

Pharmacodynamie des grandes classes d'antihypertenseurs: Comment combiner les médicaments entre eux

Pierre Boutouyrie, MD, PhD

Pharmacology Department and PARCC / INSERM U970
Hôpital Européen Georges Pompidou,
Université Paris Descartes, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

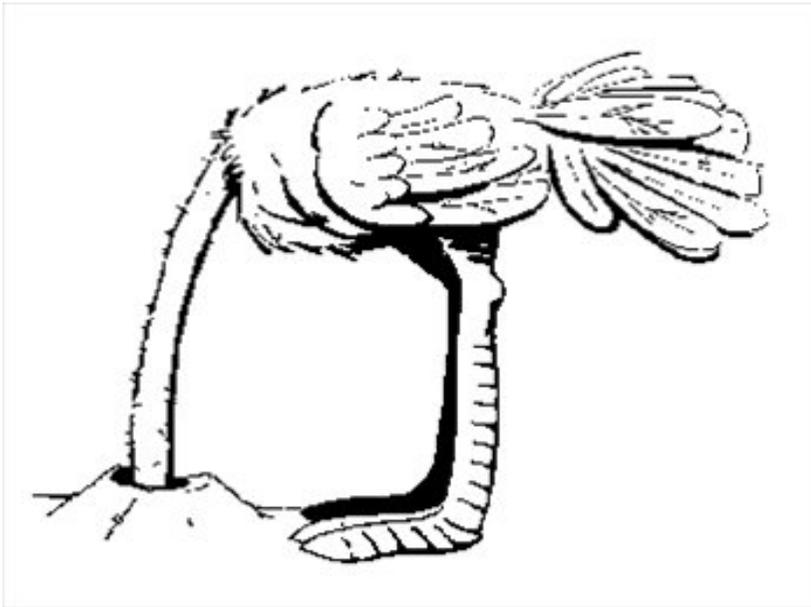


Drugs don't work in patients who don't take them.

— C. Everett Koop, M.D.

Drugs don't work in patients who don't take them.

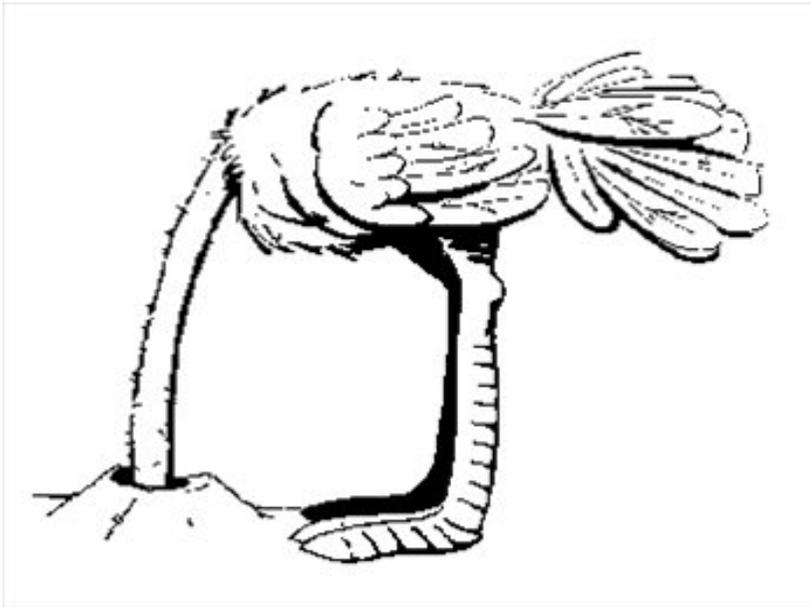
— C. Everett Koop, M.D.



DOCTOR OR PATIENT

Drugs don't work in patients who don't take them.

— C. Everett Koop, M.D.



DOCTOR OR PATIENT



Clinical case report (1)

Ms F, 72 year old

- **Overweight (BMI:32Kg/m²), diabetic,**
- **Ambulatory Blood Pressure → SBP/DBP:148/85 mmHg,
pulse: 107 bpm**
- **No orthostatic hypotension**
- **Urine creatinine: 80 µmol/L**
- **MDRD-DFG:76 mL/min**

Antihypertensive Therapy:

Irbesartan 150, once/day

Nebivolol 5, once/day;

Clinical case report (2)

Result of MMAS-4 questionnaire

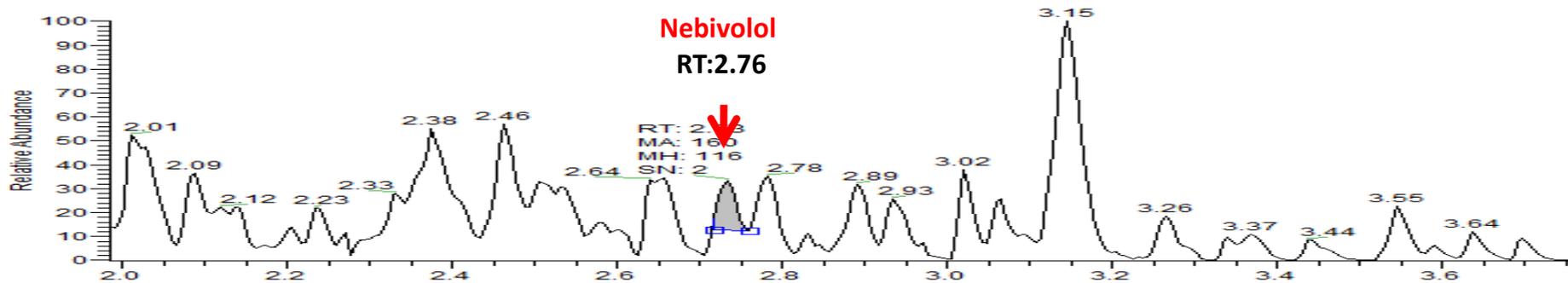
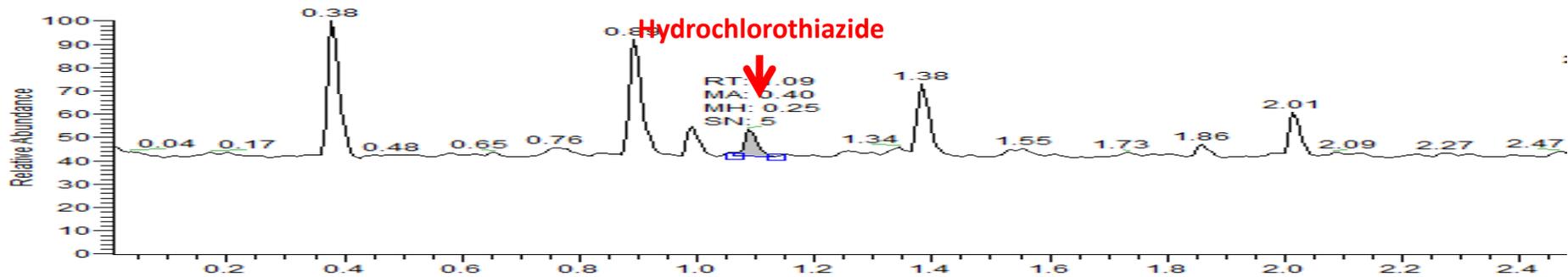
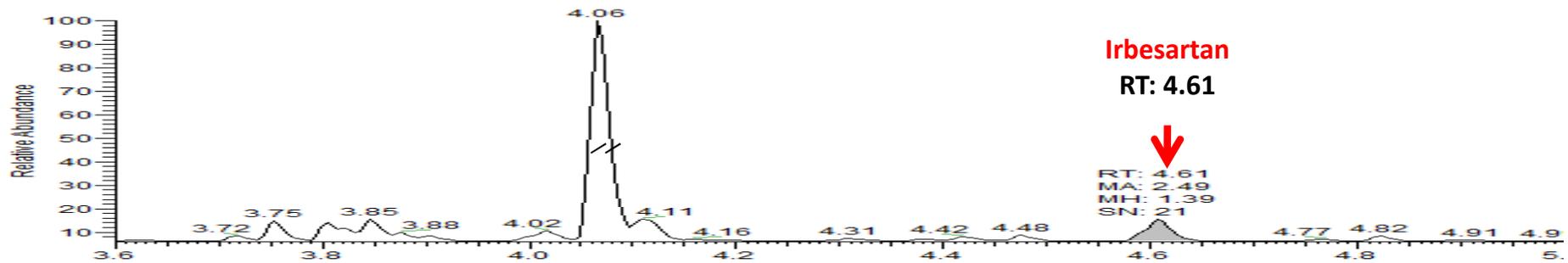
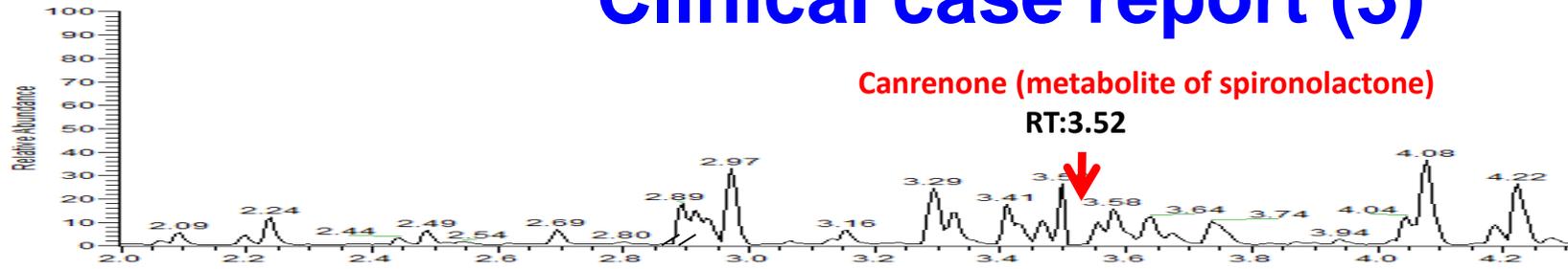
- 1- Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement pour l'hypertension ?
- 2- Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre votre traitement pour l'hypertension ?
- 3- Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement pour l'hypertension ?
- 4- Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement pour l'hypertension, arrêtez-vous parfois de le prendre ?

