

I vantaggi della terapia di combinazione

Angela Walmar

L'associazione fissa perindopril arginina/amlodipina, agendo con un meccanismo complementare e sinergico, porta a una più efficiente riduzione dei valori pressori di cui possono beneficiare anche i pazienti con coronaropatia stabile e i soggetti diabetici

Molti studi hanno confermato che i maggiori benefici di una terapia antiipertensiva sono potenzialmente raggiungibili in quei pazienti con un rischio cardiovascolare elevato per la presenza di più fattori di rischio aggiuntivi, di danno d'organo, di diabete, di malattie cardiovascolari associate (*Int J Clin Pract* 2007; 61: 1592-1602). Ma è altrettanto documentato che proprio in questi pazienti la terapia presenta maggiori difficoltà e, soprattutto, che per raggiungere risultati pressori in linea con le raccomandazioni delle linee guida è necessario, se non invece indispensabile, ricorrere ad associazioni di farmaci.

Le raccomandazioni delle Linee Guida

Tra le associazioni che le Linee Guida hanno identificato come preferibili appare quella tra un ACE-inibitore e un calcioantagonista: il vantaggio che deriva dalla combinazione di agenti di differenti classi dipende dalla complementarietà dei singoli meccanismi d'azione, che agiscono in modo sinergico. Perindopril arginina e amlodipina, associazione fissa da poco disponibile in Italia è in grado di coprire l'arco delle 24 ore, senza determinare fenomeni ipotensivi. L'azione antiipertensiva massima di perindopril arginina si ottiene tra le 4 e le 6 ore seguenti alla somministrazione e tale effetto si mantiene tra l'87 e il 100% dell'intervallo delle 24 ore; la maggiore lentezza nell'insorgenza dell'effetto antiipertensivo di amlodipina evita il rischio che compaia ipotensione.

Un altro vantaggio insito nell'associazione fissa è il positivo impatto sulla compliance, che può, nel lungo termine, migliorare gli esiti clinici negativi.

Nella gestione dell'ipertensione arteriosa la compliance è un problema sempre aperto sia perché si tratta di una malattia asintomatica - che quindi tende ad essere sottovalutata o non considerata dal paziente - sia perché la politerapia, così spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi fissati dalle linee guida, è mal vista dal paziente che tende a "dimenticare" di assumere correttamente i farmaci prescritti.

Gestione di pazienti "difficili"

L'associazione, che nei pazienti ipertesi e nei pazienti coronaropatici aruolati nello studio ASCOT-BPLA (*Lancet* 2005; 366: 895-906) ha determinato riduzioni del 24% e dell'11% rispettivamente della mortalità cardiovascolare e di quella totale, costituisce un'opzione particolarmente appropriata anche per la gestione del paziente con coronaropatia.

I vantaggi sono l'efficace riduzione dei valori di PAS e PAD dovuta alla sinergia d'azione dei due principi attivi, la prevenzione secondaria di eventi cardiaci e la riduzione della sintomatologia dell'angina pectoris; a questi si aggiungono anche una maggiore tollerabilità e una migliore compliance.

Un'analisi post-hoc dello studio EUROPA - che ha selezionato quei pazienti con coronaropatia stabile già in terapia con calcioantagonista - ha evidenziato come l'aggiunta di perindopril arginina ha ridot-

to significativamente la mortalità totale (-46%, $p < 0.01$ vs placebo) e l'endpoint primario composito di mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e arresto cardiaco resuscitato (-35%, $p < 0.05$ vs placebo). Il positivo impatto supplementare che ha avuto l'aggiunta dell'ACE inibitore è stata confermata dalla riduzione del 41% della mortalità cardiovascolare, del 54% dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e del 28% degli infarti del miocardio (*Am Heart J* 2010; 159: 795-802).

L'associazione fissa si rivela particolarmente utile anche nel paziente iperteso diabetico, nel quale è richiesto un approccio terapeutico più aggressivo per raggiungere i target fissati dalle linee guida (<130/80 mmHg) e, per ridurre il danno d'organo renale. Gli ACE-inibitori sono farmaci importanti in questi pazienti in quanto ritardano la progressione della nefropatia.

È inoltre documentata la capacità dell'associazione di prevenire la comparsa del diabete in soggetti ipertesi ad alto rischio. Si tratta di un'evenienza che penalizza altre classi di farmaci, principalmente betabloccanti e tiazidici, che aumentano il rischio di comparsa del diabete soprattutto in quei soggetti che già manifestano intolleranza al glucosio, insulino-resistenza o obesità (*Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536). In diversi trial, incluso l'ASCOT, è stata registrata un'incidenza di diabete di nuova comparsa più bassa del 30% con perindopril arginina/amlodipina rispetto al gruppo trattato con betabloccante/diuretico ($p < 0.0001$) (*Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3543-57).