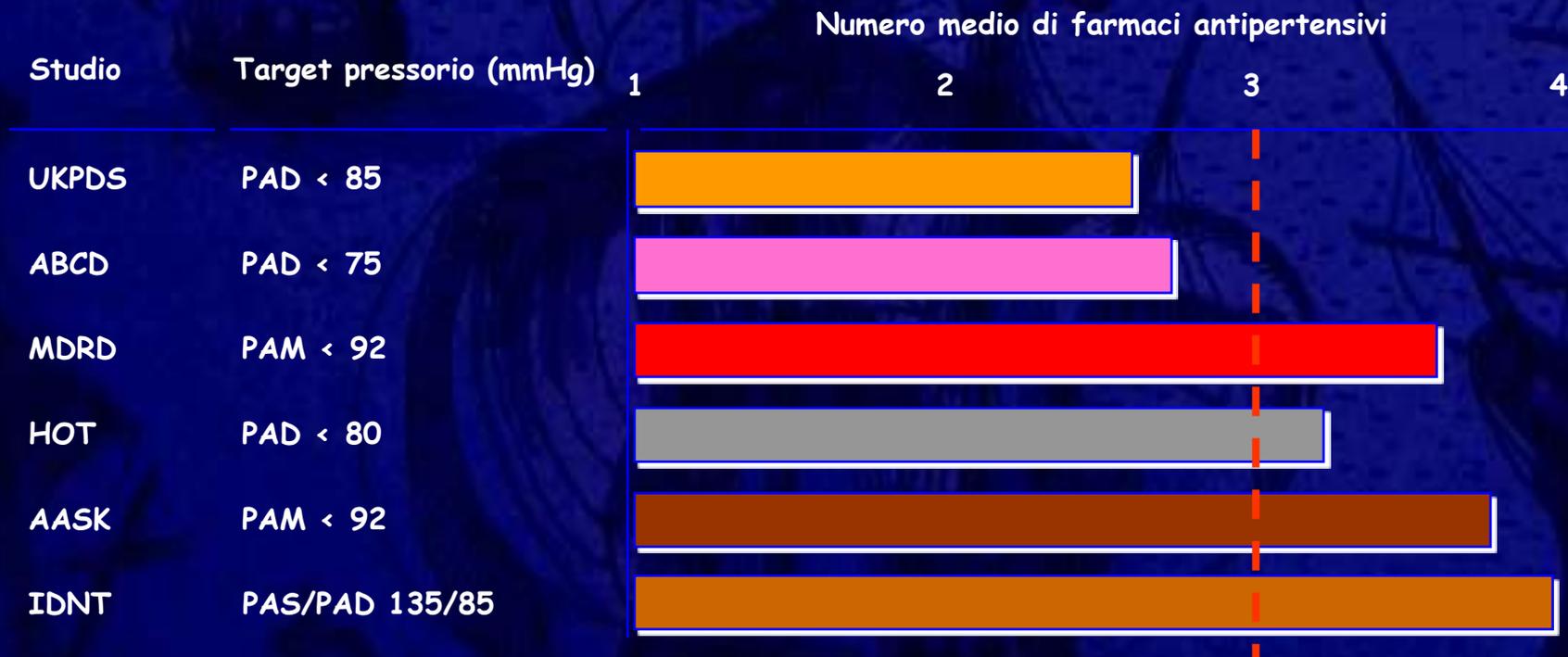
Disclaimer: The ESH/ESC Guidelines represent the views of the ESH and ESC and were arrived at after careful consideration of the available evidence at the time they were written. Health professionals are encouraged to take them fully into account when exercising their clinical judgement. The guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patient, in consultation with that patient, and where appropriate and necessary the patient's guardian or carer. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.

© The European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) 2013. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

- In tali linee guida sono presenti le raccomandazioni riguardanti le strategie terapeutiche da seguire per i pazienti affetti da ipertensione arteriosa.

- Le linee guida ESH/ESC 2007 sottolineano che, indipendentemente dal farmaco utilizzato, la monoterapia può ridurre efficacemente i valori di pressione solo in un numero limitato di ipertesi e che la maggior parte dei pazienti richiede l'associazione di almeno due farmaci per ottenere il controllo della pressione arteriosa.

È necessario associare più farmaci per ottenere un adeguato controllo pressorio



PAD, pressione diastolica; PAS, pressione sistolica; PAM, pressione arteriosa media

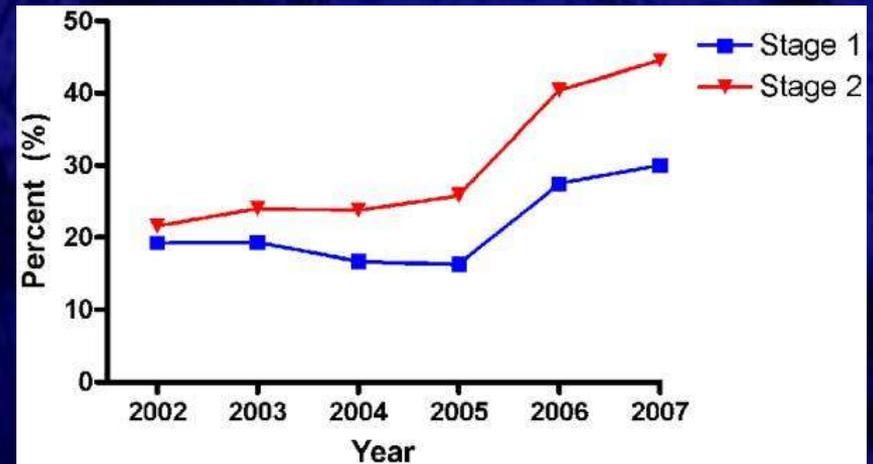
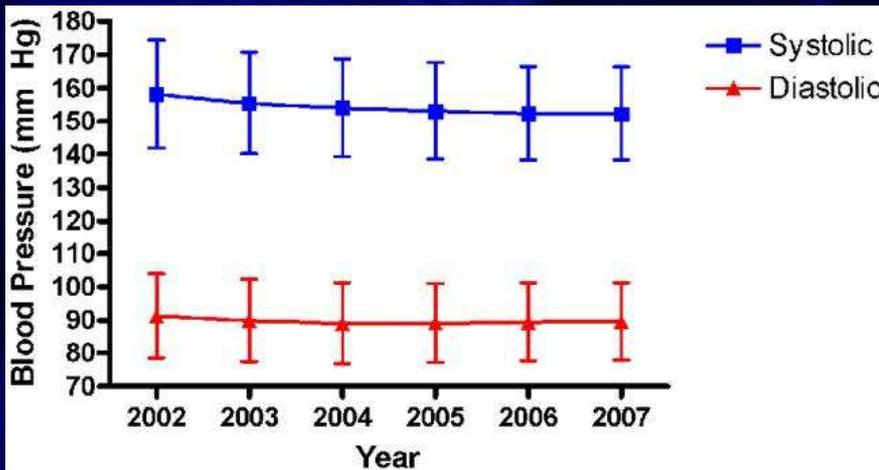
UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; ABCD, Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; HOT, Hypertension Optimal Treatment; AASK, African American Study of Kidney Disease; IDNT, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial

- Quindi, il punto in questione non è se la terapia di associazione sia utile, ma piuttosto se essa debba sempre seguire il tentativo di impiego della monoterapia, o piuttosto - e quando - la terapia di combinazione possa essere il primo approccio.

Vantaggi e svantaggi della terapia di associazione

- Iniziando con un solo farmaco si è in grado di valutarne l'efficacia e gli avversi.
- Quando la monoterapia con un farmaco è inefficace o insufficientemente efficace, trovare una monoterapia alternativa che sia più efficace o meglio tollerata può essere un percorso difficile e spesso in grado di ripercuotersi negativamente sull'aderenza.

La combinazione di due farmaci antipertensivi ha un'efficacia superiore a quanto ottenuto con l'incremento del dosaggio di un singolo farmaco



Il vantaggio di iniziare la terapia con l'impiego di un'associazione risiede nel fatto che:

- È possibile ottenere una pronta risposta in un gran numero di pazienti (con un potenziale beneficio nei pazienti ad alto rischio).
- Una maggiore probabilità di raggiungere il target pressorio in pazienti con elevati valori di partenza.
- Una minore probabilità di ridurre la compliance dei pazienti con molte modifiche terapeutiche.

- Una recente indagine ha dimostrato che i pazienti che assumono una terapia di associazione hanno una minore probabilità di andare incontro all'interruzione del trattamento.

Editorial Commentary

Expanding Role for Combination Drug Therapy in the Initial Treatment of Hypertension?

