

Il Progetto REAPT-Age: si può ritardare l'invecchiamento dei vasi?

ALESSANDRO FILIPPI

RESPONSABILE AREA CARDIOVASCOLARE,
SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE



Riassunto L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare modificabile. Solo il 35% dei pazienti ipertesi risulta ben controllato. Il 75% degli ipertesi richiede almeno due farmaci antipertensivi per ottenere valori pressori adeguati, ma nella realtà la gran parte dei pazienti non controllati assume un solo farmaco. Nella pratica clinica anche la ridotta aderenza terapeutica ha un ruolo importante nel mancato controllo pressorio. Ridurre il numero delle "pillole" e il numero di assunzioni giornaliere sono elementi importanti per migliorare l'aderenza. La recente introduzione di associazioni fisse tra Calcio-antagonisti e farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina possono rappresentare un'importante opportunità per migliorare il livello di controllo pressorio nella pratica quotidiana. Un altro elemento fondamentale è la motivazione e la collaborazione del paziente. La stima dell'età vascolare può rappresentare in questo senso uno strumento di maggior immediata e intuitiva comprensione per il paziente, pratico e rapido da utilizzare da parte del medico con il supporto di semplici software che utilizzano i "classici" fattori di rischio cardiovascolare.

Parole chiave Ipertensione arteriosa, terapia, aderenza terapeutica, terapia di combinazione, rischio cardiovascolare

Corrispondenza Alessandro Filippi, E-mail: alessandro.filippi@crs.lombardia.it

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare (CV) modificabile nella nostra popolazione¹. Nonostante importanti progressi negli ultimi anni, solo il 35% dei pazienti ipertesi risulta ben controllato². La prevalenza di diagnosi d'ipertensione arteriosa nell'ambito della Medicina Generale è del 27% per la popolazione con età > 14 anni. Se riportiamo questi dati alla pratica di un medico di famiglia con 1.500 assistiti, avremo che su 400 pazienti ipertesi identificati come tali, solo 140 sono adeguatamente controllati. Sicuramente non è possibile un controllo perfetto nel 100% dei pazienti: in alcuni casi la cosa è irrilevante (pazienti con gravi comorbidità e breve aspettativa di vita), in altri è una scelta consapevole del paziente (vantaggio aggiuntivo offerto dall'incremento della terapia valutato come poco rilevante), in altri impossibile (ipertensione "veramente" resistente) o pericoloso (rischio ipotensione, ad esempio in anziani). Pur con queste considerazioni, il numero di soggetti non adeguatamente protetti rimane molto alto. I due principali ostacoli nel controllo della pressione sono l'insufficiente utilizzo della politerapia e l'inadeguata aderenza terapeutica. Pur essendo ben noti da anni, i progressi in questi due settori sono stati lenti e molto limitati. Tra i pazienti non ben controllati la gran parte assume una sola molecola antipertensiva⁴, mentre è ben noto che il 75% degli ipertesi necessita di almeno due far-

maci per una riduzione adeguata della pressione^{5,6}. Per quanto riguarda l'aderenza, il 46% dei pazienti presenta una prescrizione di farmaci che consente la "copertura" di meno dell'80% dei giorni/anno³. Se i miglioramenti sono lenti e insufficienti è probabile che si debbano individuare nuove strategie, sia dal punto di vista della prescrizione da parte del medico, sia dal punto di vista della motivazione del paziente. Il primo elemento di "novità" riguarda l'uso di associazioni fisse di antipertensivi. In realtà il concetto non è nuovo in senso assoluto, dato che l'associazione tra Diuretici tiazidici e ACE-inibitori, Sartani, Beta-bloccanti e Amiloride/Spironolattone sono utilizzati da molti anni. La novità è costituita sia dalla disponibilità di associazioni con Calcio-antagonisti, sia dal "nuovo" posizionamento delle associazioni fisse nelle più recenti linee guida.

Utilizzo dell'associazione fissa

Si possono individuare tre situazioni in cui si può prendere in considerazione l'utilizzo delle associazioni fisse: inizio della terapia, incremento della terapia, semplificazione della terapia.

