



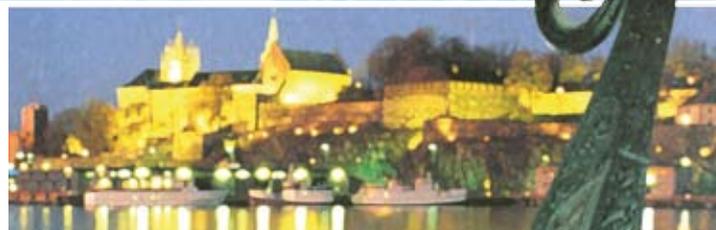
European Society
of Hypertension

Rapido controllo pressorio nell'iperteso non controllato e con fattori di rischio aggiuntivi

Primi risultati dello studio TALENT

SIMPOSIO • 20th European Meeting on Hypertension • Oslo, 18-21 giugno 2010

A configurare l'attuale atteggiamento nei confronti della terapia antipertensiva hanno contribuito le evidenze cliniche che, nel corso degli anni, hanno dimostrato quali e quanti siano i benefici determinati dall'abbassamento dei valori di pressione. Questi infatti nel lungo termine, e soprattutto nei pazienti ad elevato profilo di rischio cardiovascolare, si traducono in benefici rilevanti in termini di prevenzione degli eventi. Un aspetto che le linee guida enfatizzano è quello della necessità di un approccio più aggressivo nel paziente che presenta uno o più fattori di rischio associati, per il quale è suggerito un target pressorio più basso ($\leq 130/80$ mmHg), obiettivo che viene raggiunto con maggiori probabilità quando il trattamento prevede l'associazione di farmaci. Questi temi sono stati al centro di un simposio satellite svoltosi in occasione del 20th European Meeting on Hypertension di Oslo durante il quale sono stati presentati i risultati preliminari dello studio TALENT (Study evaluating the efficacy of nifedipine GITS-telmisartan) che ha impiegato un'associazione tra un calcioantagonista e un sartano in pazienti ipertesi con fattori di rischio associati.



» Le indicazioni delle linee guida

Le recenti linee guida ESH-ESC sottolineano come nella gestione del paziente con ipertensione arteriosa le associazioni di due o tre farmaci abbiano un'efficacia e una rapidità maggiore nella riduzione dei valori pressori ed enfatizzano il fatto che oggi il medico abbia a sua disposizione diverse associazioni che possono essere sfruttate a beneficio del paziente^{1,2} (figura 1).

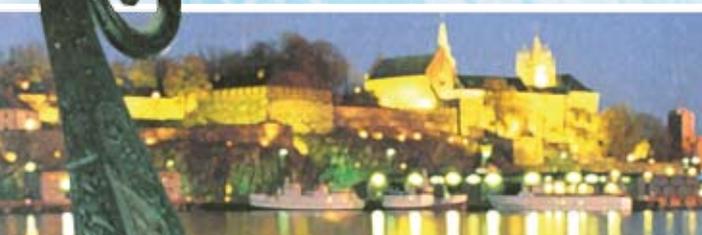
In particolare viene raccomandato l'uso di farmaci in associazione che abbiano meccanismi d'azione diversi e tra loro complementari, che presentino un'efficacia antipertensiva superiore a quella dei singoli componenti e che siano dotati di un elevato profilo di tollerabilità. Le associazioni che hanno dimostrato di rispondere a questi requisiti sono: diuretico tiazidico/ACE-inibitore, diuretico tiazidico/ARB, calcio-antagonista/ACE-inibitore, calcioantagonista/ARB, calcioantagonista/diuretico tiazidico, betabloccante/calcioantagonista diidropiridinico.

Nifedipina è un calcioantagonista di riconosciuta e consolidata efficacia nel trattamento sia dell'ipertensione sia dell'angina. La formulazione GITS consente al farmaco di essere rilasciato in modo uniforme nelle 24 ore, mantenendo livelli plasmatici costanti nel tempo. Il farmaco è efficace in tutte le fasi del continuum cardiovascolare: dal controllo rapido ed efficace della pressione nelle 24 ore e miglioramento della funzione endoteliale alla riduzione della progressione dell'aterosclerosi, sino a fornire benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari³⁻⁶. Telmisartan ha dimostrato nello studio ONTARGET di essere efficace quanto il gold standard, l'ACE-inibitore ramipril, nella riduzione del rischio cardiovascolare. L'associazione nifedipina GITS con telmisartan determina un controllo uniforme nelle 24 ore della pressione arteriosa, importante nel prevenire il danno d'organo e la morbilità cardiovascolare.