Theodore A. Kotchen

See related article, pp 566–572.

Both the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the European Society of Hypertension have recommended initiating antihypertensive therapy with a single agent in patients with stage 1 or grade 1 hypertension (systolic <160 mm Hg and diastolic <100 mm Hg).^{1,2} Although the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure recommends initiating drug therapy with a thiazide-type diuretic for “most patients,” the report acknowledges that selection of an initial single agent may be influenced by patient demographics, comorbidities, and physiological profiling (eg, hemodynamic values and renin-sodium profiling). Initiating drug therapy with >1 agent is recommended for patients with blood pressure >20/10 mm Hg above goal³ or for patients with grade 2 or grade 3 hypertension (systolic \geq 160 mm Hg and/or diastolic \geq 100 mm Hg) or high overall cardiovascular risk where early blood pressure control may be desirable.³

However, based in part on data from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ~75% of patients with hypertension will require therapy with >1 antihypertensive agent to achieve recommended blood pressure goals. Based on analyses of large numbers of published clinical trials, overall, it has been estimated that the blood pressure-lowering capacities of low doses of 2 agents used in combination are additive⁴ or that the average percentage effects of the second medication are 84% and 65% for systolic and diastolic blood pressures, respectively. Consequently, initiating therapy with >1 agent may be more efficient and efficacious than sequential monotherapy. A potential additional advantage of combination therapy is the reduction of drug adverse effects by allowing lower doses of the agents used in combination. In a meta-analysis of a large number of trials, Wald et al⁵ reported that the extra blood pressure reduction from combining drugs is ~5 times greater than doubling the dose of 1 drug.

In a recent position paper dealing with combination therapy, the American Society of Hypertension recommended the following: (1) routinely use combination therapy to achieve

blood pressure targets; (2) routinely initiate combination therapy in patients who require >20/10 mm Hg of blood pressure reduction to achieve target blood pressure; and (3) initiate combination therapy in stage 1 patients (at the physician's discretion), especially when the second agent will improve the adverse effect profile of initial therapy.⁶ Both the American Society of Hypertension report and the European Society of Hypertension have recommended specific drug combinations based on combining agents that either interfere with different pressor mechanisms or that block counterregulatory responses.

In this issue of *Hypertension*, Corrao et al⁶ compare the effects of initiating antihypertensive therapy in daily clinical practice with a single agent or with a combination of drugs on cardiovascular events. Data were retrieved from the health services databases of Lombardy, a region of Italy with a population of 9 million. This population is covered by the National Health Service, and Lombardy residents between ages 40 to 79 years were the target population. Individuals who were first prescribed antihypertensive drugs during calendar years 2000 and 2001 were identified, and outcome data for this cohort were tracked for \leq 7 years. “Cases” were members of the cohort who, during follow-up, experienced \geq 1 coronary or cerebrovascular event as diagnosed at hospital discharge (n=10 688). For each case, 3 controls were randomly selected from this cohort, matched for sex, age, and date of index prescription. Eighty-one percent of both cases and controls were initially treated with monotherapy. Cases had a higher prevalence of comorbidities, as assessed by the use of other drugs (digitalis or nitrates, lipid-lowering agents, other cardiovascular drugs, and antidiabetic drugs) and by a Charlson comorbidity index score. Overall, there were significantly fewer cardiovascular outcomes in patients initially treated with combination antihypertensive therapy compared with those initially treated with monotherapy. With initial combination therapy, the incidence of cerebrovascular and coronary events was reduced by 12% and 8%, respectively, compared with patients initially treated with monotherapy. The most striking reduction in cardiovascular events was observed in those patients treated initially with combination therapy and maintained on combination therapy throughout the period of follow-up—a 26% reduction of cardiovascular outcomes compared with patients treated with monotherapy, both initially and throughout the follow-up period.

Because a limited amount of clinical information was available for this cohort, the investigators used a Monte-Carlo sensitivity analysis, based on a separate population, to account for unmeasured confounders. Data were obtained from a Health Search/Cambridge Structural Database, which pro-

The opinions expressed in this editorial are not necessarily those of the officers or of the American Heart Association.

From the Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI.

Correspondence to Theodore A. Kotchen, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, 9200 West Wisconsin Ave, Milwaukee, WI 53226. E-mail tkotchen@mcw.edu

(Hypertension. 2011;58:550–551.)

© 2011 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org>
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176939

- Un ulteriore vantaggio è che esistono sinergie fisiologiche e farmacologiche tra differenti classi di farmaci, che non solo giustificano la maggiore efficacia dell'associazione ma inoltre riducono l'incidenza di effetti collaterali e possono portare ad un beneficio maggiore rispetto a quello offerto da un singolo farmaco.

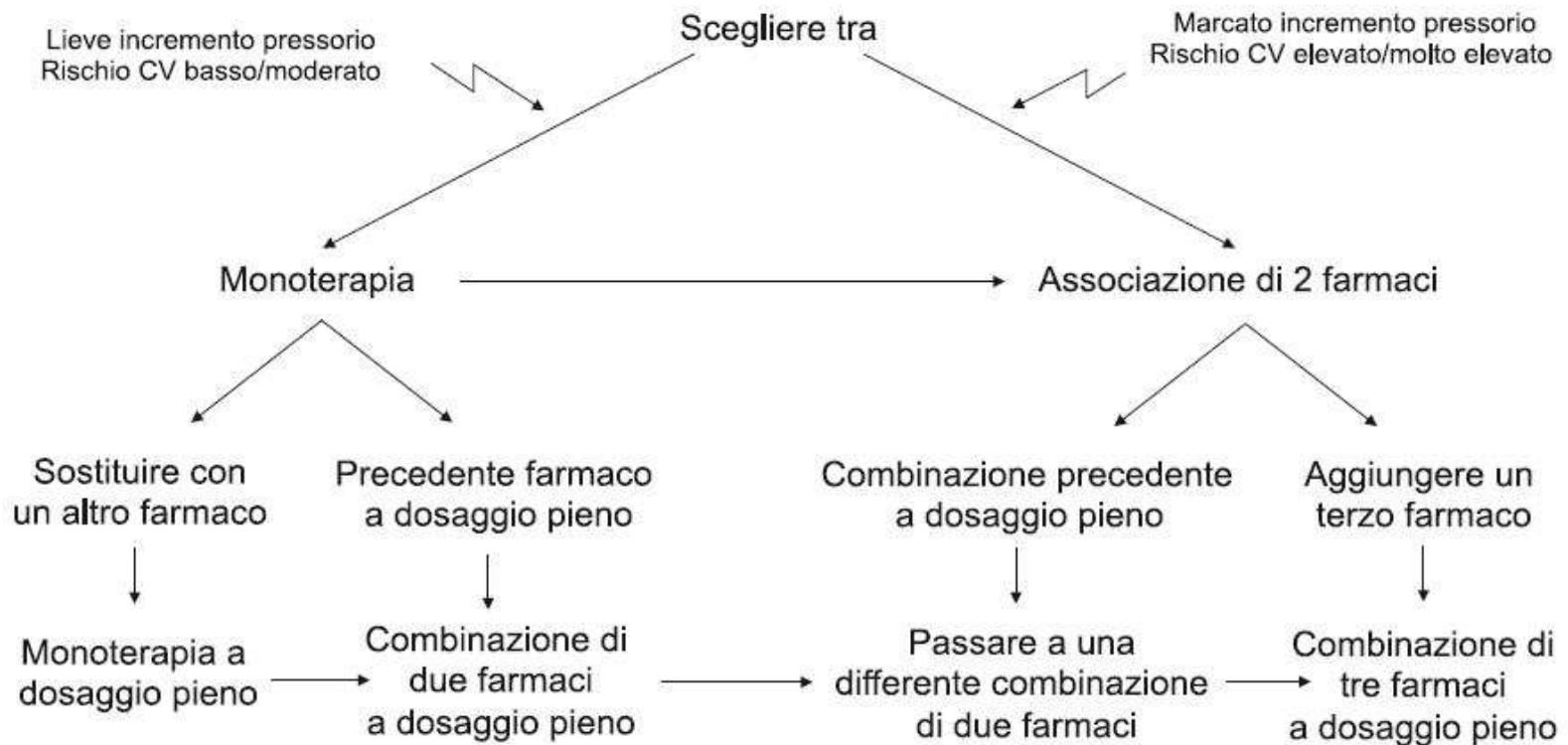
- Lo svantaggio di iniziare con una terapia di associazione è rappresentato dal fatto che uno dei due farmaci impiegati può essere inefficace.
- Il suggerimento, fornito nelle linee guida ESH/ESC 2007, di considerare la terapia di associazione come step terapeutico iniziale in pazienti ad alto rischio o con valori di pressione arteriosa molto elevati viene riconfermato da queste linee guida.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31:1281-357

- Se il target non è ottenuto con l'impiego di due farmaci a pieno dosaggio, si può considerare un'altra associazione o l'impiego di un terzo farmaco aggiunto.
- Comunque, nei pazienti con ipertensione resistente l'aggiunta di farmaci su farmaci dovrebbe essere fatta con cautela, cercando di sostituire i farmaci poco efficaci o non efficaci con quelli più efficaci.