Inizio terapia

Le linee guida⁷ suggeriscono che in presenza di rischio CV sufficientemente elevato e livelli pressori basali tali da rendere il controllo improbabile con una sola molecola (approssimativamente pressione arteriosa sistolica (PAS) 20 mmHg superiore ai valori

desiderati) si possa iniziare con un'associazione fissa. I vantaggi riguardano diversi aspetti:

- 1) superamento "alla radice" del problema dell'inerzia terapeutica che spesso ostacola l'incremento terapeutico anche in presenza di riduzione pressoria insoddisfacente;
- 2) riduzione degli effetti collaterali che possono indurre il paziente a sospendere la terapia (associando due farmaci si può iniziare la terapia con singole dosi non elevate, riducendo gli effetti indesiderati);
- 3) semplificazione dell'assunzione, con facilitazione dell'aderenza.

Passaggio da singola molecola a due molecole

Se una molecola antipertensiva, dimostratasi efficace, non è però sufficiente a raggiungere un'adeguata riduzione della pressione è indicato aggiungerne una seconda. La disponibilità di associazione fissa consente questo passaggio senza alterare l'abitudine del paziente ad assumere una sola pillola, con i vantaggi che ne conseguono (pratici, ma anche "psicologici").

Semplificazione della posologia

Se due singole molecole sono efficaci, può a volte essere utile/gradito semplificare la posologia, sostituendole con la loro associazione fissa. A volte, nel paziente in politerapia, ridurre di una (o anche due) "pastiglie" la terapia quotidiana è di grande utilità. Si può anche osservare come nei

pazienti difficili da controllare sia spesso necessario arrivare a utilizzare quattro molecole: l'appropriata scelta di associazioni fisse permette di somministrarle con solo due "pillole", semplificando alquanto la terapia per il paziente, riducendo al contempo l'impressione, sempre causa di disagio, di "vivere di pillole".

Caratteristiche dell'associazione fissa

La scelta di ogni farmaco, soprattutto se da assumere "a vita", deve essere sempre ben ponderata; a maggior ragione deve essere razionale l'uso di associazioni fisse, che implicano non solo l'effetto dei singoli componenti, ma anche l'interazione tra di loro in termini di: 1) meccanismo d'azione, 2) effetti indesiderati, 3) du-

rata d'azione e 4) adattabilità dei dosaggi al mutare delle necessità cliniche del paziente. Consideriamo prima le indicazioni delle linee guida e poi alcuni aspetti di ordine pratico.

Associazione razionale

Le associazioni "preferenziali" indicate dalle linee guida ⁷ sono:

- Calcio-antagonisti con ACE-inibitori o Sartani;
- ACE-inibitori o Sartani con Diuretici tiazidici;
- Calcio-antagonisti con Diuretici tiazidici.

Un recente documento della Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa ⁸ conferma questa scelta, mettendo in evidenza il vantaggio di utilizzare l'associazione fissa fra un inibitore del sistema

renina angiotensina e un Calcio-antagonista rispetto all'associazione con il diuretico tiazidico. A fronte di un'efficacia antipertensiva paragonabile, l'associazione ad esempio fra ACE-inibitore e Calcio-antagonista assicura una maggiore protezione vascolare e renale e un migliore profilo metabolico, riducendo il rischio di nuova insorgenza di sindrome metabolica o diabete mellito (Tab. I). Naturalmente oltre agli aspetti farmacologici sono importanti le caratteristiche cliniche dei singoli pazienti, per cui in presenza di chiare indicazioni/controindicazioni la scelta dovrà essere coerente. Di seguito la Tabella II riportata dalle linee guida ESH ⁷ con le indicazioni preferenziali a seconda delle diverse condizioni cliniche dal paziente: considerando le sin-

Tabella I. Principali condizioni che dovrebbero aiutare la scelta terapeutica verso la combinazione con un farmaco Calcio-antagonista diidropiridinico rispetto a un farmaco Diuretico e viceversa (da ⁸, mod.).