Figura 1 Linee guida ESH/ESC 2007: criteri di scelta tra monoterapia e terapia di associazione



Mancia G, et al. Eur Heart J 2007; 28: 1462-536



>> Lo studio TALENT

TALENT (Study evaluating the efficacy of nifedipine GITS-telmisartan) è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, che ha utilizzato due differenti strategie terapeutiche con nifedipina GITS e telmisartan in associazione in pazienti ipertesi non controllati e con fattori di rischio cardiovascolari⁷. Gli obiettivi dello studio erano di valutare il controllo pressorio confrontando la strategia di terapia iniziale con l'associazione nifedipina GITS 20 mg/telmisartan 80 mg rispetto alla terapia iniziale con un solo dei due farmaci seguito dalla associazione dei due. TALENT è il primo studio di associazione nifedipina GITS/telmisartan che utilizza un disegno unico di confronto tra due differenti approcci terapeutici. L'endpoint primario dello studio era la variazione rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica media misurata dopo 16 settimane mediante monitoraggio dinamico delle 24 ore (ABPM). Erano inoltre previsti endpoint secondari di sicurezza ed efficacia inclusa la misurazione della variabilità pressoria, dello smoothness index ed alcuni marker indicatori dello sviluppo della malattia cardiovascolare. I principali criteri di inclusione erano età comprese

tra 18-75 anni, ipertensione non trattata o non adeguatamente controllata dalla terapia (PAS clinica >135 mmHg) e presenza di fattori di rischio aggiuntivi come diabete mellito, danno d'organo o sindrome metabolica.

Questi pazienti si riscontrano frequentemente all'interno della popolazione degli ipertesi e sono i candidati ideali ad un trattamento di associazione.

Al basale le caratteristiche dei pazienti dei tre bracci erano sostanzialmente sovrapponibili, con valori di PAS/PAD mediamente >150/90 mmHg (misurazione clinica) o >130/80 mmHg (ABPM).

I 405 pazienti, provenienti da 40 centri in Italia e in Spagna, sono stati randomizzati a ricevere, per 8 settimane, nifedipina GITS 20 mg/telmisartan 80 mg in associazione (braccio A), nifedipina GITS 20 mg in monoterapia (braccio B), telmisartan 80 mg in monoterapia (braccio C) (tutti i trattamenti venivano somministrati una volta al giorno). Al termine di questo primo periodo tutti i pazienti ricevevano l'associazione per altre 8 settimane; era infine prevista, se necessario e a discrezione del ricercatore, una terza fase di estensione facoltativa della terapia in associazione con eventuali incrementi di nifedipina a 30 mg o terapia aggiuntiva concomitante (figura 2).