Indicazioni all'impiego della monoterapia e della terapia di associazione per ottenere i target pressori

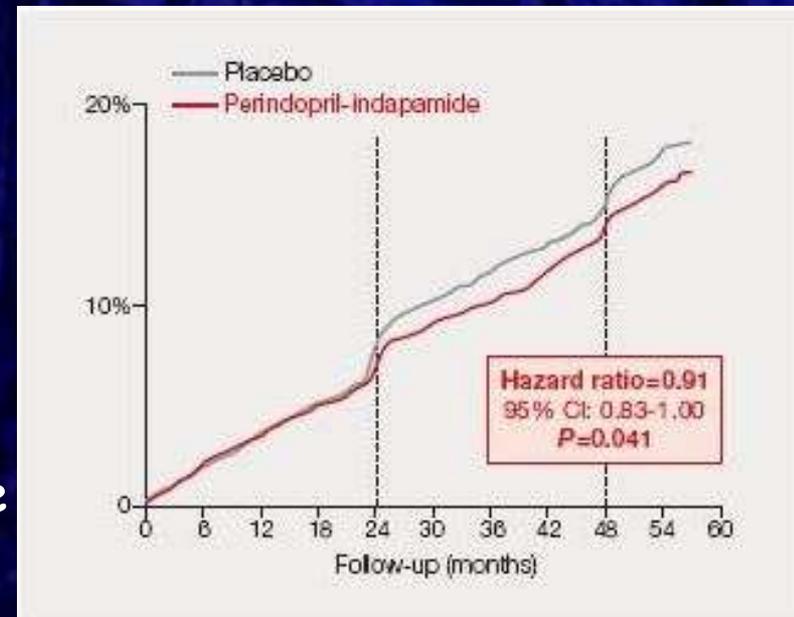


Efficacia della terapia di associazione nella riduzione degli eventi

- Sono disponibili solo dati indiretti.
- Tra il gran numero di trial clinici randomizzati effettuati nel campo della terapia antipertensiva, solo tre hanno sistematicamente utilizzato una combinazione prestabilita di due farmaci almeno in un braccio dello studio.

ADVANCE

- Ha confrontato un'associazione di ACE-inibitore (perindopril) e diuretico (indapamide) con il placebo (ma in aggiunta alla terapia ottimale in corso).
- Routine administration of a fixed combination of perindopril and indapamide to patients with type 2 diabetes was well tolerated and reduced the risks of major vascular events, including death.
- Although the confidence limits were wide, the results suggest that over 5 years, one death due to any cause would be averted among every 79 patients assigned active therapy.



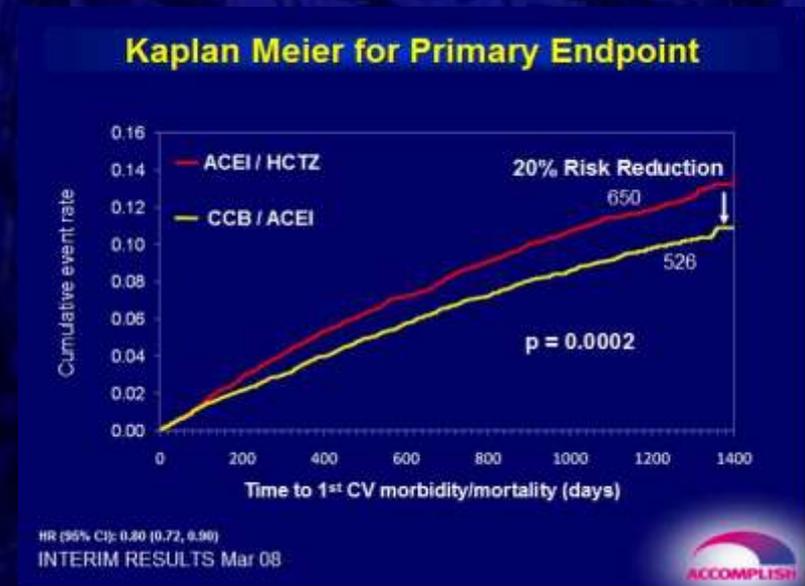
FEVER

- Ha confrontato un calcio antagonista associato ad un diuretico con il diuretico da solo (più placebo).
- In moderately complicated hypertensive patients from China even a difference in SBP/DBP as small as 4/2 mmHg, such as that induced by adding low-dose felodipine to low-dose hydrochlorothiazide, is associated with very substantial reductions in the incidence of most types of cardiovascular events.
- As the SBP achieved in the felodipine group was below the recommended goal of less than 140 mmHg, and SBP in the placebo group was slightly above that level, FEVER provides the required evidence in support of the guidelines recommended goal, even for a hypertensive population not entirely consisting of patients with diabetes or previous cardiovascular events.

	Per 1000 patient-years		HR	P
	Felodipine	Placebo		
Stroke	11.2	15.9	0.72	.0002
Fatal	2.1	3.1	0.70	
Nonfatal	9.1	12.7	0.72	

ACCOMPLISH

- Ha confrontato un ACE-inibitore in combinazione con un diuretico o con un calcio antagonista.
- The benazepril-amlodipine combination was superior to the benazepril-hydrochlorothiazide combination in reducing cardiovascular events in patients with hypertension who were at high risk for such events.



- In tutti gli altri trial il trattamento era iniziato con la monoterapia in entrambi i bracci e altri farmaci (e spesso più di uno) potevano essere aggiunti al trattamento in alcuni gruppi di pazienti.
- In alcuni trial, il secondo farmaco era scelto dal ricercatore tra quelli non impiegati negli altri bracci di trattamento, come **nell'Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart ATtack (ALLHAT)**.

- Nei trial che hanno confrontato diversi interventi terapeutici, tutte le combinazioni sono state usate in una larga o piccola proporzione di pazienti, senza maggiori differenze in termini di beneficio.

Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the **European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)**, a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-2427

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-2680

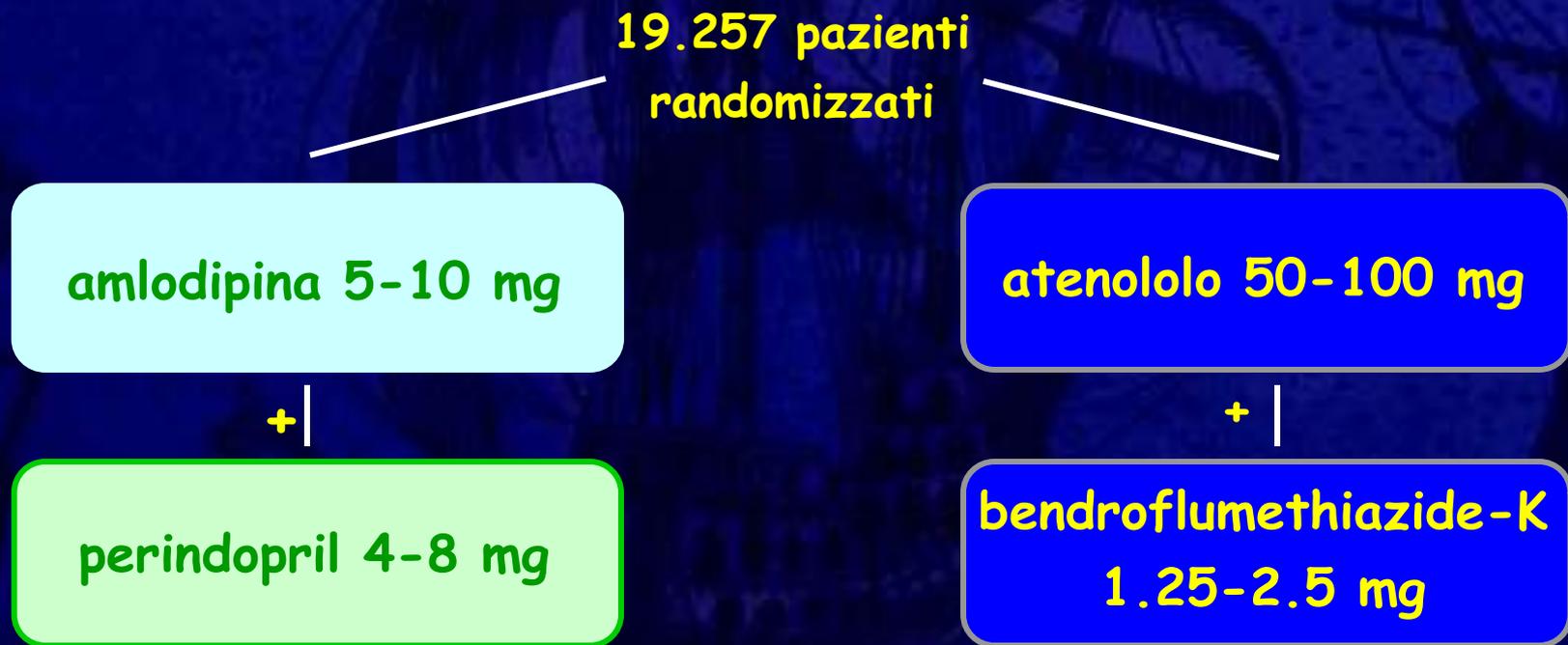
ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: **The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)**. *JAMA* 2002;288:2981-2997

Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: **the Captopril Prevention Project (CAPPP)** randomised trial. *Lancet* 1999;353: 611-616.

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schrok A, Smith B, Zanchetti A. 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

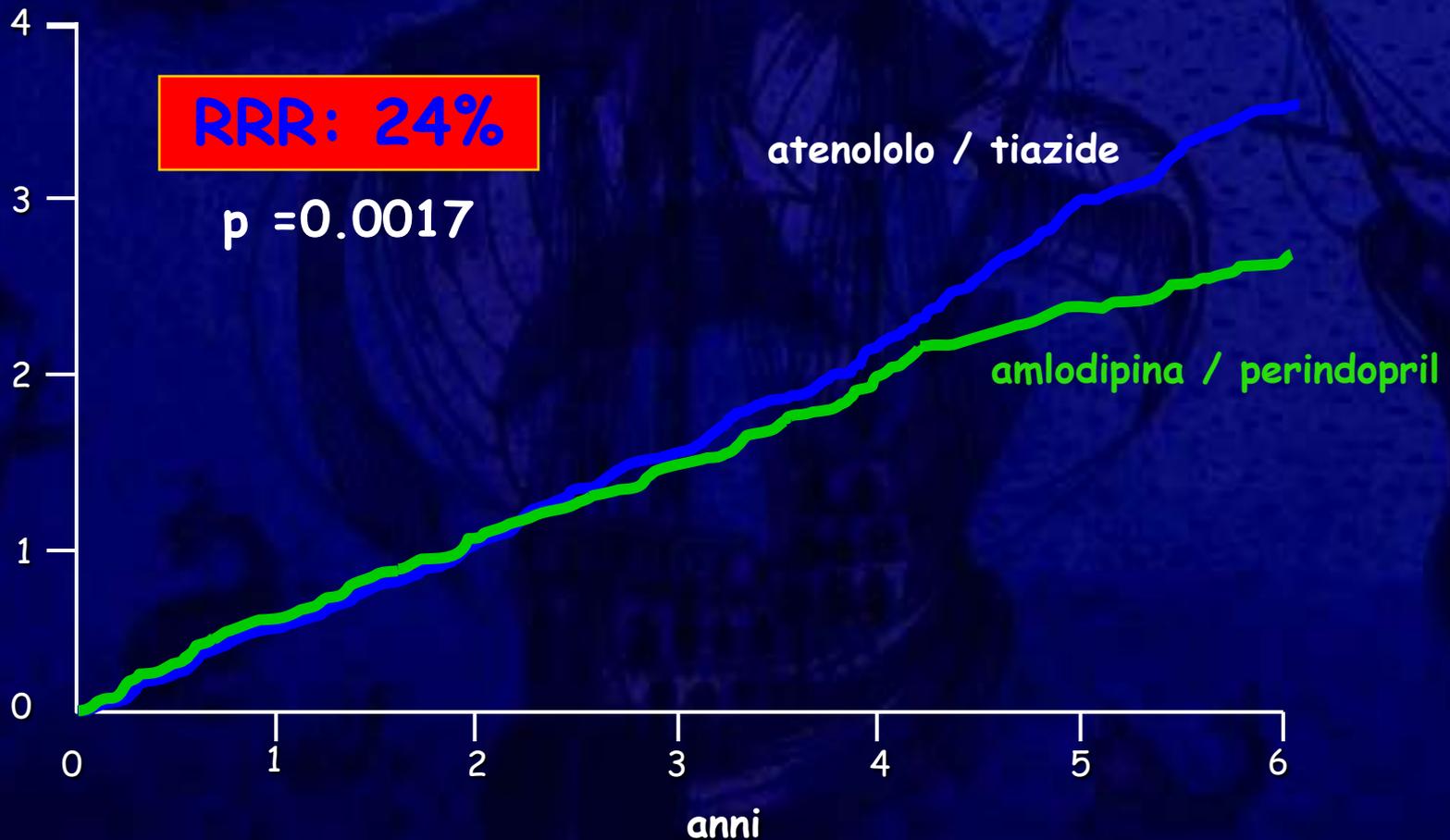
2004;363:2022-2031

Algoritmo del Trattamento (obiettivi pressori < 140/90 mm Hg
o <130/80 mm Hg in pazienti con diabete mellito)



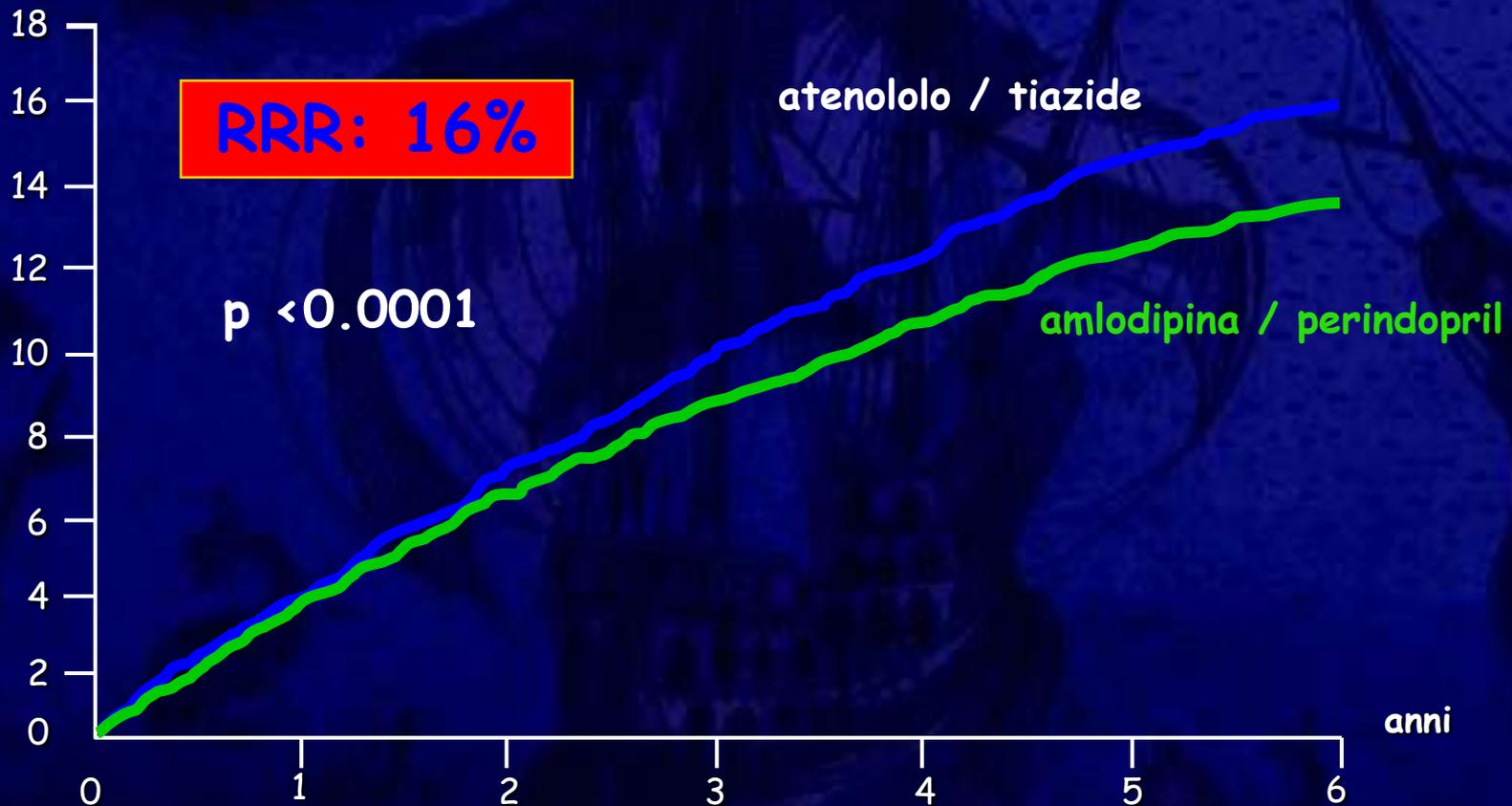
Mortalità Cardiovascolare

Eventi (%)