Aggiunta di un Diuretico	Aggiunta di un Calcio-antagonista
Efficacia antipertensiva additiva	Efficacia antipertensiva additiva
Antagonismo selettivo su due meccanismi fisiopatologici diversi e complementari (attivazione neurormonale ed eccesso di volume)	Antagonismo selettivo su due meccanismi fisiopatologici diversi e complementari (attivazione neurormonale e vasocostrizione)
Eccellente riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in molti gruppi demografici	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	Eccellente riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in pazienti a diverso profilo di rischio cardiovascolare
Effetto additivo per la sicurezza e la tollerabilità	Effetto additivo per la sicurezza e la tollerabilità
Vantaggi sul Calcio-antagonista	Vantaggi sul Diuretico
Minore attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico	Maggiore protezione vascolare
	Maggiore protezione renale
	Minor rischio di nuova insorgenza di sindrome metabolica
	Minor rischio di nuova insorgenza di diabete mellito

Tabella II. Farmaci da preferire in condizioni particolari.

Condizioni	Farmaci
Danno d'organo asintomatico	
Ipertrofia ventricolare sinistra	ACE-inibitore, Calcio-antagonista, Bloccante del recettore dell'angiotensina
Aterosclerosi asintomatica	Calcio-antagonista, ACE-inibitore
Microalbuminuria	ACE-inibitore, Bloccante del recettore dell'angiotensina
Disfunzione renale	ACE-inibitore, Bloccante del recettore dell'angiotensina
Evento clinico cardiovascolare	
Precedente ictus	Qualsiasi farmaco che riduca efficacemente la pressione sanguigna
Precedente infarto miocardico	Beta-bloccante, ACE-inibitore, Bloccante del recettore dell'angiotensina
Angina pectoris	Beta-bloccante, Calcio-antagonista
Insufficienza cardiaca	Diuretico, Beta-bloccante, ACE-inibitore, Bloccante del recettore dell'angiotensina, Antagonista del recettore dei mineralcorticoidi
Aneurisma aortico	Beta-bloccante
Fibrillazione atriale, prevenzione	Bloccante del recettore dell'angiotensina, ACE-inibitore, Beta-bloccante o antagonista del recettore dei mineralcorticoidi
Fibrillazione atriale, controllo della frequenza ventricolare	Beta-bloccante, Calcio-antagonista non diidropiridinico
Stadio terminale della malattia renale/proteinuria	ACE-inibitore, Bloccante del recettore dell'angiotensina
Arteriopatia periferica	ACE-inibitore, Calcio-antagonista
Altri	
Iperensione sistolica isolata (anziani)	Diuretico, Calcio-antagonista
Sindrome metabolica	ACE-inibitore, Bloccante del recettore dell'angiotensina, Calcio-antagonista
Diabete mellito	ACE-inibitore, Bloccante del recettore dell'angiotensina
Gravidanza	Metildopa, Beta-bloccante, Calcio-antagonista
Razza nera	Diuretico, Calcio-antagonista

gole condizioni o le loro associazioni è possibile scegliere la migliore combinazione di farmaci.

In assenza di specifiche indicazioni/controindicazioni non tutte le linee guida indicano una scelta iniziale preferenziale dei farmaci. Una posizione in questo senso è stata però assunta dal do-

cumento NICE⁹, che indica per i pazienti di età > 55 anni l'uso dei Calcio-antagonisti e in quelli più giovani l'uso di ACE-inibitori o Sartani, raccomandando come step successivo l'uso delle associazioni fra i due principi attivi (ACE-inibitori + Calcio-antagonisti). La stessa linea guida indica

per quanto riguarda i diuretici una scelta preferenziale per Indapamide o Clortalidone al posto di Idroclorotiazide. Anche queste raccomandazioni possono quindi essere prese in considerazione per la scelta iniziale del farmaco, sia singolo sia in associazione.

Occorre poi ricordare come i far-

maci utilizzati per l'associazione debbano consentire sia come molecola sia come dosaggio utilizzato la copertura antipertensiva delle 24 ore.