OUI

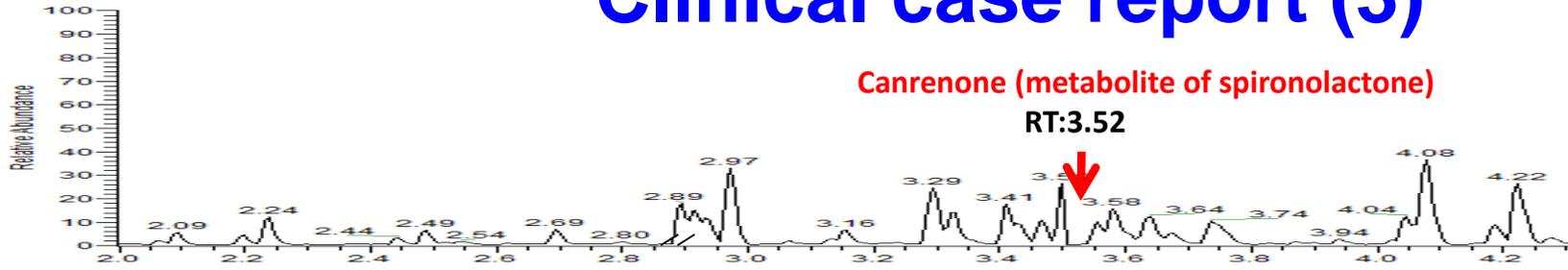
NON

GOOD ADHERENT

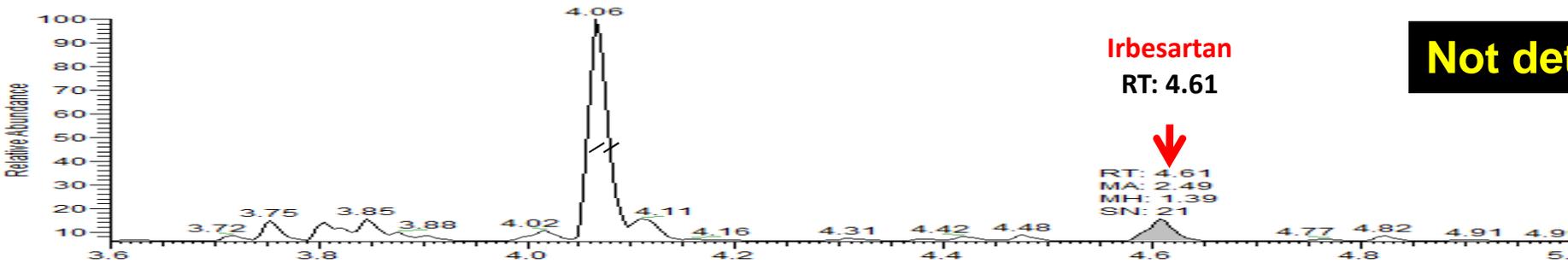
Clinical case report (3)



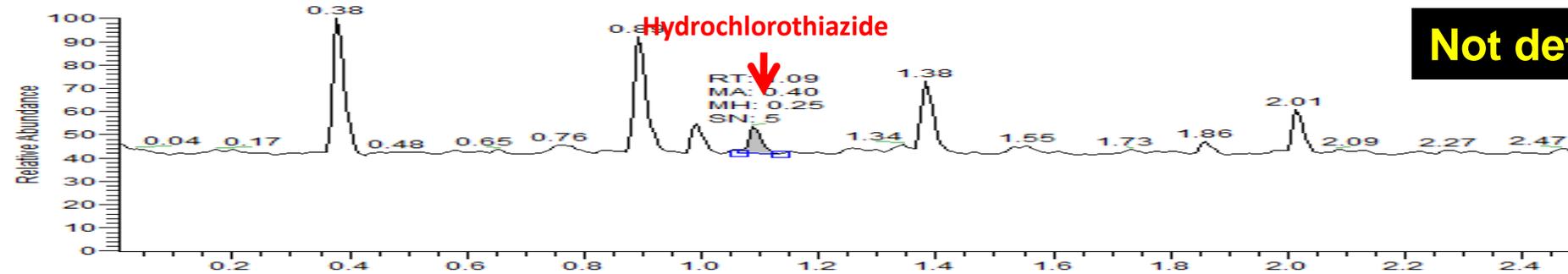
Clinical case report (3)



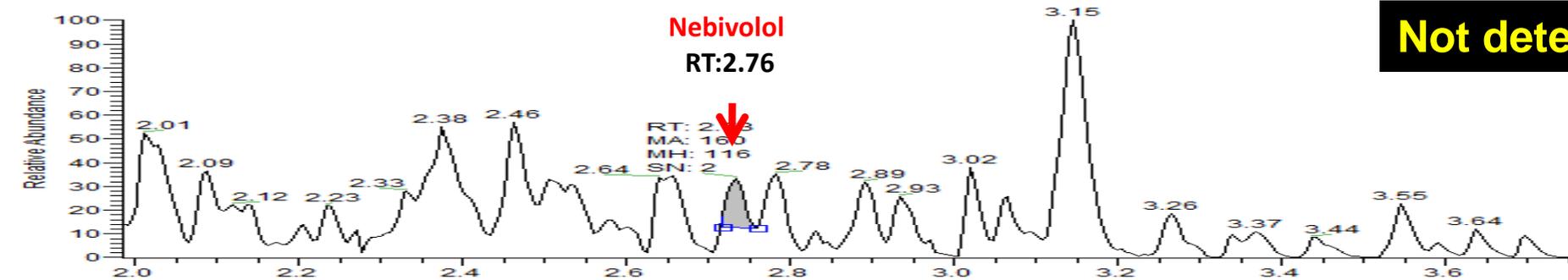
Not detected



Not detected

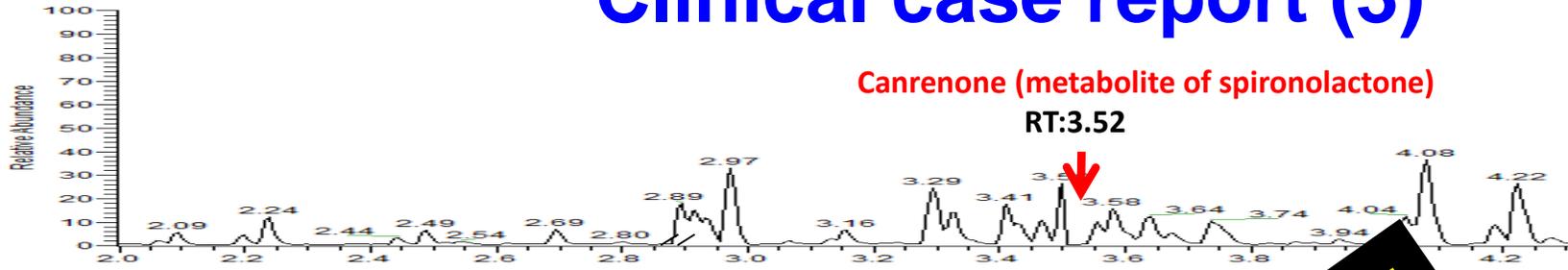


Not detected

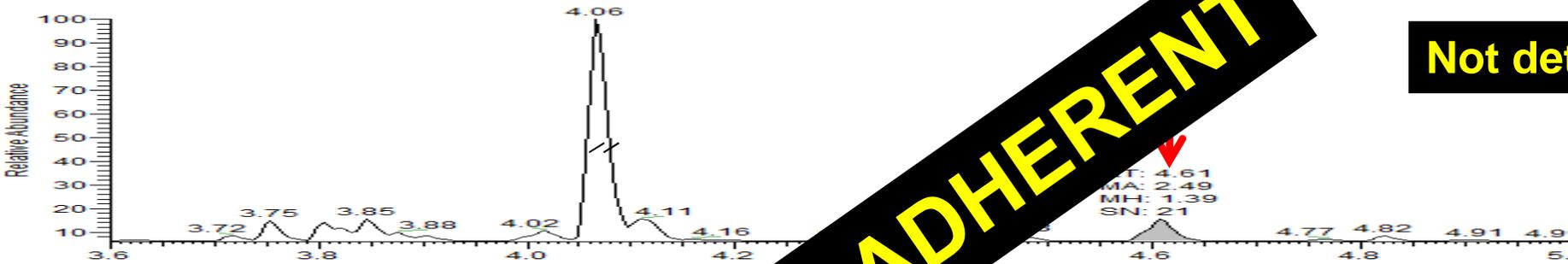


Not detected

Clinical case report (3)



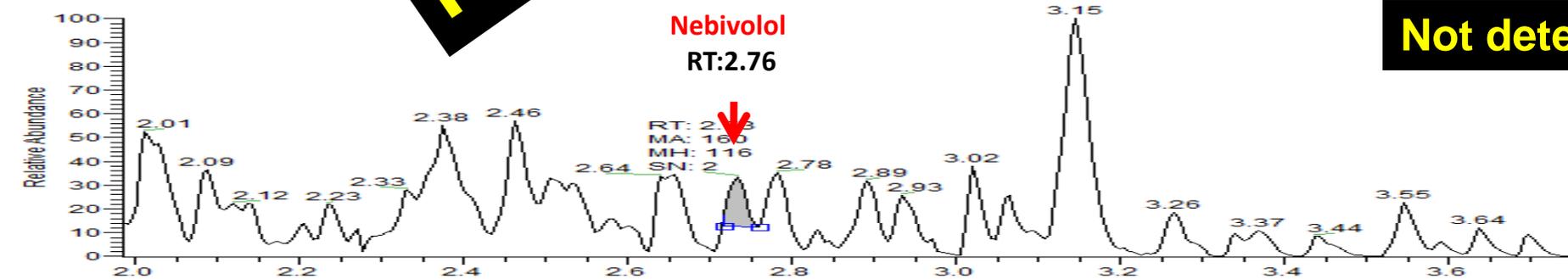
Not detected



Not detected



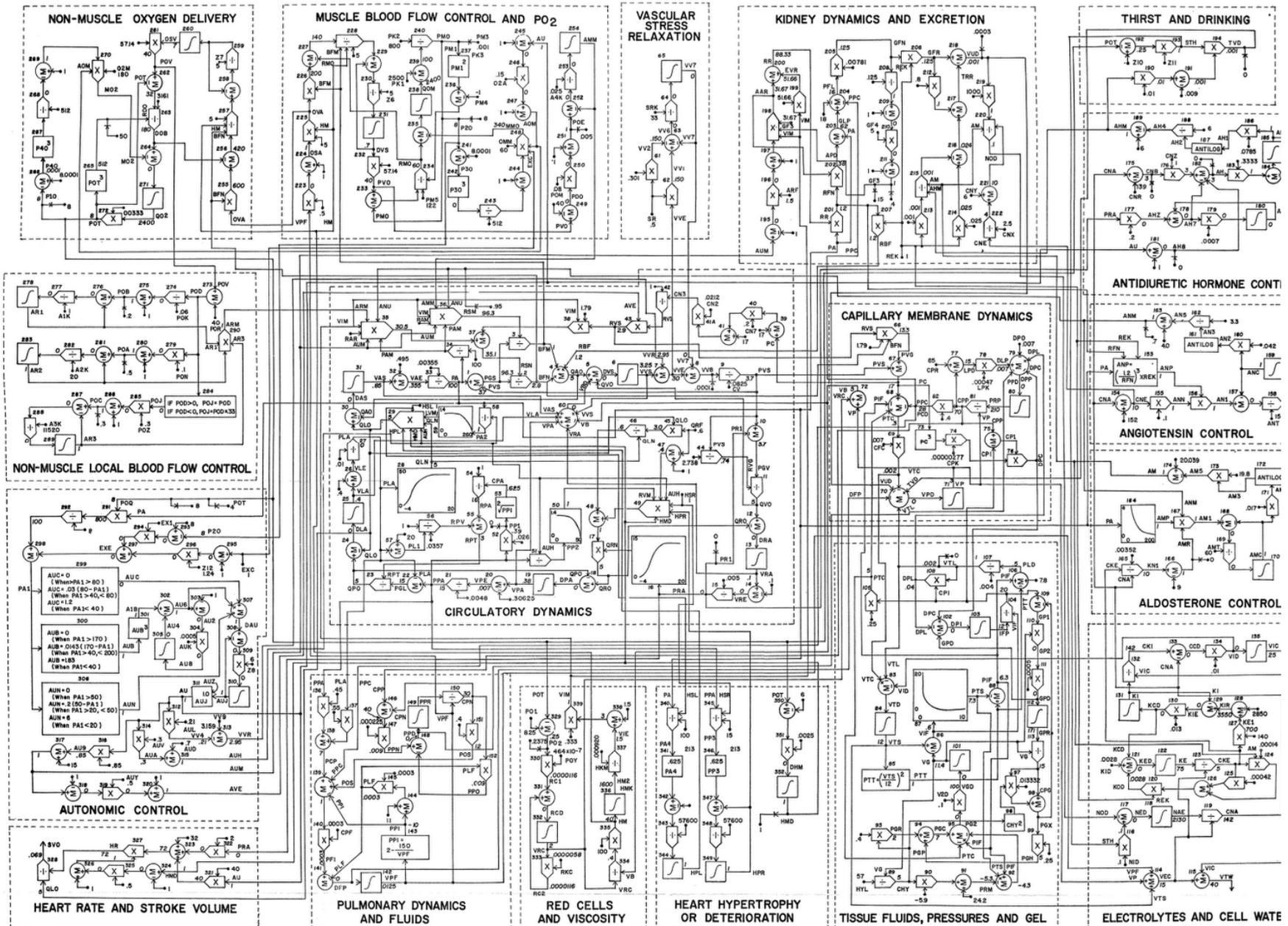
Not detected



Not detected

FULLY NON ADHERENT

Regulation of blood pressure (Björn Folkow)



General rules

- Associations are usually needed for controlling blood pressure
 - NEVER associate two medications with similar mode of action
 - Associations must comprize SYNERGISTIC medications
 - Double or triple blockade of important systems may lead to serious problems
 - Sodium overload must be addressed

Cas clinique n°1 (I)

Un homme de 46 ans, a une hypertension de découverte récente, (180/106) considérée comme essentielle, traitée par Tenormine* 100 mg (aténolol) depuis 6 mois, avec une efficacité certaine sur sa symptomatologie (palpitations).