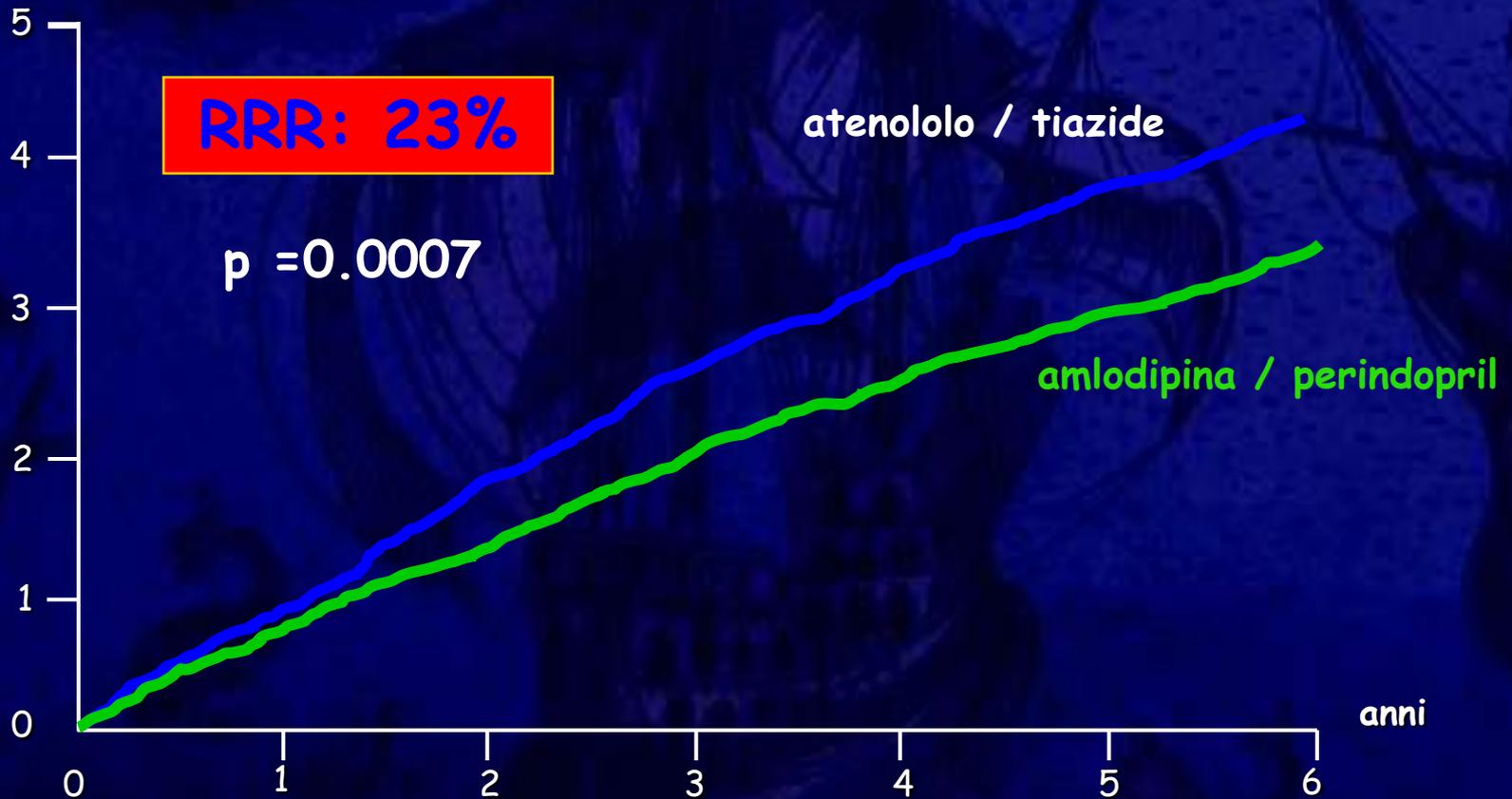
Eventi CV totali e procedure di rivascularizzazione

Eventi (%)



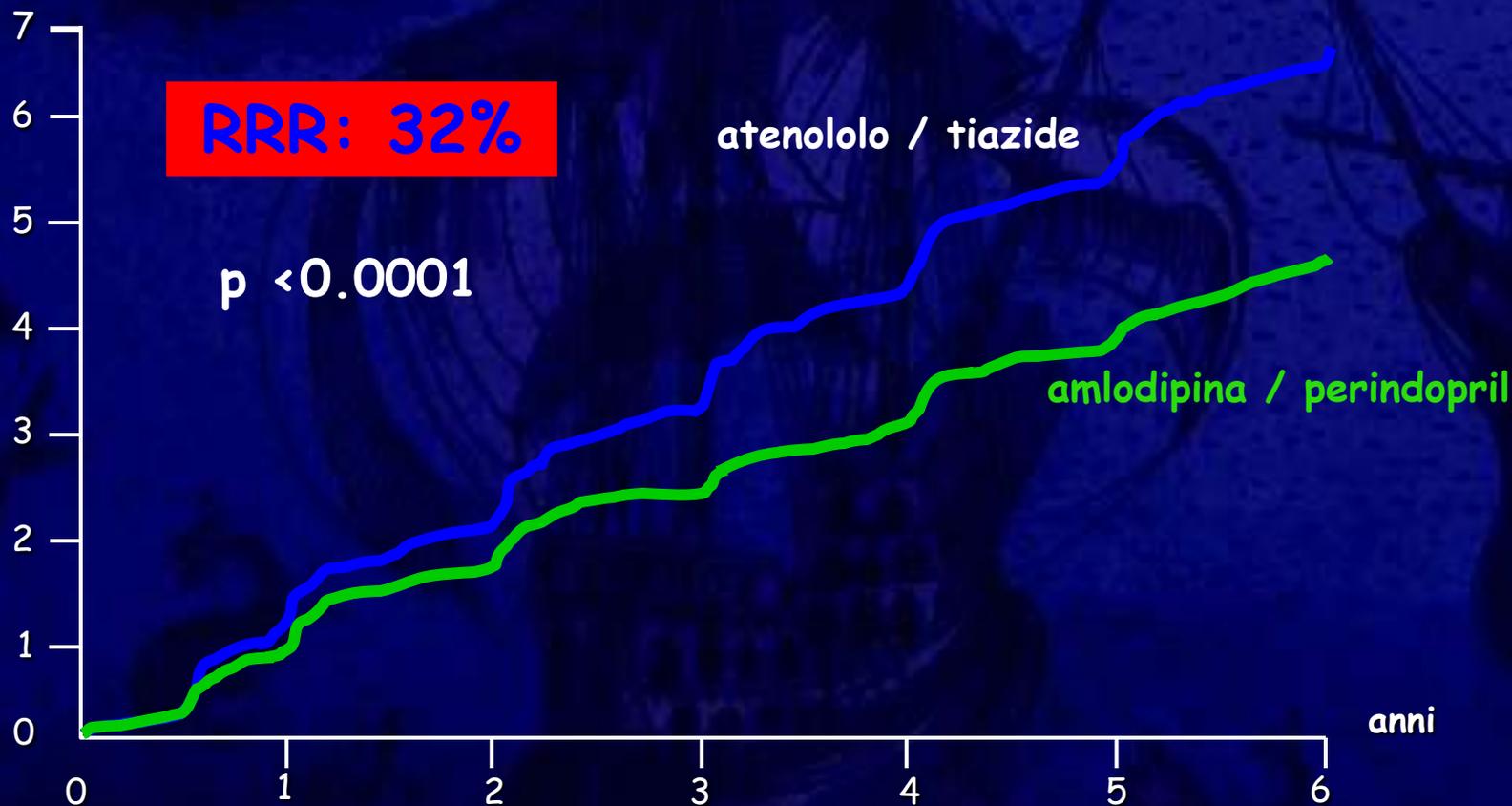
Stroke fatale e non-fatale

Eventi (%)