Figura 2 Disegno dello studio TALENT

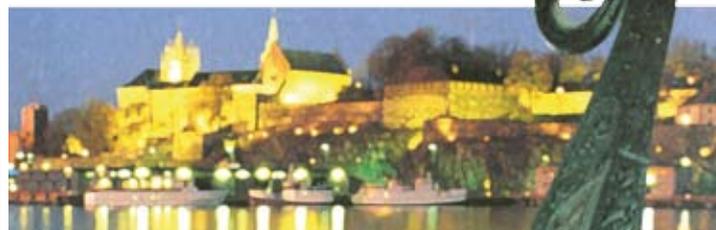
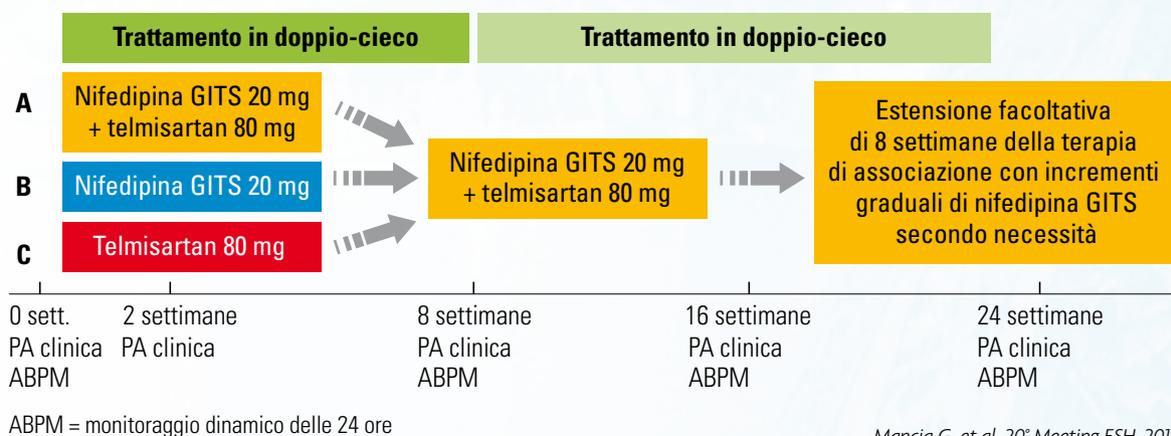
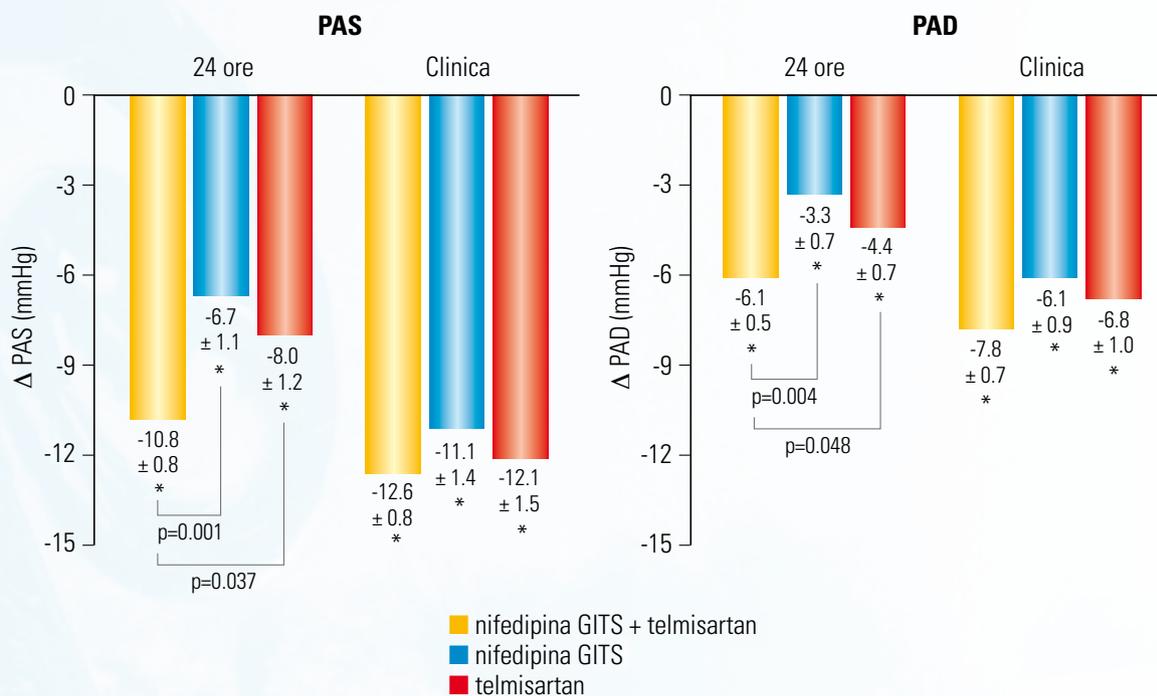


Figura 3 Studio TALENT: riduzione dei valori di PAS e PAD a 8 settimane



*p<0.0001 vs basale

Mancia G. et al, 20th Meeting ESH, 2010

Le motivazioni che hanno indotto a scegliere come endpoint principale la PAS media nelle 24 ore erano il fatto che questo parametro consente una valutazione sensibile e coerente delle variazioni pressorie dipendenti dal trattamento e, secondariamente, perché esso è fortemente correlato al danno d'organo e agli eventi cardiovascolari⁸.

I risultati a 8 settimane hanno dimostrato che l'associazione nifedipina GITS e telmisartan ha ridotto in modo rilevante e significativo i valori pressori sistolo-diastolici, sia alla misurazione clinica sia all'ABPM (figura 3) e che la riduzione della PA ambulatoria era consistente per tutte le 24 ore.