Questions:

1. A quelle classe pharmacologique appartient l'aténolol?

Cas clinique n°1

Un homme de 46 ans, a une hypertension de découverte récente, (180/106) considérée comme essentielle, traitée par Tenormine* 100 mg (aténolol) depuis 6 mois, avec une efficacité certaine sur sa symptomatologie (palpitations).

Questions:

1. A quelle classe pharmacologique appartient l'aténolol?

Beta-bloquants. Il s'agit d'un β_1 - sélectif , sans effet bloquant β_2 , non VD

Bêta-bloquants

Propriétés pharmacodynamiques

1. Pouvoir bloquant bêta-adrénergique:

- seule propriété commune à tous BB
- puissance et efficacité dépendent de l'hypertonie sympathique

Effets cardiaques (beta-1 bloquants)

- inotrope, chronotrope, bathmotrope, dromotrope négatifs
- ↘ travail VG, ↘ PA, ↘ MVO₂

Effets vasodilatateurs : seulement avec les beta-2 stimulants ou donneurs de NO

Autres effets: bronchoconstriction (beta-2 bloquants)

2. La sélectivité bêta-1 est dose-dépendante

- Atenolol (Ténormine*) β -1 sélectif sans effet β -2 bloquant
- Propranolol (Avlocardyl*) non sélectif : β 1 et β 2 bloquant

Beta-bloquants :

Bases pharmacologiques des indications

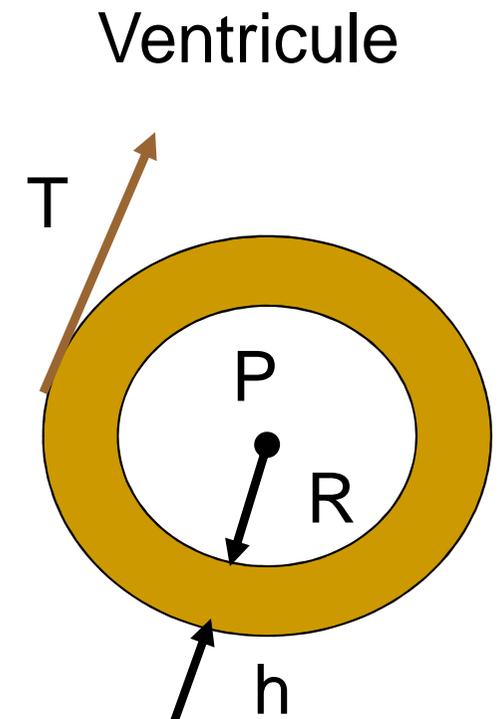
Angor :

déséquilibre entre « besoins en O_2 » et « apports en O_2 »

Effets des bêta-bloquants :

1. Pas de modification des apports en O_2
2. \blacktriangledown Besoins par \blacktriangledown MVO_2
surtout : \blacktriangledown fréquence cardiaque
à un moindre degré par :
 - \blacktriangledown contractilité
 - \blacktriangledown tension pariétale ($\blacktriangledown T = \blacktriangledown P \times R / h$)

*P = (post-charge, PTSVG), R= f (pré-charge, VTDVG)



Cas clinique n°1

Un homme de 46 ans, a une hypertension de découverte récente, (180/106) considérée comme essentielle, traitée par Tenormine* 100 mg (aténolol) depuis 6 mois, avec une efficacité certaine sur sa symptomatologie (palpitations).

Questions:

1. A quelle classe pharmacologique appartient l'aténolol?

Beta-bloquants. Il s'agit d'un β_1 - sélectif , sans effet bloquant β_2 , non VD

2. Par quel mécanisme baisse-t-il la PA?

Cas clinique n°1

Un homme de 46 ans, a une hypertension de découverte récente, (180/106) considérée comme essentielle, traitée par Tenormine* 100 mg (aténolol) depuis 6 mois, avec une efficacité certaine sur sa symptomatologie (palpitations).

Questions:

1. A quelle classe pharmacologique appartient l'aténolol?

Beta-bloquants. Il s'agit d'un β_1 - sélectif , sans effet bloquant β_2 , non VD

2. Par quel mécanisme baisse-t-il la PA?

$$\Downarrow PA = \Downarrow \Downarrow DC \times \Uparrow RPT$$

Essentiellement par la baisse du débit cardiaque, elle-même essentiellement liée à la bradycardie ($DC = VES \times FC$)

L'augmentation des RPT est un mécanisme baroréflexe d'activation alpha-adrénergique induisant une vasoconstriction. Explications diapos suivantes

Beta-bloquants

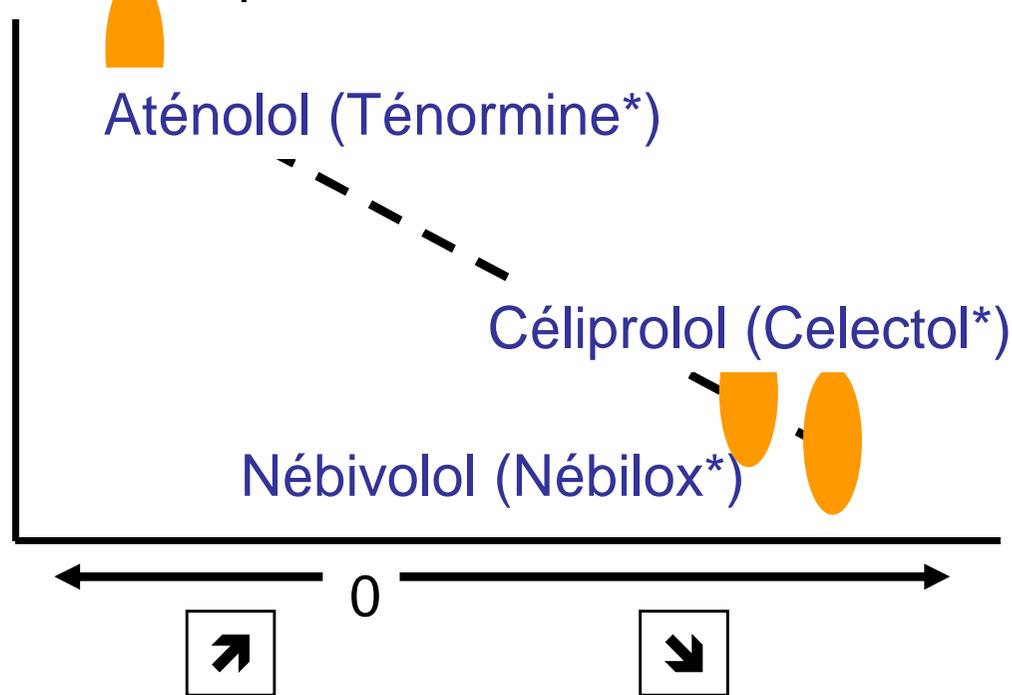
Bases pharmacologiques des indications

Hypertension artérielle:

$$\text{PAM} = \text{DC (débit cardiaque)} \times \text{RPT}$$

(résistances périphériques totales)