Nuovi casi di diabete mellito

Eventi (%)



SEVITENSION Study

Adv Ther
DOI 10.1007/s12325-013-0076-6

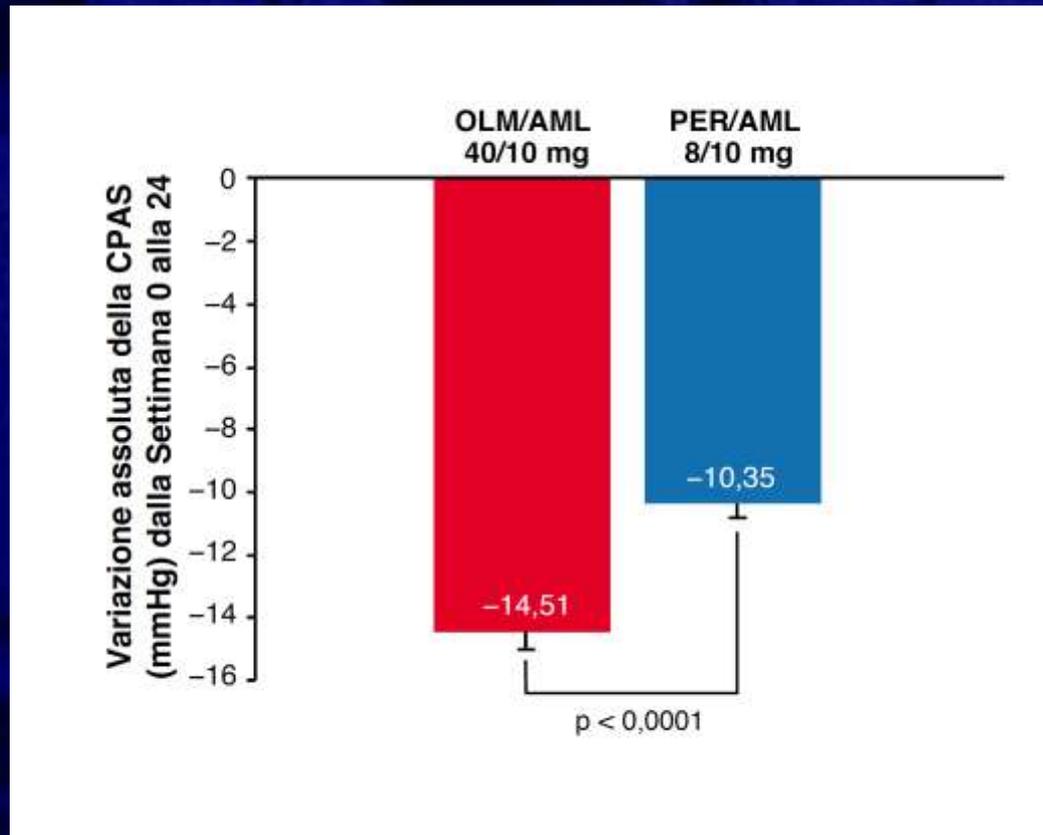
ORIGINAL RESEARCH

The Fixed-Dose Combination of Olmesartan/ Amlodipine Was Superior in Central Aortic Blood Pressure Reduction Compared with Perindopril/ Amlodipine: A Randomized, Double-Blind Trial in Patients with Hypertension

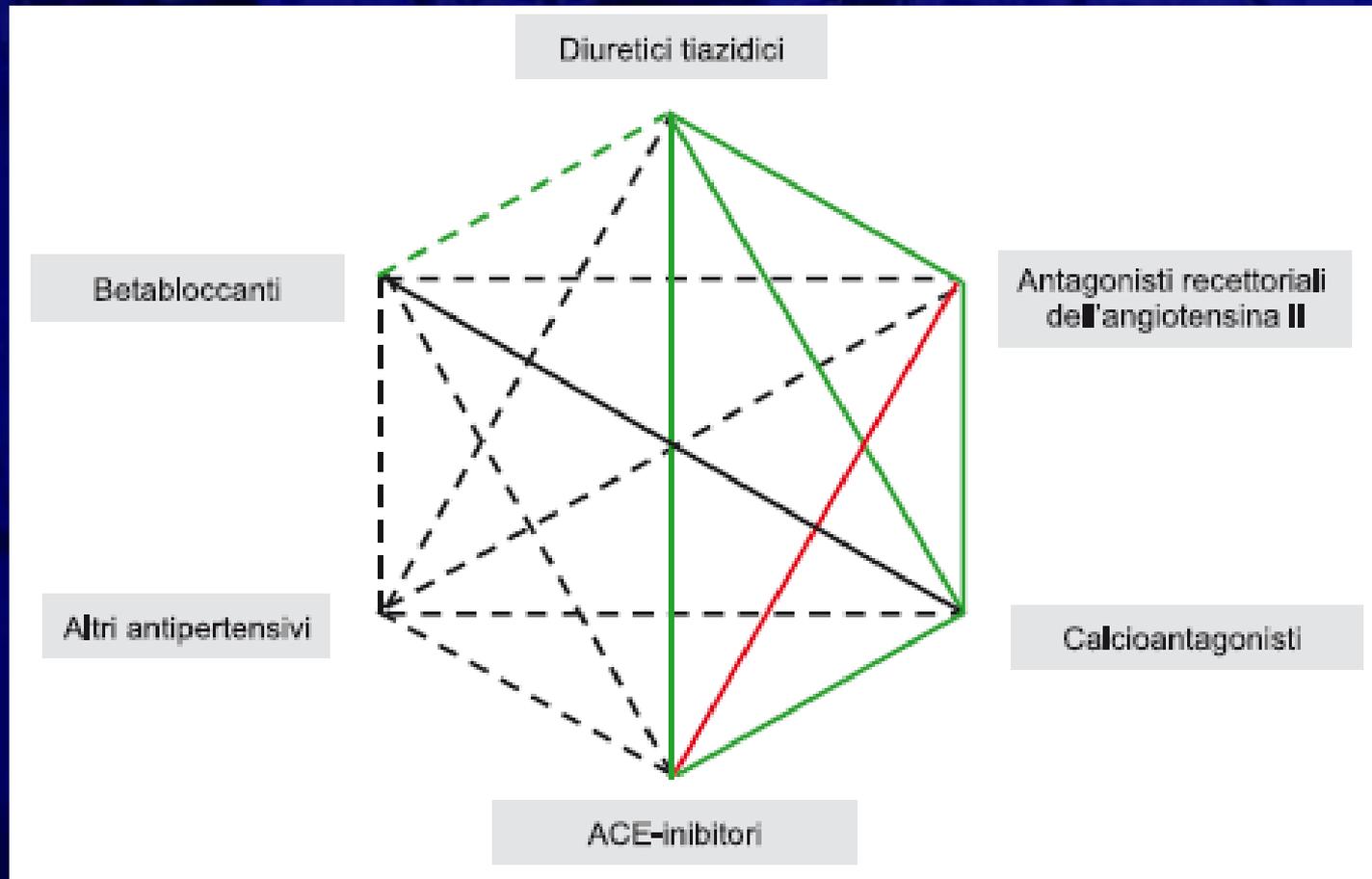
Luis Ruilope · Angie Schaefer

Ruilope L. The Fixed-Dose Combination of Olmesartan/Amlodipine Was Superior in Central Aortic Blood Pressure Reduction Compared with Perindopril/Amlodipine: A Randomized, Double-Blind Trial in Patients with Hypertension. *Adv Ther.* 2013; 30(12): 1086-1099

OLM /AML ha determinato una riduzione della PAS centrale significativamente maggiore rispetto a PER/AML



Possibili associazioni tra le diverse classi di farmaci antipertensivi



- L'unica associazione che non può essere raccomandata sulla base dei risultati dei trial e quella tra due differenti bloccanti del RAS.
- I risultati dell'**ONTARGET** in cui la combinazione di un ACE-inibitore e un ARB era accompagnata da un significativo aumento dei casi di ESRD, sono stati di recente confermati dai risultati del trial **ALTITUDE**, eseguito in soggetti diabetici.

Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Ato A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. 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;372:47-553

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31:1281-357

Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367,2204-2213

Il problema delle associazioni fisse

- Come nelle precedenti linee guida, le linee guida ESH/ESC 2013 sono a favore dell'impiego delle associazioni di due farmaci antipertensivi a dosaggio fisso in una singola compressa, giacchè in questo modo è possibile ridurre il numero di compresse che devono essere assunte giornalmente **umentando l'aderenza alla terapia**, che nell'ipertensione è di solito modesta, consentendo così di aumentare la percentuale di controllo della pressione arteriosa.

Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixeddose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010;55:399-407.

Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001;23:1296-1310

Nei pazienti diabetici...

- La mancata compliance ai farmaci cardiovascolari è un problema significativo.
- Circa il 30% di giorni di terapia non è coperta da farmaci.
- Solo il 50% dei pazienti assumono la terapia per più dell'80% del prescritto.

Questi autori suggeriscono...

- Una buona compliance ha un effetto positivo sulla prognosi.
- Il management delle malattie cardiovascolari può essere migliorato incrementando la compliance dei pazienti.

Mancata aderenza: mortalità, necessità di ospedalizzazione e di accesso al pronto soccorso

- Mancata aderenza:
 - Causa dal 30% al 50% circa di insuccesso terapeutico e 125.000 morti anno.
 - La mancata aderenza alla terapia con statine aumenta il rischio di mortalità (dal 12% al 25%).
 - La mancata aderenza ai farmaci cardiovascolari aumenta il rischio di ospedalizzazione per cause cardiache (dal 10% al 40%) e di mortalità (dal 50% al 80%).
 - La scarsa aderenza ai farmaci prescritti per scompenso cardiaco aumenta il numero di accessi al pronto soccorso.

Conseguenze economiche della bassa compliance

- La mancata aderenza ai farmaci cardiovascolari ed antidiabetici è un problema di alto impatto.
- Una buona compliance/persistenza apparentemente aumenta i costi ma, di fatto, li riduce considerando i costi dell'assistenza sanitaria nella globalità.

Il problema della polipillola...

- Sebbene la terapia associativa sia più efficace rispetto alla monoterapia, questa aumenta la complessità del regime terapeutico riducendo la compliance del paziente.

Nuove strategie farmacologiche di terapia...

- La combinazione a dosaggio fisso di ARB con HCT e/o amlodipina sembra determinare una migliore aderenza e persistenza rispetto ad una terapia associativa di queste classi di farmaci, determinando la riduzione di ospedalizzazione per tutte le cause.

FARMACOUTILIZZAZIONE

Aderenza ai trattamenti cardiovascolari cronici

Box

METODOLOGIA E DEFINIZIONI UTILIZZATE PER L'ANALISI DEI DATI

■ Dati di prescrizione

• Sono state analizzate le prescrizioni di tutti i farmaci indicati nel trattamento di:

1. ipertensione (codici ATC: C02, C03, C07, C08, C09)
2. iperlipidemia (C10)
3. angina (C01DA)
4. diabete (A10)

rimborsati nella Azienda ASL di Ravenna (350.000 abitanti circa) tra gennaio 1999 e dicembre 2002;

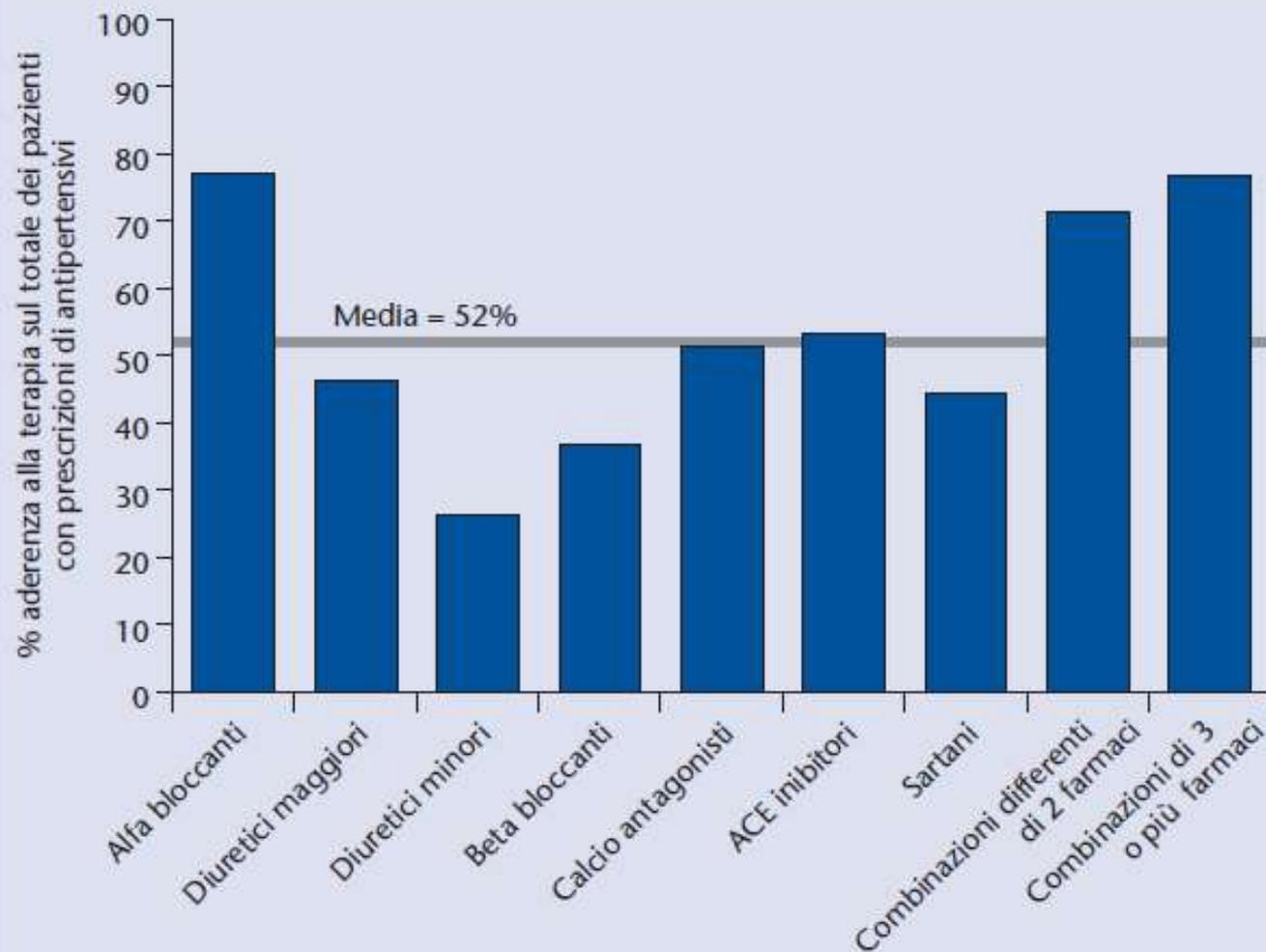
• sono stati selezionati i soggetti residenti continuamente (318.000 come anagrafe stabile) nell'ASL di Ravenna

■ Analisi dei soggetti che hanno ricevuto prescrizioni di farmaci cardiovascolari nel mese di dicembre 1999 (coorte di prevalenti, 38.172 soggetti)

Di tali pazienti *prevalenti* è stata analizzata l'aderenza ai trattamenti cardiovascolari nell'anno successivo al reclutamento (2000), in termini di *trattamento quotidiano*. La copertura posologica è stata attribuita ai soggetti che per ogni anno dell'analisi avevano ricevuto un totale di dosi compatibile con il trattamento giornaliero (almeno 300 dosi minime raccomandate nella terapia di mantenimento, considerando una tolleranza del 20% sui 365 giorni).