Aspetti di ordine pratico

Uno dei problemi che vengono sollevati in merito alle associazioni precostituite è quello della flessibilità delle combinazioni, un aspetto particolarmente utile al momento dell'inizio della terapia, per consentire un aumento graduale, soprattutto in pazienti anziani, riducendo il rischio di possibili effetti collaterali, soprattutto ipotensivi. La possibilità di modulare il dosaggio è altrettanto utile, sempre soprattutto nel soggetto fragile, in presenza di disidratazione, come in caso di episodi febbrili, diarrea, ondate di caldo, ecc. Diventa quindi importante poter disporre di più dosaggi/combinazioni di dosaggi e/o della possibilità di suddividere la "pillola" in due (o più) parti in modo semplice, sicuro ed affidabile anche per questa tipologia di pazienti.

Funziona davvero?

Una metanalisi pubblicata nel 2010¹⁰, basata su un numero limitato di studi clinici randomizzati controllati, ha dimostrato come la terapia di combinazione precostituita fornisca risultati migliori rispetto alla terapia di combinazione estemporanea in termini di riduzione dei valori di pressione arteriosa clinica, sia sistolica sia diastolica. Se consideriamo la popolazione anziana, uno studio

americano¹¹ ha evidenziato come l'uso di combinazione fissa rispetto alla prescrizione separata delle stesse molecole consentisse una migliore aderenza (e una riduzione di costi). Più recentemente sono stati esaminati pazienti ipertesi che necessitavano di tre molecole per un adeguato controllo pressorio: l'uso di associazione fissa (quindi due "pillole" invece di tre) ha migliorato l'aderenza terapeutica¹². Nel più vasto ambito della prevenzione CV, l'uso della "Polipill" in soggetti ad alto rischio CV ha incrementato l'aderenza e ha prodotto una piccola ma significativa riduzione dei livelli pressori e di colesterolo-LDL¹³. Uno studio italiano ha inoltre evidenziato come i pazienti che iniziano (e mantengono) la terapia con un'associazione (fissa o con principi separati) comporta un minor numero di ospedalizzazioni per causa CV rispetto a quelli che hanno iniziato e mantenuto la terapia con un solo farmaco¹⁴. Sebbene gli studi siano ancora limitati, vi è uniformità di risultati nel mostrare un vantaggio nell'uso di associazioni; trattandosi di milioni d'ipertesi è evidente che un vantaggio anche se fosse piccolo, ma ottenuto in modo semplice ed economico, sarebbe di estrema rilevanza per la salute della popolazione.

Motivazione dei pazienti

Attualmente l'ipertensione arteriosa rappresenta, con pochissime eccezioni, unicamente un importante fattore di rischio per malattie ed eventi CV. Il motivo per

ridurre i valori pressori è quindi quello di diminuire la probabilità di malattie correlate all'ipertensione e, in particolare, ridurre la probabilità di eventi CV maggiori. Quando il paziente ci domanda perché dovrebbe assumere farmaci per la pressione e quale vantaggio ne avrà, in base all'attuale pratica clinica stimiamo il rischio CV attuale utilizzando carte o algoritmi per il calcolo del rischio (solitamente a dieci anni) e mostriamo poi la riduzione ottenuta abbassando i livelli pressori (ed eventualmente riducendo altri fattori di rischio). Il tipico esempio (per quanto di pura fantasia) è: "Caro Signore, attualmente ha 12 probabilità su cento di avere un evento CV, infarto miocardico, ictus, morte cardiaca, nei prossimi dieci anni; se abbassa la sua pressione sotto 140/90 mmHg elimina un terzo del suo rischio, passando all'8% in dieci anni". Per quanto ineccepibile, il messaggio trasmesso non è spesso chiaramente compreso dal paziente e, comunque, non risulta molto coinvolgente dal punto di vista emozionale e motivazionale. Utilizzando le stesse informazioni, però, è possibile riformulare il tutto in modo più immediatamente comprensibile e, probabilmente, anche più stimolante per il paziente. Usiamo sempre un esempio di fantasia: "Caro signore, lei ha 65 anni, ma l'età delle sue arterie è quella di un uomo di 74 anni. Le piacerebbe tornare un po' indietro nel tempo? Possiamo farlo insieme: iniziamo a ridurre la pressione e torniamo

indietro di tre anni". L'entità della riduzione del rischio è sostanzialmente la stessa di quella riportata nell'esempio precedente, ma l'entità del vantaggio è espressa in termini molto più concreti e, verosimilmente, più "attraenti".