↘ Débit cardiaque



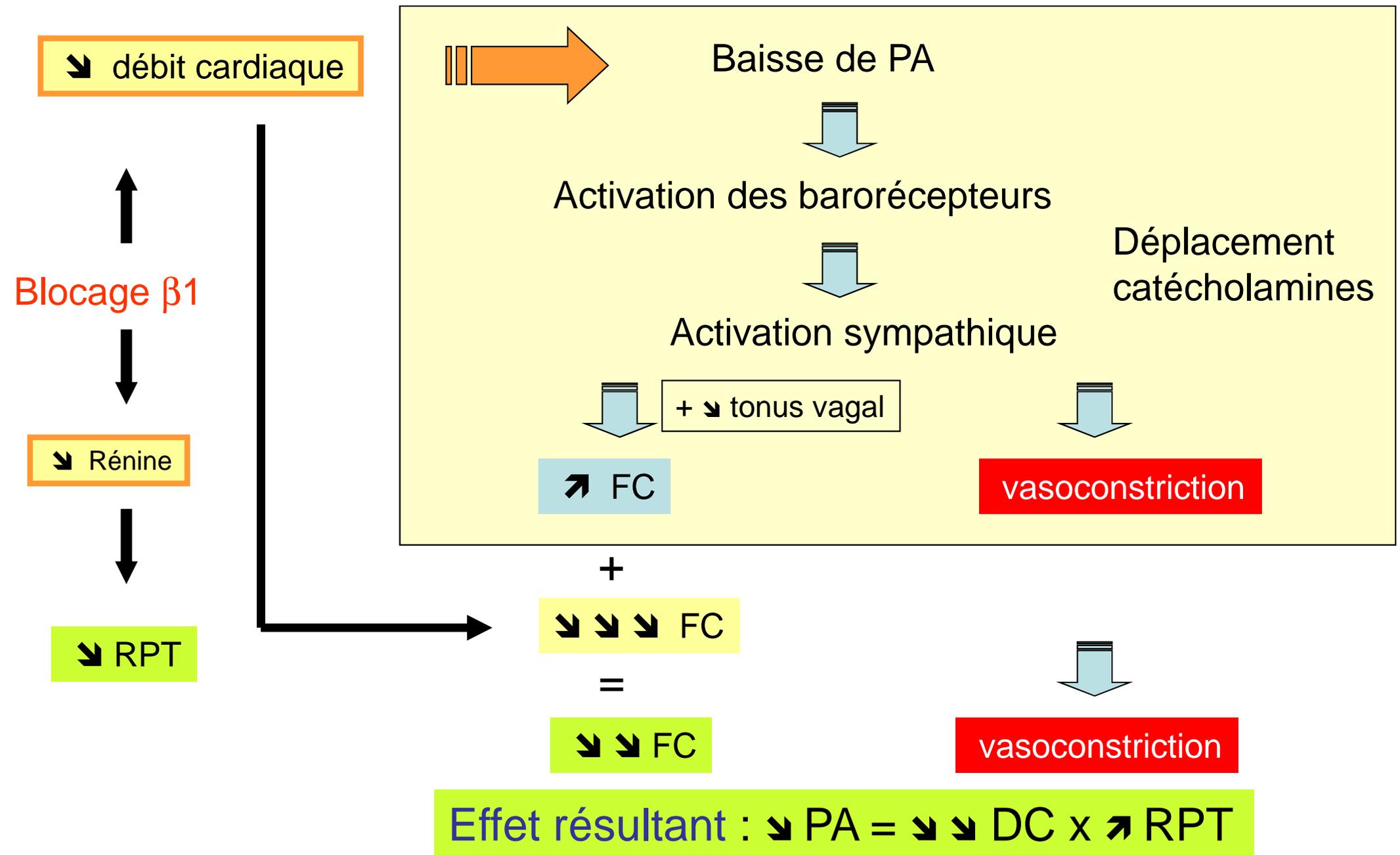
BB non VD

BB VD

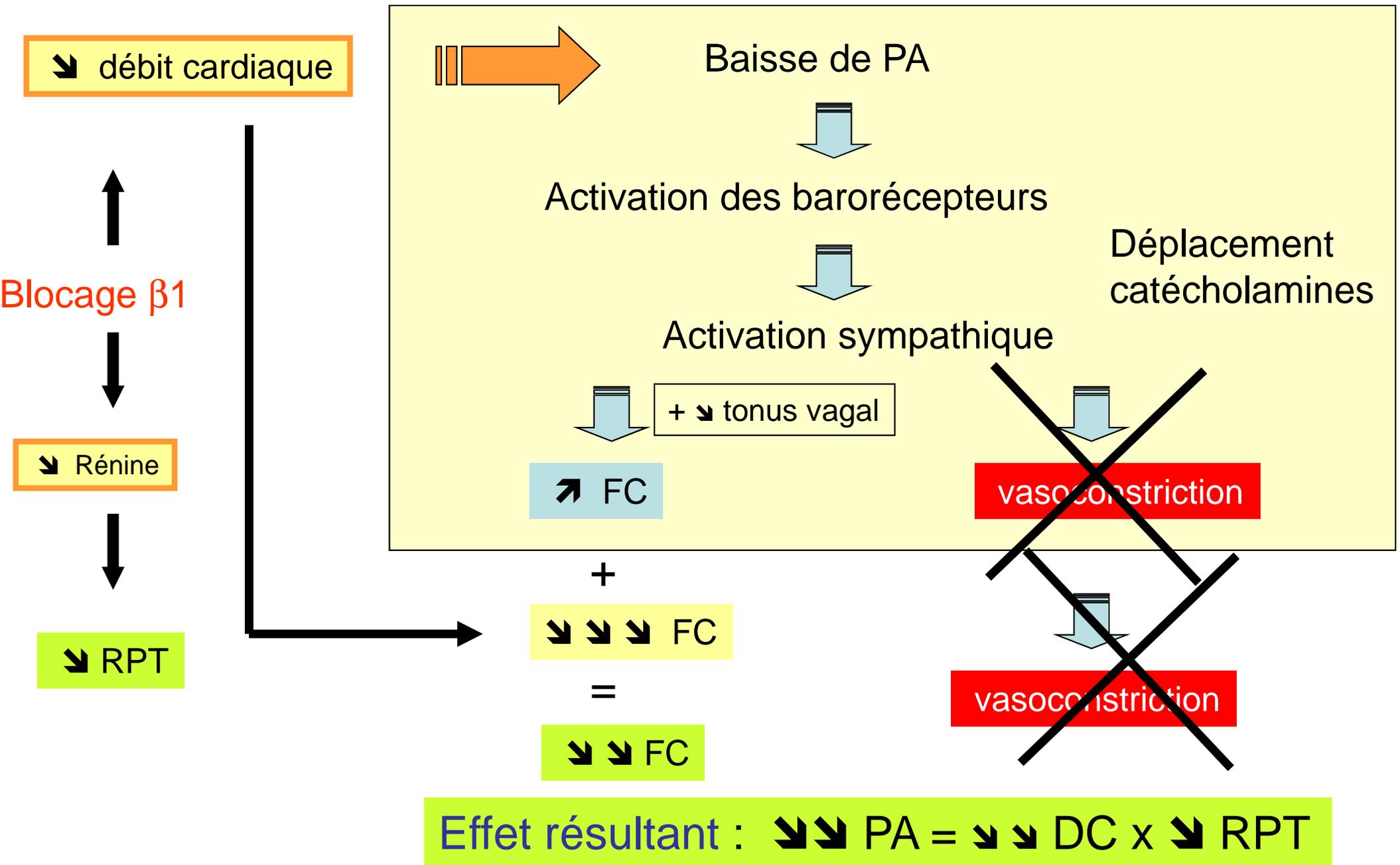
même ↘ PA

Modifications des RPT

Beta-bloquants **NON** vasodilatateurs



Beta-bloquants vasodilatateurs



Cas clinique n°1

Un homme de 46 ans, a une hypertension de découverte récente, (180/106) considérée comme essentielle, traitée par Tenormine* 100 mg (aténolol) depuis 6 mois, avec une efficacité certaine sur sa symptomatologie (palpitations).

Questions:

1. A quelle classe pharmacologique appartient l'aténolol?

Beta-bloquants. Il s'agit d'un β_1 - sélectif , sans effet bloquant β_2 , non VD

2. Par quel mécanisme baisse-t-il la PA?

$$\Downarrow PA = \Downarrow \Downarrow DC \times \Uparrow RPT$$

Essentiellement par la baisse du débit cardiaque, elle-même essentiellement liée à la bradycardie (DC= VES x FC)

3. Par quel mécanisme réduit-il les palpitations?

Cas clinique n°1

Un homme de 46 ans, a une hypertension de découverte récente, (180/106) considérée comme essentielle, traitée par Tenormine* 100 mg (aténolol) depuis 6 mois, avec une efficacité certaine sur sa symptomatologie (palpitations).

Questions:

1. A quelle classe pharmacologique appartient l'aténolol?

Beta-bloquants. Il s'agit d'un β_1 - sélectif , sans effet bloquant β_2 , non VD

2. Par quel mécanisme baisse-t-il la PA?

$$\Downarrow PA = \Downarrow \Downarrow DC \times \nearrow RPT$$

Essentiellement par la baisse du débit cardiaque, elle-même essentiellement liée à la bradycardie ($DC = VES \times FC$)

3. Par quel mécanisme réduit-il les palpitations?

Blocage des R beta-1 adrénergiques du nœud sinusal, donc ralentissement des tachycardies sinusales

Cas clinique n°1 (II)

Un homme de 46 ans, a une hypertension de découverte récente, (180/106) considérée comme essentielle, traitée par Tenormine* 100 mg (aténolol) depuis 6 mois, avec une efficacité certaine sur sa symptomatologie (palpitations, céphalées, sueurs).

→ Mais ses chiffres restent élevés à plusieurs reprises : 148/94 lors de votre consultation.

Vous décidez d'ajouter un antagoniste calcique et vous choisissez l'amlodipine (Amlor* 5 mg).

Vous le revoyez un mois plus tard : 126/74. Il se plaint d'œdèmes des membres inférieurs.

Cas clinique n°1

Réponses:

4. A quelle classe pharmacologique appartient l'amlodipine?

Antagonistes calciques, sous-classe des dihydropyridines (DHP)

Les 3 groupes d'antagonistes calciques

Groupe	DCI	nom commercial
phénylalkylamines	<u>vérapamil</u>	Isoptine
benzothiazépines	<u>diltiazem</u>	Tildiem
<u>Dihydropyridines</u> (DHP)	<u>nifédipine</u> amlodipine	Adalate Chronoadalate Amlor

DCI= dénomination commune internationale

Cas clinique n°1

Réponses:

4. A quelle classe pharmacologique appartient l'amlodipine?

Antagonistes calciques, sous-classe des dihydropyridines (DHP)

5. Par quel mécanisme baisse-t-elle la PA?

Effet vasodilatateur, par relaxation des CMLV, secondaire au blocage de l'entrée de Ca^{2+} au travers des canaux de type L

AC = antihypertenseurs

2.1. Résistances périphériques

Vasodilatation artériolaire

↘ RPT et ↘ PAS, PAD, PAM

+

2.2. Relaxation des gros troncs artériels

↗ compliance artérielle (↘ ou rigidité artérielle)

↘ pression pulsée (PAS-PAD = PP)

2.3. Effet salidiurétique modéré (direct et indirect)

↘ Volémie

↗ SRAA

Cas clinique n°1

Réponses:

4. A quelle classe pharmacologique appartient l'amlodipine?

Antagonistes calciques, sous-classe des dihydropyridines (DHP)

5. Par quel mécanisme baisse-t-elle la PA?

Effet vasodilatateur, par relaxation des CMLV, secondaire au blocage de l'entrée de Ca^{2+} au travers des canaux de type L

6. Quels mécanismes expliquent la synergie d'action avec l'aténolol?

↘ ↘ PAM = ↘ DC (aténolol) x ↘ RPT (amlodipine)

ET...

blocage, par l'amlodipine, de la VC réflexe induite par l'aténolol

ET...

blocage, par l'aténolol, de la tachycardie réflexe induite par l'amlodipine

Cas clinique n°1

Réponses:

4. A quelle classe pharmacologique appartient l'amlodipine?

Antagonistes calciques, sous-classe des dihydropyridines (DHP)

5. Par quel mécanisme baisse-t-elle la PA?

Effet vasodilatateur, par relaxation des CMLV, secondaire au blocage de l'entrée de Ca^{2+} au travers des canaux de type L

6. Quels mécanismes expliquent la synergie d'action avec l'aténolol?

↘ ↘ PAM = ↘ DC (aténolol) x ↘ RPT (amlodipine)

7. Quels mécanismes expliquent les OMI?

Oedemes des membres inférieurs

VD artériole afférente pré-capillaire

+

VC veinule post-capillaire (activ. réflexe et tonus sympathique)

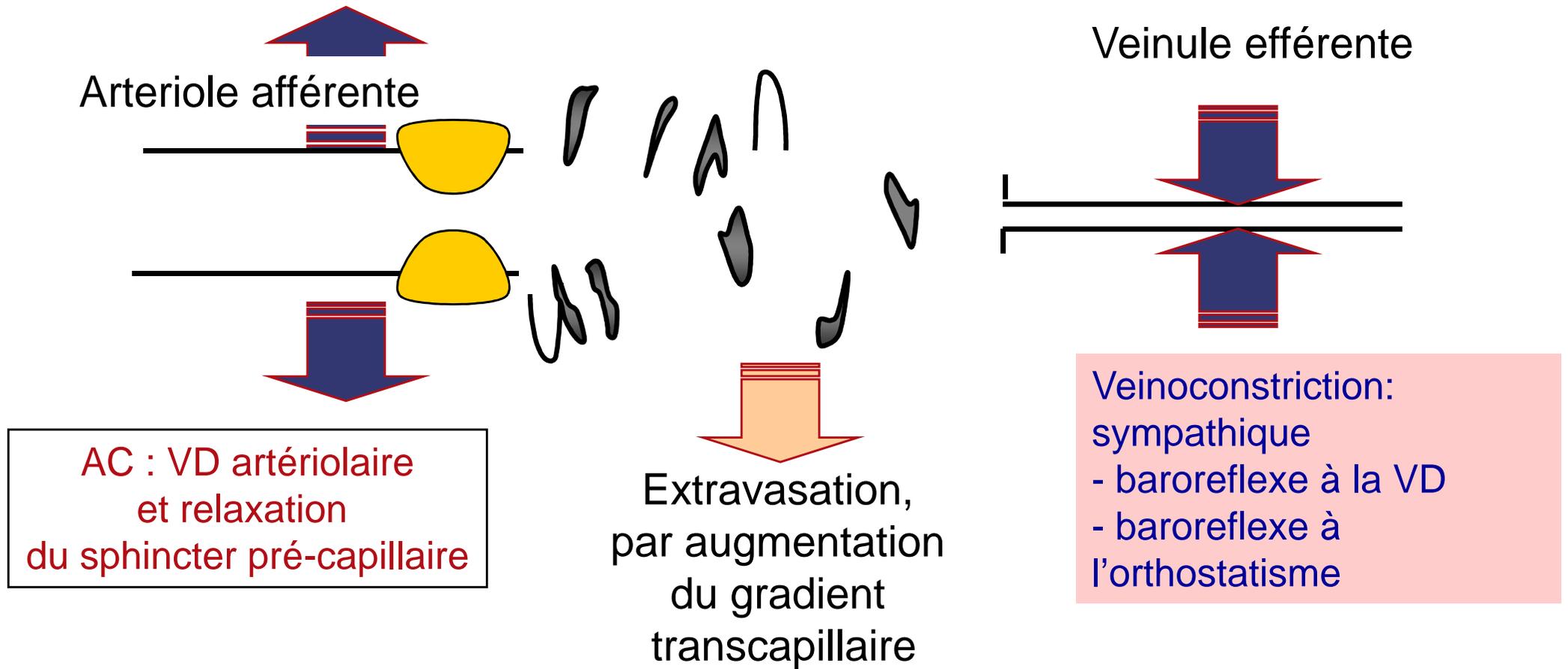
=

↗ pression intra-capillaire

↗ extravasation vers le tissu interstitiel

mais il n'y a pas de rétention hydro-sodée (au contraire)

Mécanismes des OMI sous antagonistes calciques



Cas clinique n°1 (III)

Un homme de 46 ans, a une hypertension de découverte récente, (180/106) considérée comme essentielle, traitée par Tenormine* 100 mg (aténolol) depuis 6 mois, avec une efficacité certaine sur sa symptomatologie (palpitations, céphalées, sueurs).