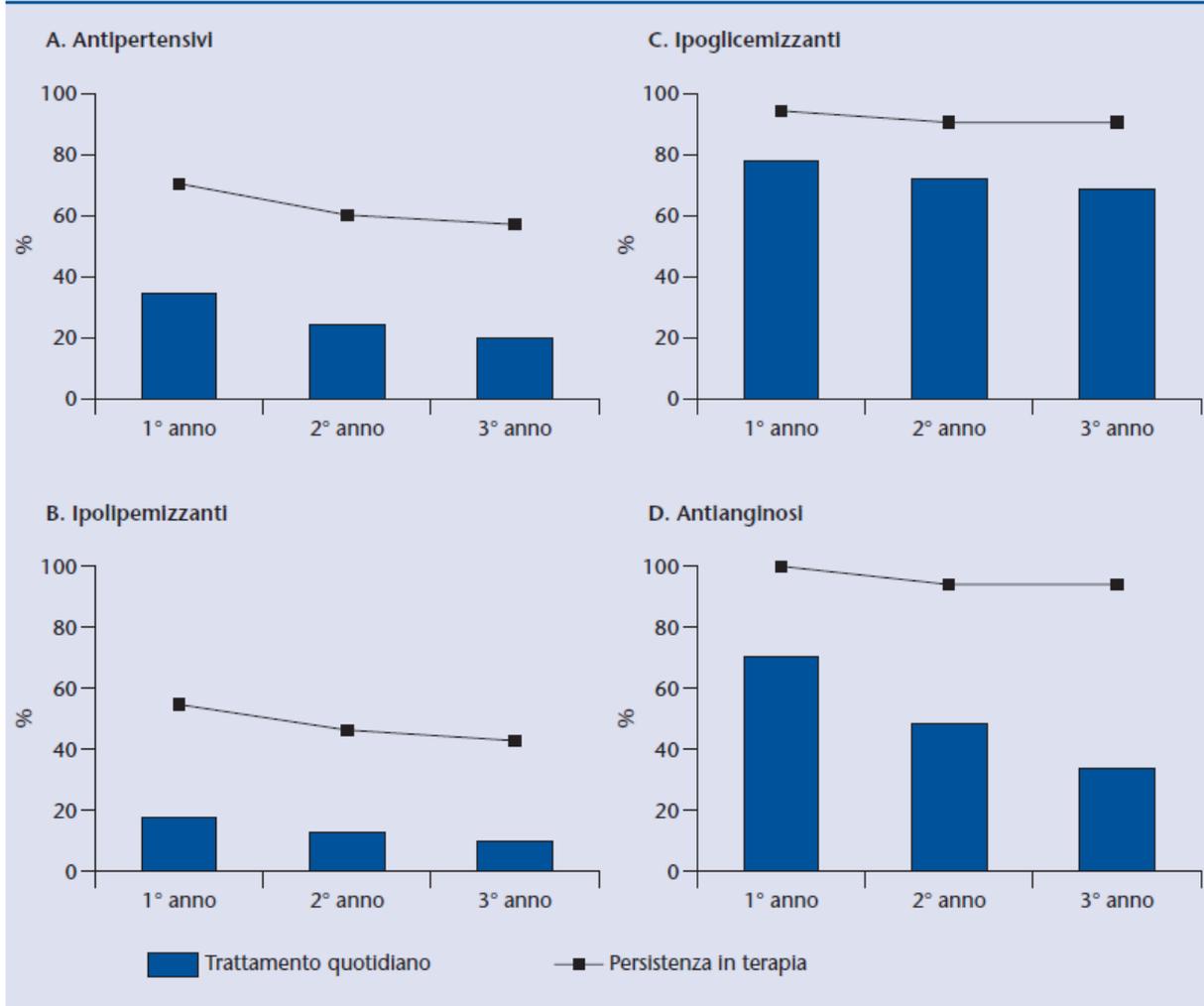
■ Analisi dei soggetti che hanno iniziato il trattamento a dicembre 1999 e con una finestra di 11 mesi precedenti all'arruolamento libera da prescrizioni di farmaci cardiovascolari (coorte di incidenti, 2311 soggetti)

Di tali pazienti *incidenti* è stata analizzata l'aderenza ai trattamenti cardiovascolari negli anni successivi al reclutamento (2000-2001-2002), in termini di *persistenza in terapia* e di *trattamento quotidiano*. La persistenza è stata definita come presenza del paziente nel database delle prescrizioni di farmaci cardiovascolari almeno una volta in ciascuno dei tre anni consecutivi. La copertura posologica è stata calcolata con il metodo lustrato sopra, in ciascuno dei 3 anni.



*Pazienti che ricevono nell'anno una quantità di farmaci sufficiente al trattamento quotidiano.

Figura 2 – Andamento dell'aderenza ai trattamenti cronici cardiovascolari.
 A. antipertensivi; B. ipolipemizzanti; C. ipoglicemizzanti; D. antianginosi.



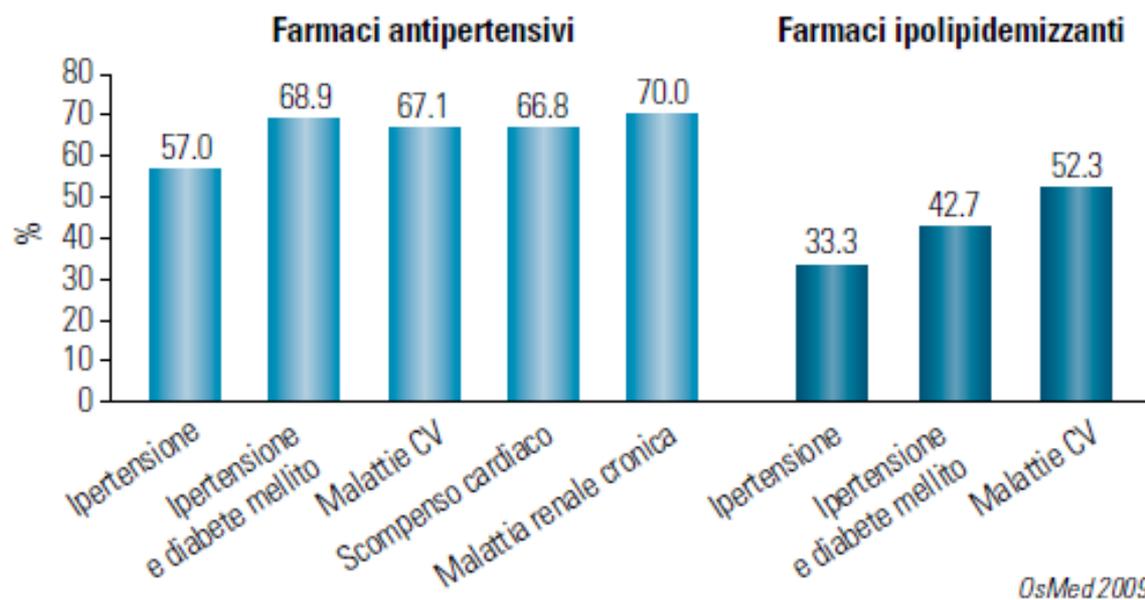
Aderenza alle terapie nella pratica clinica

Laura Villa

La scarsa aderenza da parte dei pazienti ai trattamenti farmacologici produce conseguenze negative per la salute pubblica e per i costi sanitari. Per questo sarebbe necessario che l'aderenza fosse contemplata tra gli elementi di valutazione del profilo di costo-efficacia di una terapia farmacologica

Figura 1

Pazienti (%) aderenti alla terapia antipertensiva e ipolipemizzante



Scopo dello studio

- Abbiamo voluto valutare l'aderenza terapeutica antipertensiva, a sei mesi, di una combinazione fissa di olmesartan a 40 mg più amlodipina a 10 mg in 30 pazienti ipertesi, affetti da diabete mellito di tipo 2, che assumevano almeno altri tre farmaci durante la giornata.

- Il trattamento è stato iniziato con olmesartan a 20 mg più amlodipina a 5 mg e titolato ogni 45 giorni per ottenere valori di pressione arteriosa <140/90 mmHg.
- La compliance è stata calcolata tramite il conteggio dei blister utilizzati dai pazienti.

Caratteristiche dei pazienti

Sesso	Età	Farmaci assunti	Durata diabete	Durata IA
16 m 14 f	59.8 aa ±6.42	4.27 ±1.62 (max 7; min 3)	5.73 aa ±5.9 (max 20; min 1)	10 aa ±6.30 (max 23; min 1)
		Farmaci per DM	Farmaci per IA	
		1.47 ±1.13 (max 3)	1.07 (max 2)	

Risultati

- Dei trenta pazienti reclutati per lo studio, 23 hanno completato i sei mesi di trattamento.
- Sei pazienti non hanno raggiunto la titolazione prevista e sono stati esclusi dallo studio.

Risultati

- Tra i pazienti che non hanno concluso lo studio, uno ha presentato edemi declivi.
- Tutti gli altri pazienti hanno raggiunto, alla fine dello studio, valori di pressione arteriosa $<140/90$ mmHg.
- A sei mesi, la compliance totale è stata del 96.71% (± 4.49).

Conclusione

- Nel nostro gruppo di pazienti diabetici, ad alto rischio cardiovascolare, in trattamento con più di tre farmaci, la terapia fissa di associazione con olmesartan ed amlodipina, ad alte dosi, ha determinato, a sei mesi, una buona compliance.

14 maggio 2015
Magazzini del cotone
Sala Scirocco Libeccio



La combinazione fissa di olmesartan ed amlodipina ad alte dosi permette di ottenere una buona compliance in paziente diabetici in trattamento multifarmacologico

Fiorella De Berardinis

**Centro di Diabetologia – Unità di Medicina Interna-
Presidio Ospedaliero “San Francesco di Paola” Paola (CS)**