Pur in assenza di studi che dimostrino l'efficacia di questo approccio, l'interesse dei medici nei confronti di una modalità di espressione del rischio CV differente da quella percentuale ottenibile da carte e algoritmi è ben illustrata dai dati preliminari di una recente indagine REAPT-Age¹⁵. I medici partecipanti hanno valutato gli attuali strumenti di calcolo del rischio (carte e algoritmi) inadeguati per la maggior parte dei pazienti (60% circa). La risposta in merito alle ricadute del calcolo dell'età vascolare nell'ambito della comunicazione con il paziente (Fig. 1) mostra che questo sia considerato un aspetto molto rilevante da parte dei medici partecipanti; è verosimilmente proprio attraverso questo vantaggio che si realizza l'ipotetico miglioramento nella gestione dei pazienti, vantaggio ritenuto molto rilevante da quasi il 90% dei medici (Fig. 2). Un altro aspetto in cui si declina il beneficio atteso è quello dell'aderenza alla terapia medica, come illustrato dalla Figura 3. Pur con tutti i limiti dell'indagine citata, è evidente l'esigenza di utilizzare uno strumento più direttamente comprensibile e maggiormente motivante per comunicare al paziente il rischio CV personale e, soprattutto, i vantaggi conseguenti a interventi sui fattori di

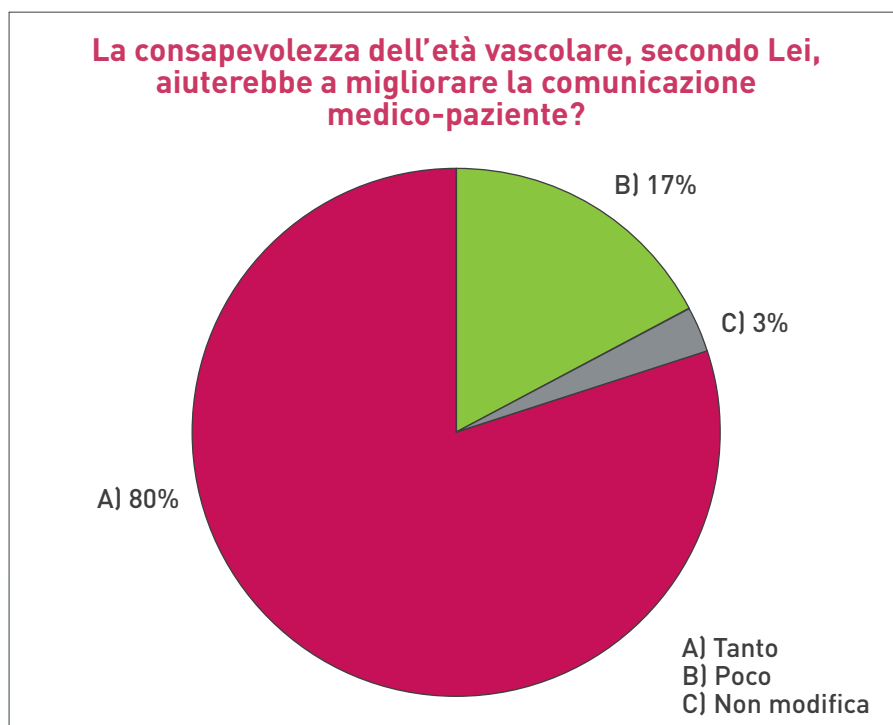


Figura 1

Risposta dei medici partecipanti in merito all'utilità della valutazione dell'età vascolare nell'ambito della comunicazione con il paziente (da¹⁵).