Nel gruppo che ha ricevuto sin dall'inizio l'associazione nifedipina GITS e telmisartan il controllo

lo pressorio ottimale è stato raggiunto già dopo 2 settimane dimostrando che è possibile, anche in questi pazienti con fattori di rischio addizionali, ottenere un efficace controllo pressorio già nel breve termine (figura 4).

La misurazione dinamica della pressione arteriosa nelle 24 ore ha confermato all'ottava settimana il precoce controllo pressorio ottenibile con la terapia di associazione.

Lo studio ha evidenziato anche il soddisfacente profilo di tollerabilità. L'incidenza degli eventi avversi è risultata complessivamente molto bassa: vampate (0.2%), crisi ipertensive (0.2%), ipotensione/ipotensione ortostatica (1.4%), sincope (0.2%), angioedema (0.2%), disfunzione erettile (1.2%) edema periferico (4.9%), mal di testa (5.4%).

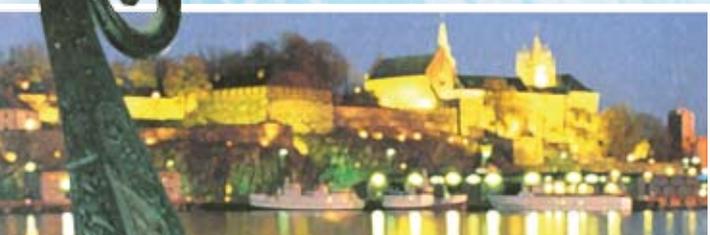
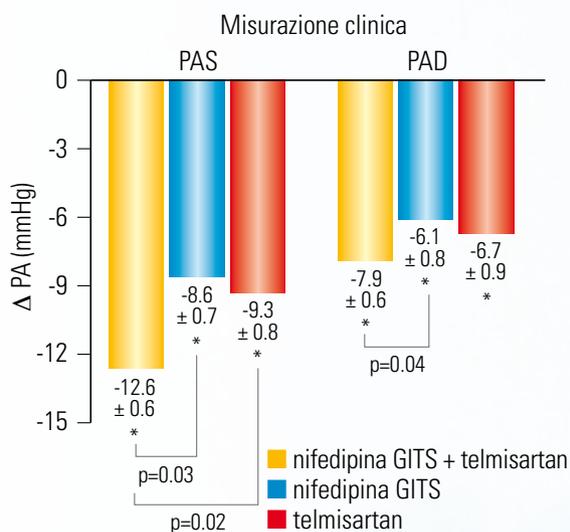


Figura 4 **Studio TALENT:**
riduzione dei valori
di PAS e PAD a 2 settimane



Mancia G. et al, 20^o Meeting ESH, 2010

➤ Conclusioni

Lo studio ha dimostrato che la terapia di associazione, fin dall'inizio, permette di raggiungere più rapidamente il controllo pressorio rispetto alla strategia di iniziare con la monoterapia per poi passare all'associazione. I vantaggi derivanti da un controllo pressorio già a due settimane di trattamento sono di indubbia valenza, da una parte in termini di precoce protezione dal rischio cardiovascolare, dall'altra in termini di aderenza del paziente alla terapia: infatti, l'inefficacia della terapia può costituire ragione di demotivazione da parte del paziente.

Le evidenze dello studio TALENT dimostrano come nifedipina GITS e telmisartan riescono a ridurre rapidamente i valori pressori e rappresentano dei risultati di grande importanza pratica che confermano i suggerimenti delle Linee Guida.

Bibliografia

1. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72
2. Encore Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation* 2003; 107: 422-28
3. Lüscher TF, Pieper M, Tendera M et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur heart J* 2009; 30: 1590-97
4. Mancia G, De backer G, Dominiczak A et al. 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: 1105-87
5. Mancia G, Parati G, Bilo G et al. Early blood pressure control by the nifedipine GTS/telmisartan combination. Abst. 20th European Meeting on Hypertension, 18-21 giugno 2010, Oslo
6. Mancia Gm Laurent S, Agabiti-Rosei E. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task. Force document *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58
7. Poole-Wilson PA, Lubsem J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57
8. Sega R, Facchetti R, Bombelli M. et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83