Mais ses chiffres restent élevés à plusieurs reprises : 148/94 lors de votre consultation.

Vous décidez d'ajouter un antagoniste calcique et vous choisissez l'amlodipine (Amlor* 5 mg).

Vous le revoyez un mois plus tard : 126/74. Il se plaint d'œdèmes des membres inférieurs.

→ Vous décidez alors de remplacer l'amlodipine par le vérapamil (Isoptine LP 240 mg).

Vous le revoyez un mois plus tard : 128/72. Il vous décrit des malaises brefs, avec sensations vertigineuses et asthénie.

Questions:

8. A quelle sous-classe pharmacologique appartient le vérapamil?

Cas clinique n°1

Réponses:

8. A quelle classe pharmacologique appartient le vérapamil?

Antagonistes calciques, sous-classe différente de celle des dihydropyridines

9. Par quel mécanisme baisse-t-il la PA?

Idem amlodipine; effet vasodilatateur, par relaxation des CMLV, secondaire au blocage de l'entrée de Ca^{2+} au travers des canaux de type L

10. Quels mécanismes expliquent la synergie d'action avec l'aténolol?

↘ ↘ PAM = ↘ DC (aténolol) x ↘ RPT (vérapamil)

Cas clinique n°1

Réponses:

8. A quelle classe pharmacologique appartient le vérapamil?

Antagonistes calciques, sous-classe différente de celle des dihydropyridines

9. Par quel mécanisme baisse-t-il la PA?

Idem amlodipine; effet vasodilatateur, par relaxation des CMLV, secondaire au blocage de l'entrée de Ca^{2+} au travers des canaux de type L

10. Quels mécanismes expliquent la synergie d'action avec l'aténolol?

↘ ↘ PAM = ↘ DC (aténolol) x ↘ RPT (vérapamil)

11. Quels mécanismes expliquent les malaises?

Cas clinique n°1

Réponses:

8. A quelle classe pharmacologique appartient le vérapamil?

Antagonistes calciques, sous-classe différente de celle des dihydropyridines

9. Par quel mécanisme baisse-t-il la PA?

Idem amlodipine; effet vasodilatateur, par relaxation des CMLV, secondaire au blocage de l'entrée de Ca^{2+} au travers des canaux de type L

10. Quels mécanismes expliquent la synergie d'action avec l'aténolol?

↘ ↘ PAM = ↘ DC (aténolol) x ↘ RPT (vérapamil)

11. Quels mécanismes expliquent les malaises?

Blocage du nœud sinusal ou du nœud auriculo-ventriculaire par synergie entre le bêtabloquant et le vérapamil, responsable d'une bradycardie excessive ou d'un BAV de haut degré (BAV II ou III)

Effets des antagonistes sur la fréquence cardiaque

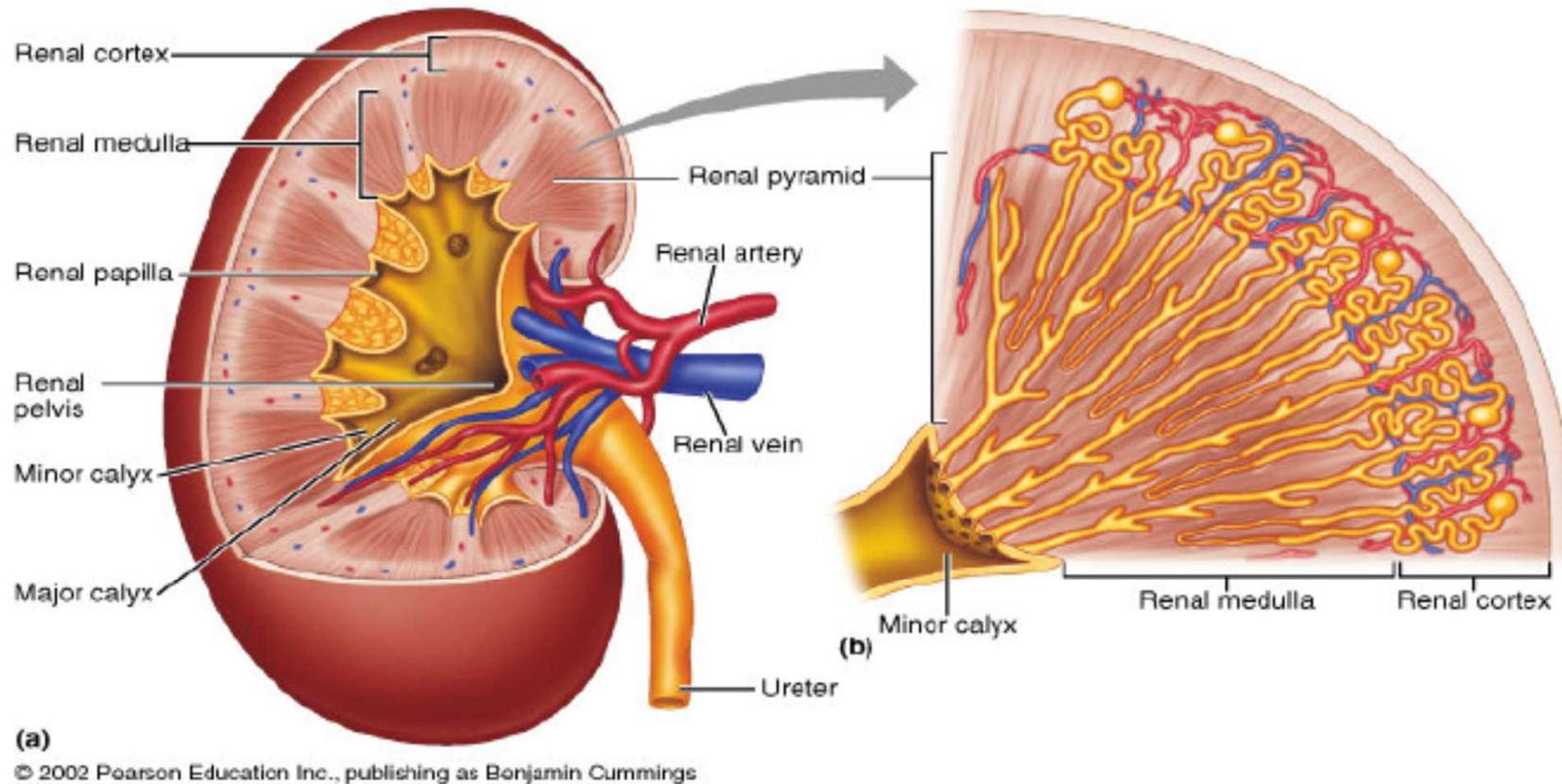
balance entre l'activation du baro-réflexe (BR) et l'effet chronotrope négatif direct (C-)

DHP : ↗ ou # FC car l'activation BR prédomine ou annule l'effet direct

Vérapamil, Diltiazem : ↘ FC car l'effet direct prédomine,
en raison de la moindre sélectivité vasculaire

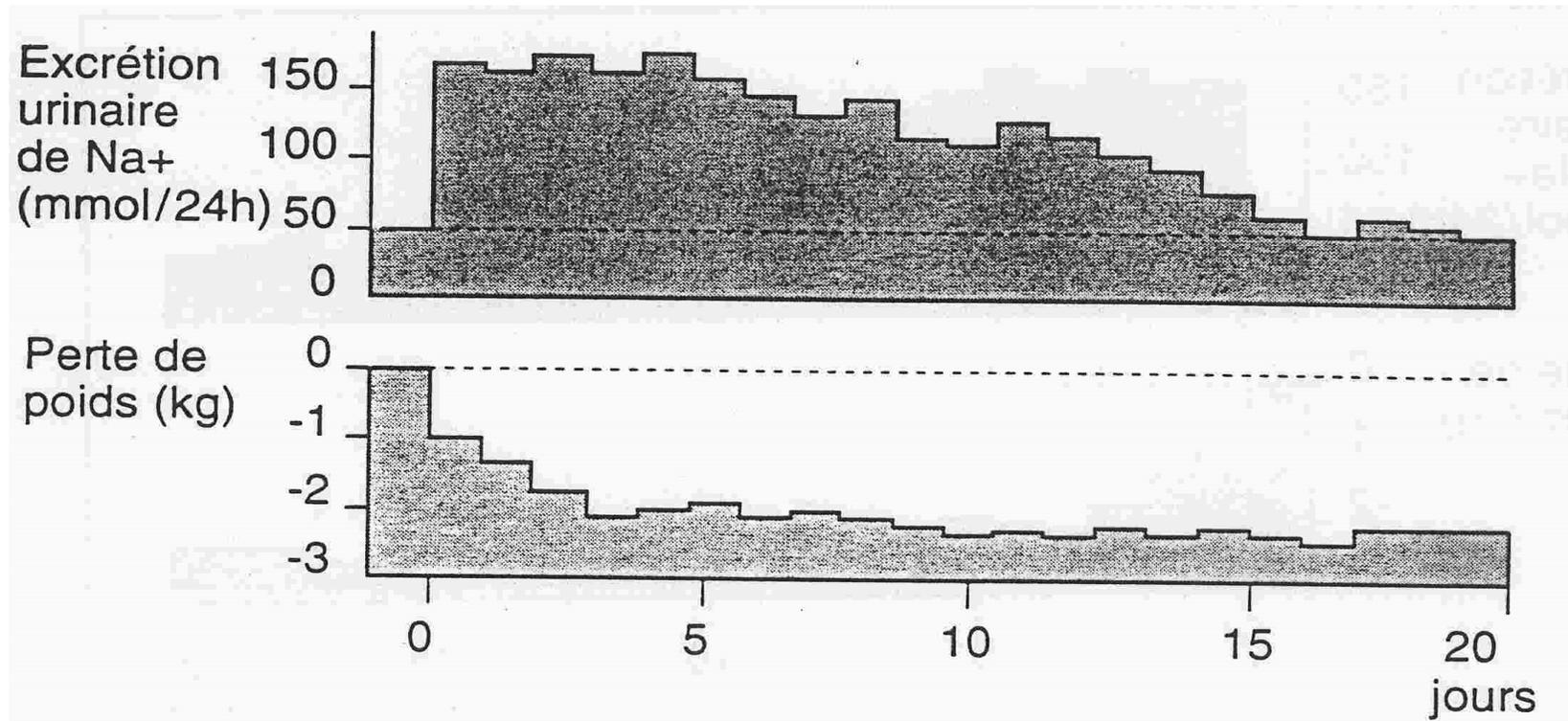
**vérapamil et diltiazem sont bradycardisants
et leur association aux bêtabloquants est déconseillée.**