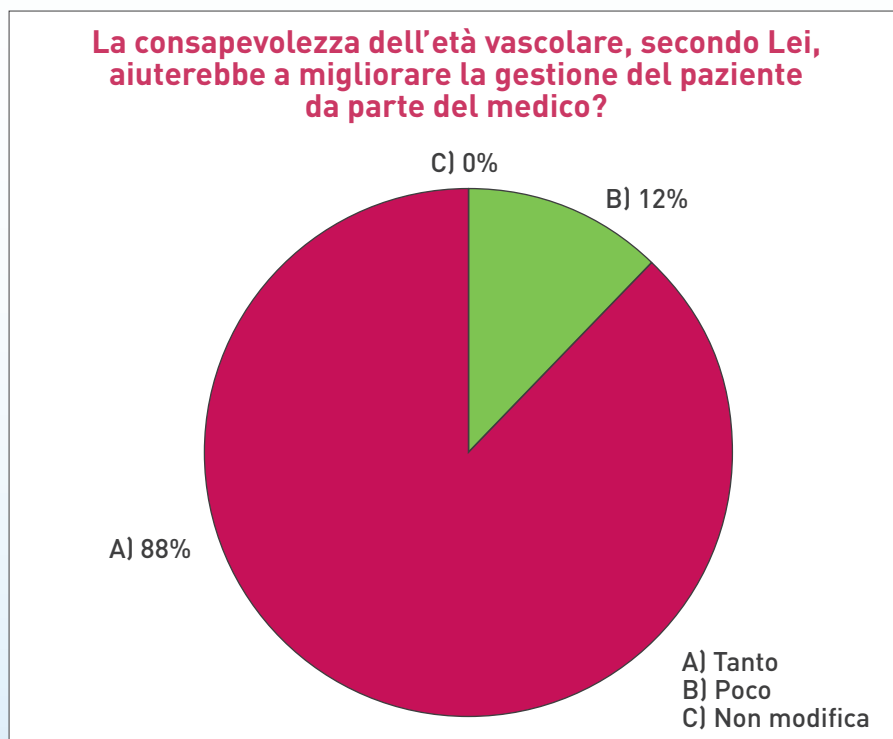


Figura 2

Risposta dei medici partecipanti all'indagine sull'utilità pratica globale del calcolo dell'età vascolare nella gestione dei pazienti (da¹⁵).

La consapevolezza dell'età vascolare, secondo Lei, aiuterebbe a migliorare la motivazione del paziente ad aderire alla terapia impostata dal medico?

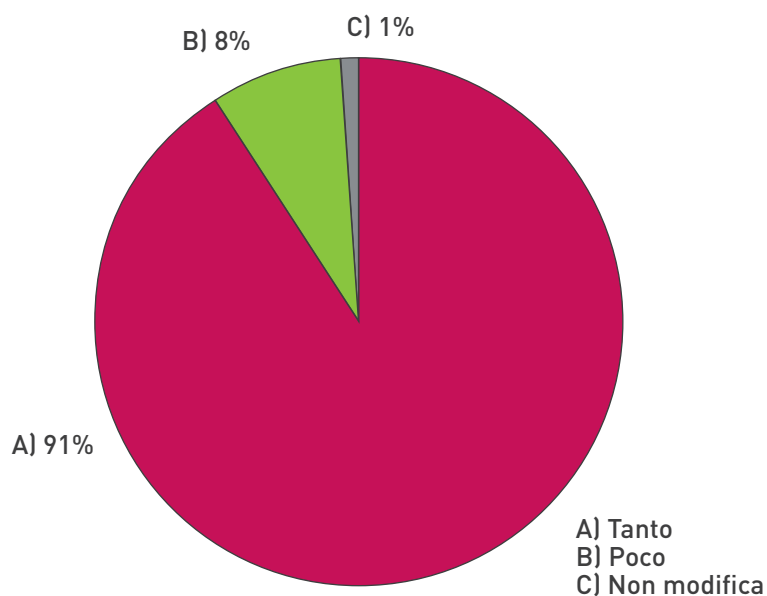


Figura 3

Risposta dei medici partecipanti all'indagine sull'utilità del calcolo dell'età vascolare per migliorare la motivazione ad aderire alla terapia (da ¹⁵).

rischio modificabili. La disponibilità di sistemi di calcolo automatico scaricabili sul computer di studio o direttamente sul cellulare renderanno possibile il calcolo immediato al medico (ma anche

al paziente), consentendo di verificare nella pratica quotidiana i vantaggi ipotizzati. Naturalmente solo studi ad hoc potranno poi darci una solida conferma dell'utilità di questo nuovo approccio.

Conclusioni

Negli ultimi anni c'è stato un lento miglioramento nella gestione dell'ipertensione arteriosa nel nostro paese, nonostante ciò la gran parte dei nostri pazienti risulta ancora non adeguatamente controllata. Appare quindi necessario utilizzare approcci "nuovi". Per quanto riguarda il problema del sotto-utilizzo della poli-terapia e della scarsa aderenza terapeutica l'uso delle associazioni farmacologiche fisse e, in particolare, la nuova disponibilità di Calcio-antagonisti + ACE-inibitori/sartani, rappresenta un'opportunità semplice ed efficace.

Per gli aspetti motivazionali del paziente, la valutazione dell'età vascolare è un modo diretto e facilmente comprensibile per illustrare i vantaggi degli interventi preventivi e può quindi affiancare/sostituire la classica valutazione percentuale del rischio CV a dieci anni come mezzo di informazione/motivazione del paziente.

Messaggi chiave

- ↳ L'uso della politerapia è necessario nel 70% dei pazienti ipertesi.
- ↳ L'aderenza terapeutica è largamente inadeguata ed è causa diretta di eventi CV potenzialmente evitabili.
- ↳ L'utilizzo di associazioni fisse può migliorare sia la percentuale di pazienti in politerapia, sia la loro aderenza.
- ↳ La nuova disponibilità di associazioni tra Calcio-antagonisti e farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina rappresenta un'importante opportunità per migliorare il controllo pressorio nella pratica clinica.
- ↳ La stima dell'età vascolare può facilitare l'informazione e la motivazione del paziente nei confronti della prevenzione CV.

Bibliografia

- ¹ Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. *International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001*. Lancet 2008;371:1513-8.
- ² Tocci G, Rosei EA, 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.
- ³ *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OSMED 2012*. www.agenziafarmaco.gov.it
- ⁴ Filippi A, Paolini I, Innocenti F, et al. *Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice*. Journal of Human Hypertension 2009;23:758-63.
- ⁵ Basile JN, Carter BL, Gradman AH, et al. *ASH Position Article Combination therapy in hypertension*. J Am Soc Hypertens 2010;4:42-50.
- ⁶ Volpe M, Ambrosioni E, Borghi C, et al. *Strategies for improving blood pressure control in Italy: from global cardiovascular risk stratification to combination therapy*. 2012 Position paper of the Italian Society of Hypertension. G Ital Cardiol (Rome) 2012;13:853-60.
- ⁷ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 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). J Hypertens 2013;31:1281-57.
- ⁸ Volpe M, Ambrosioni E, Borghi C, et al. *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'Ipertensione Arteriosa (SIIA). Ipertensione 2012;19:187-96.
- ⁹ <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127>
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ Dickson M, Plauschinat CA. *Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy*. Am J Cardiovasc Drugs 2008;8:45-50.
- ¹² Panjabi S, Lacey M, Bancroft T, et al. *Treatment adherence, clinical outcomes, and economics of triple-drug therapy in hypertensive patients*. J Am Soc Hypertens 2013;7:46-60.
- ¹³ Thom S, Poulter N, Field J, et al.; UMPIRE Collaborative Group. *Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial*. JAMA 2013;310:918-29.
- ¹⁴ Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. *Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice*. Hypertension 2011;58:566-72.
- ¹⁵ *Survey REAPT-Age*. Cardiolink Scientific News n°4 - 2013

Finito di stampare nel mese di Febbraio 2014
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it