Les diurétiques sont des médicaments du néphron

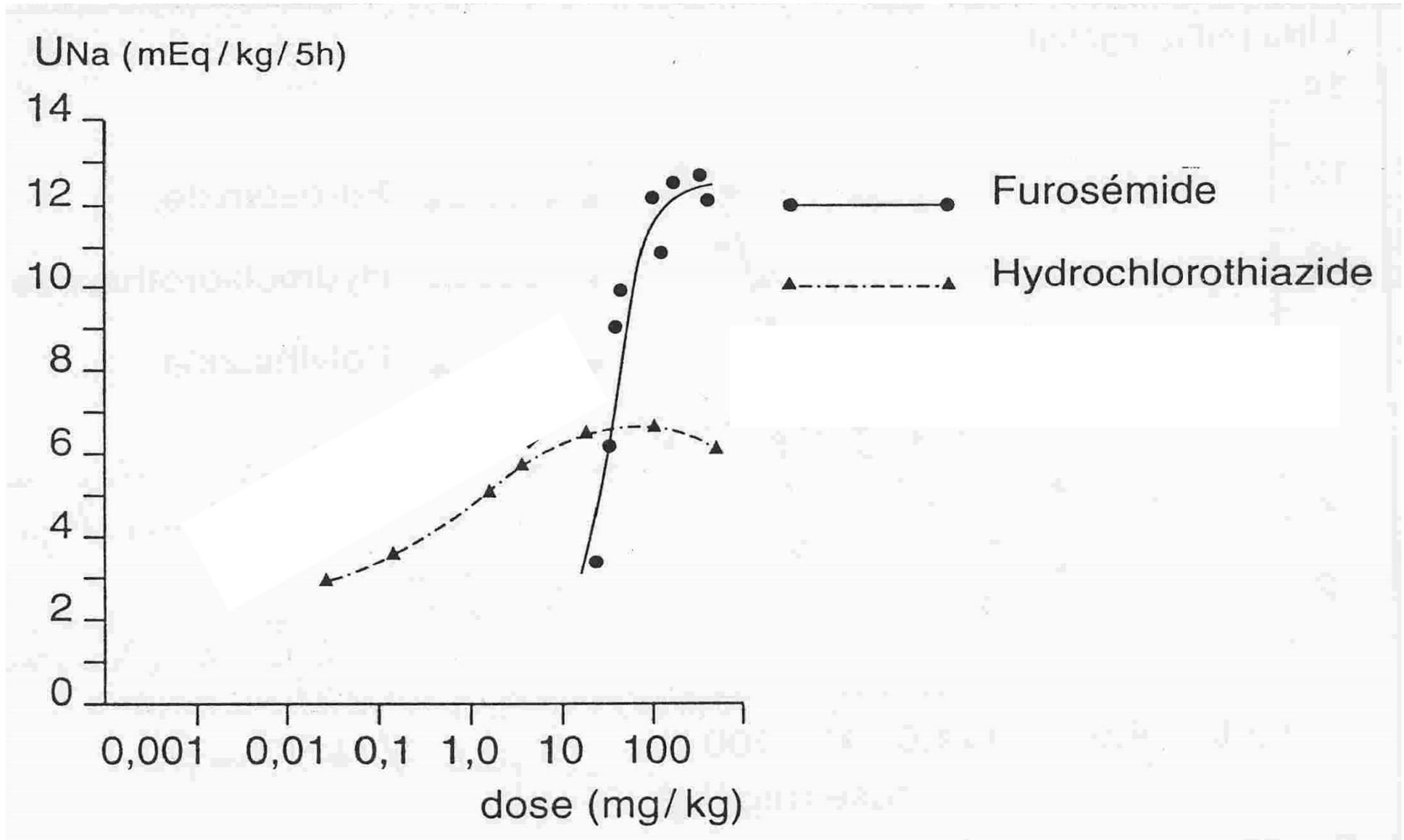


Négativation de la balance hydrosodée

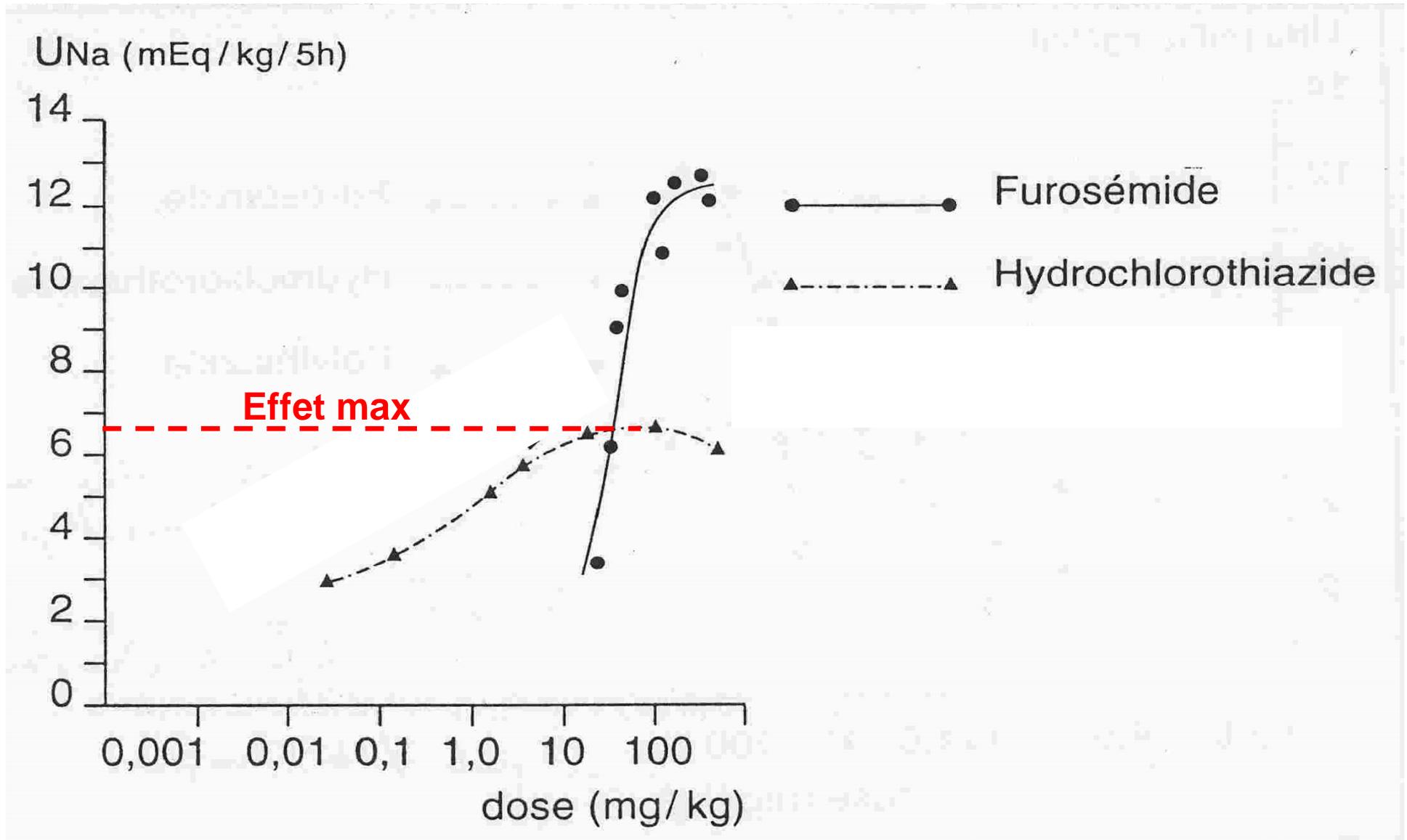
1. Bases pharmacologiques des indications



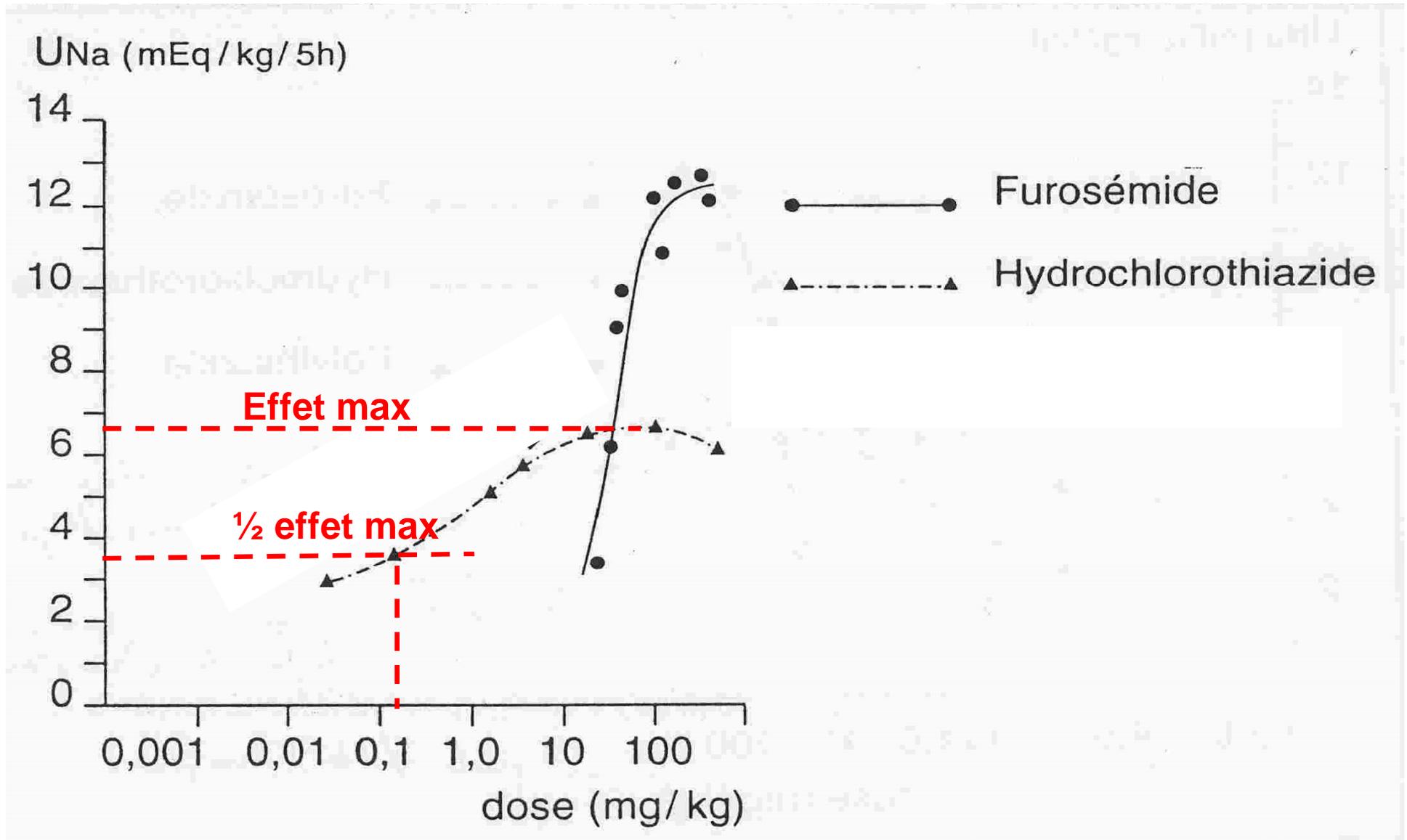
1. Puissances et efficacités comparées de 2 diurétiques: relation dose-natriurèse



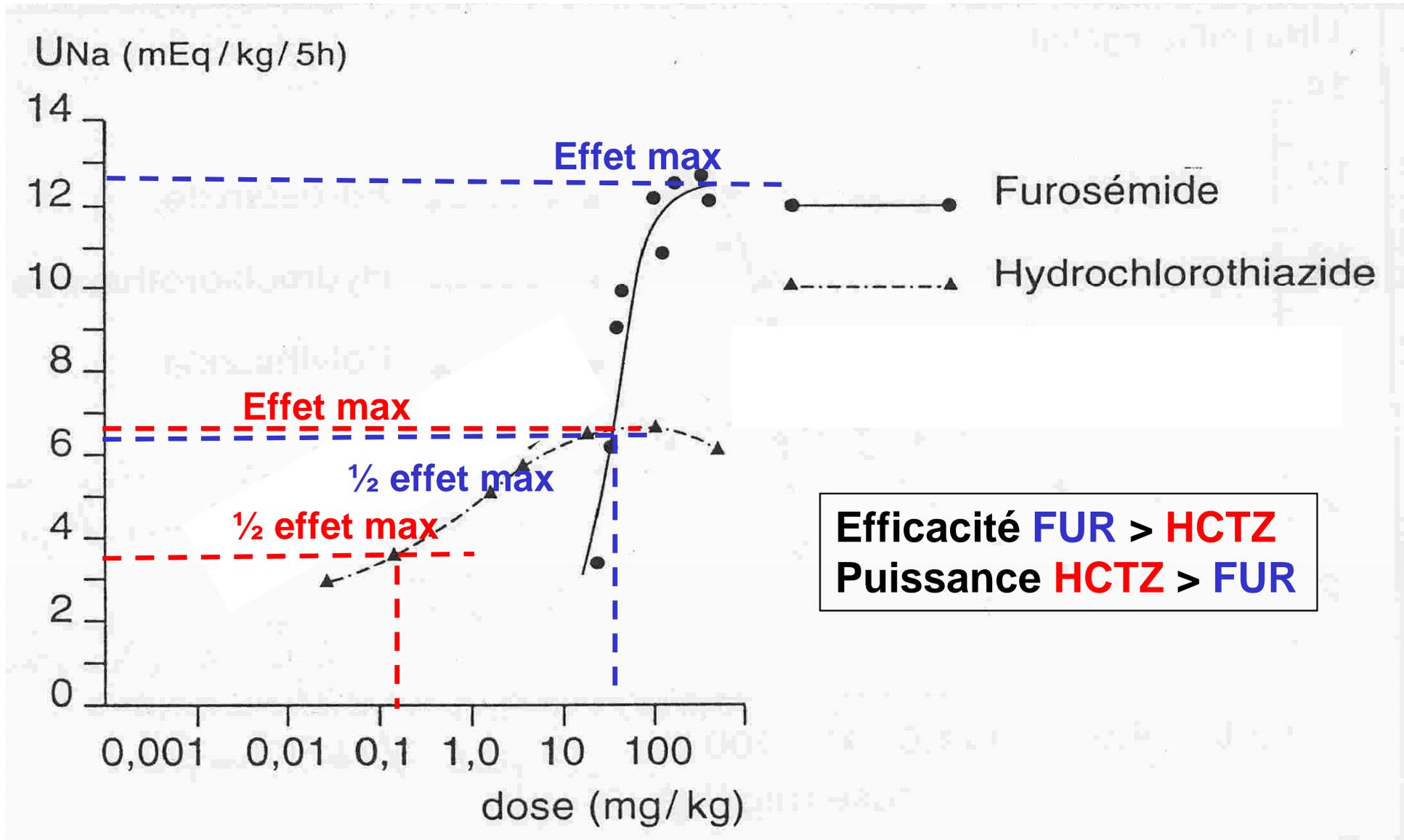
1. Puissances et efficacités comparées de 2 diurétiques: relation dose-natriurèse



1. Puissances et efficacités comparées de 2 diurétiques: relation dose-natriurèse



1. Puissances et efficacités comparées de 2 diurétiques: relation dose-natriurèse



Bases pharmacologiques des indications

1. Effet salidiurétique

- cinétique de l'effet
- relation dose-natriurèse
- Activation du SRAA: hyperaldostéronisme secondaire

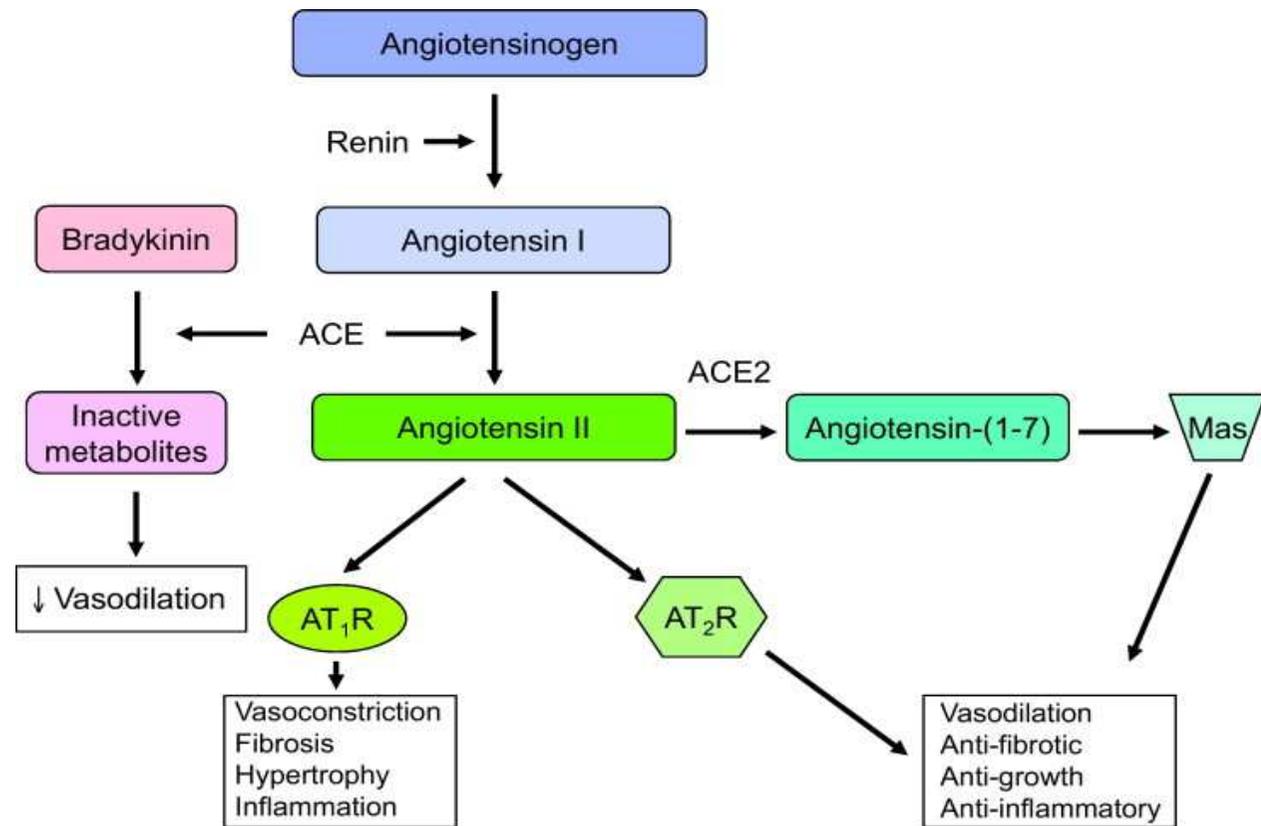
2. Effet vasculaire des DIU de l'anse

- veinodilatation (PG VD d'origine rénales ?)
- ↗ flux sanguin rénal (PG VD d'origine rénales ?)

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine 2

• Mécanisme

- ↓ synthèse d'angiotensine II et d'aldostérone.
- Vasodilatation → ↑ contractilité myocardique par ↓ de la post-charge
- ↓ aldostérone et de vasopressine renforce cet effet
- ↓ fibrose myocardique.
- Inhibition de la kininase II → ↑ de la bradykinine → vasodilatatrice.



Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document

Giuseppe Mancia^a, Stéphane Laurent^b, Enrico Agabiti-Rosei^c, Ettore Ambrosioni^d, Michel Burnier^e, Mark J. Caulfield^f, Renata Cifkova^g, Denis Clément^h, Antonio Cocaⁱ, Anna Dominiczak^j, Serap Erdine^k, Robert Fagard^l, Csaba Farsang^m, Guido Grassiⁿ, Hermann Haller^o, Antony Heagerty^p, Sverre E. Kjeldsen^q, Wolfgang Kiowski^r, Jean Michel Mallion^s, Athanasios Manolis^t, Krzysztof Narkiewicz^u, Peter Nilsson^v, Michael H. Olsen^w, Karl Heinz Rahn^x, Josep Redon^y, José Rodicio^z, Luis Ruilope^{a1}, Roland E. Schmieder^{a2}, Harry A.J. Struijker-Boudier^{a3}, Pieter A. van Zwieten^{a4}, Margus Viigimaa^{a5} and Alberto Zanchetti^{a6}

Mancia G et al. J Hypertens 2009;27:2121-2158

Journal of Hypertension 2009, 27:2121–2158

Keywords: antihypertensive treatment, cardiovascular risk, guidelines, hypertension, organ damage

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; BP, blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; ET, endothelin; IMT, carotid intima-media thickness; JNC, Joint National Committee; LVH, left ventricular hypertrophy; LVM, left ventricular mass; PDE-5, phosphodiesterase-5; PPAR- γ , peroxisome proliferators-activated receptor- γ ; PWV, pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure; WHO, World Health Organization

Correspondence to Professor Giuseppe Mancia, Clinica Medica, University of Milan-Bicocca, San Gerardo Hospital, Via Pergolesi 33, 20052 Monza, Milan, Italy
Tel: +39 039 2333357; fax: +39 039 322274; e-mail: giuseppe.mancia@unimib.it

Professor Stéphane Laurent, Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, Paris Descartes University, 20 rue Leblanc 75015 Paris, France
Tel: +33 1 56 09 39 91; fax: +33 1 56 09 39 92;
e-mail: stephane.laurent@egp.ap-hop.-paris.fr

Received 16 September 2009 Accepted 16 September 2009

Monotherapy versus combination strategies

In patients with

- Mild BP elevation
- Low/moderate CV risk

Single agent at low dose

If goal BP not achieved

Previous agent at full dose

Switch to different agent at low dose

If goal BP not achieved

Two-to three-drug combination at full dose

Full dose monotherapy

Monotherapy versus combination strategies

Mild BP elevation
Low/moderate CV risk

Choose between

Marked BP elevation
High/very CV high risk

Single agent at low dose

Two-drug combination at low dose

If goal BP not achieved

Previous agent
at full dose

Switch to different
agent at low dose

Previous
combination
at full dose

Add a 3rd drug at
low dose

Two-to three-drug
combination at full dose

Full dose
monotherapy

Monotherapy versus combination strategies

Mild BP elevation
Low/moderate CV risk

Choose between

Marked BP elevation
High/very CV high risk

Single agent at low dose

Two-drug combination at low dose

If goal BP not achieved

Previous agent
at full dose

Switch to different
agent at low dose

Previous
combination
at full dose

Add a 3rd drug at
low dose

Two-to three-drug
combination at full dose

Full dose
monotherapy

Monotherapy versus combination strategies

Mild BP elevation
Low/moderate CV risk

Choose between

Marked BP elevation
High/very CV high risk

Single agent at low dose

Two-drug combination at low dose

If goal BP not achieved

Previous agent at full dose

Switch to different agent at low dose

Previous combination at full dose

Add a 3rd drug at low dose

If goal BP not achieved

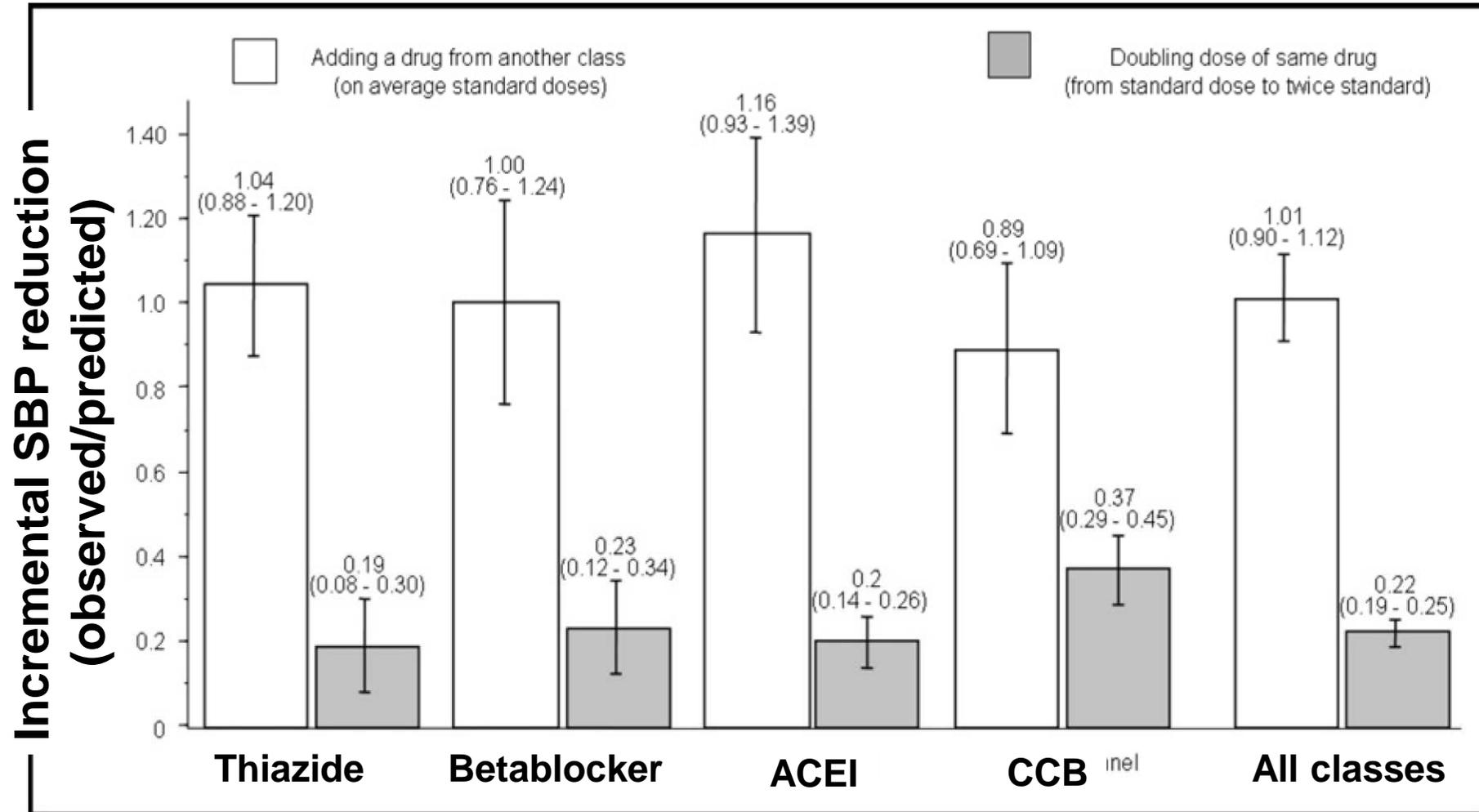
Two-to three-drug combination at full dose

Full dose monotherapy

Two-three drug combination at full doses



Combining 2 drugs is 5 times more effective for SBP lowering than doubling the dose of 1 drug. A meta-analysis of 42 trials in 10,969 hypertensives

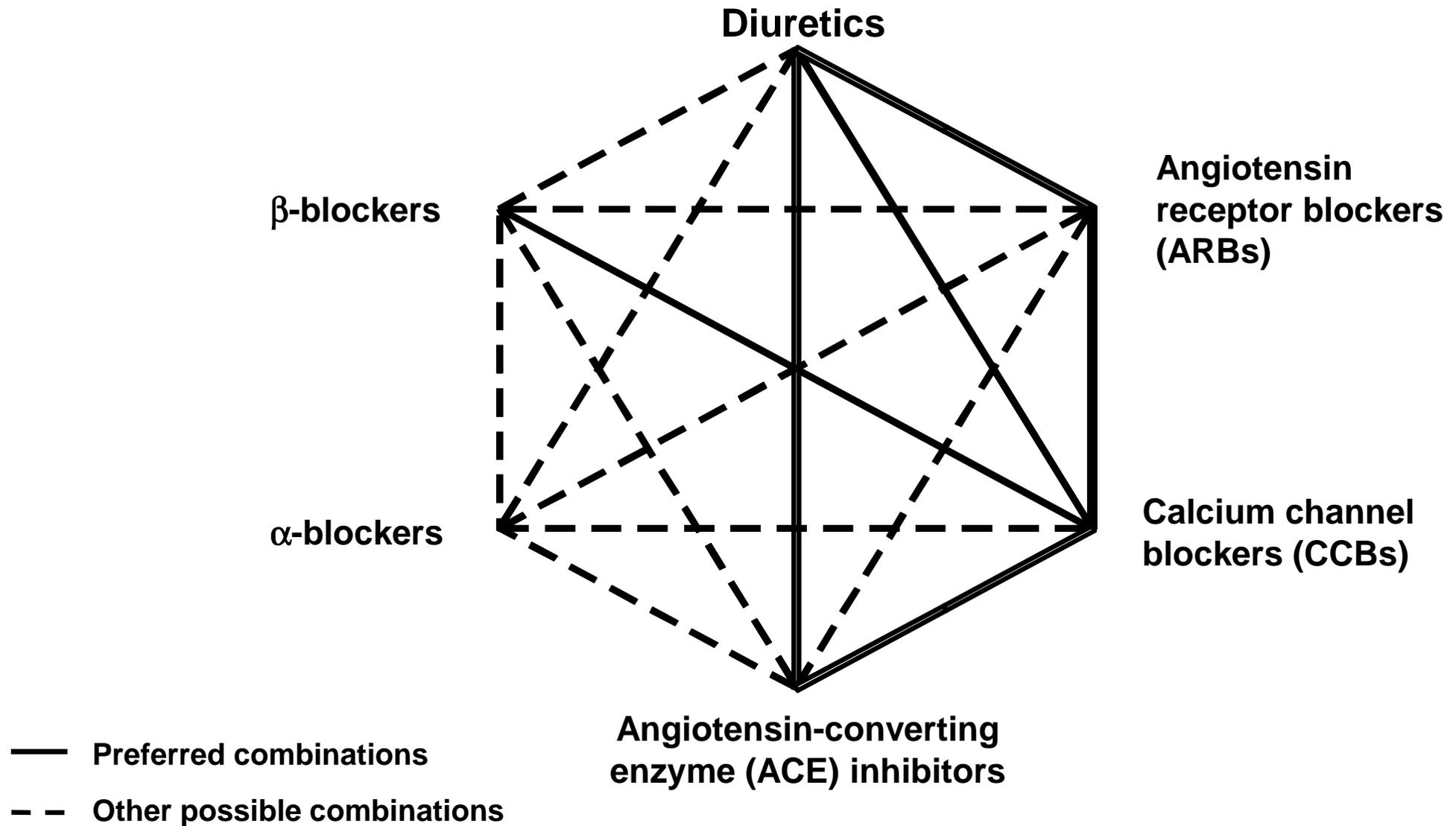


Box 6. Combination therapy

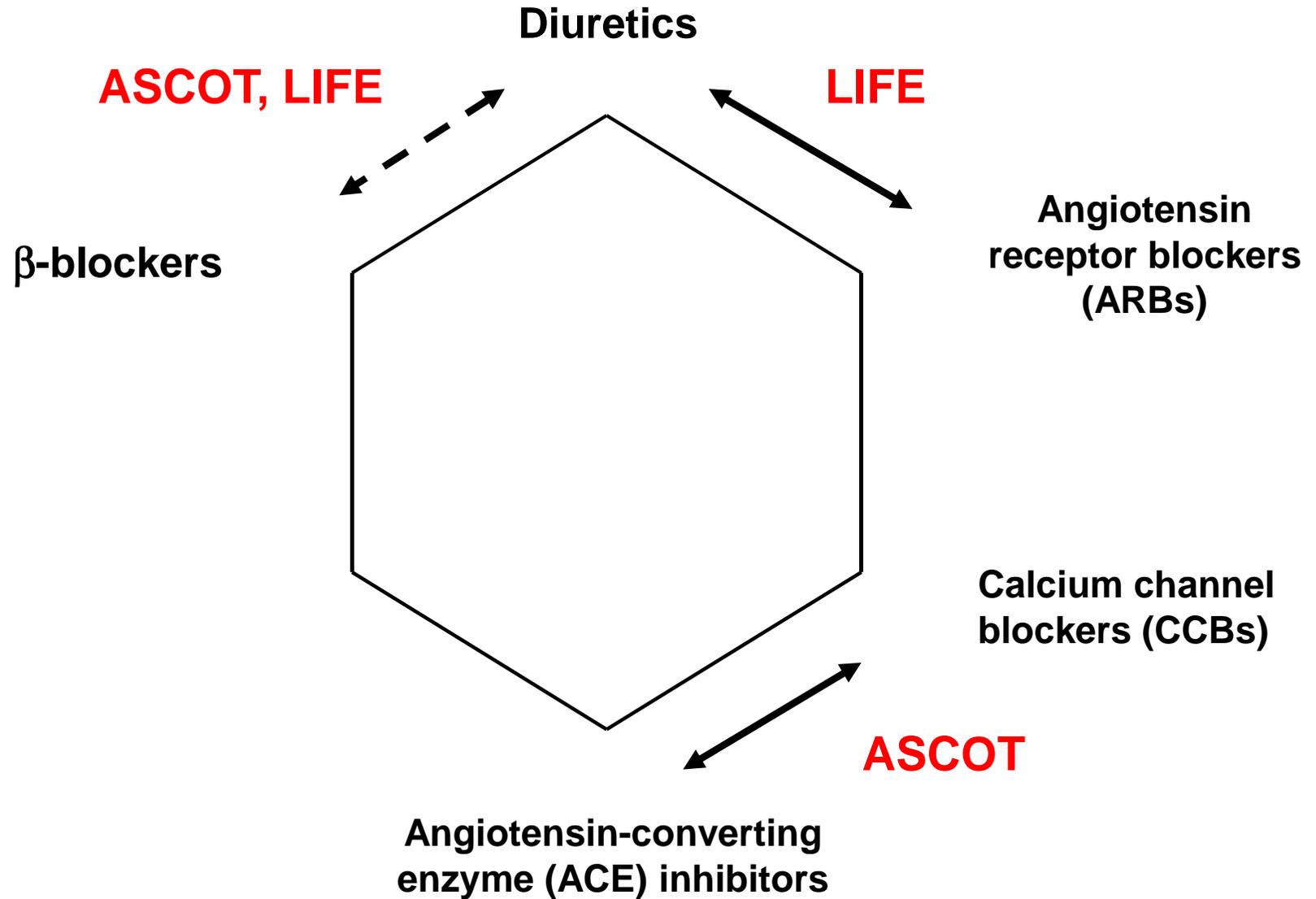
- **Addition of a drug from another class to the initially prescribed one should thus be regarded as a recommendable treatment strategy...**
- **... also for treatment initiation, particularly in patients at high cardiovascular risk in which early BP control may be desirable.**
- **Whenever possible, use of fixed dose (or single pill) combinations should be preferred, because simplification of treatment carries advantages for compliance to treatment.**

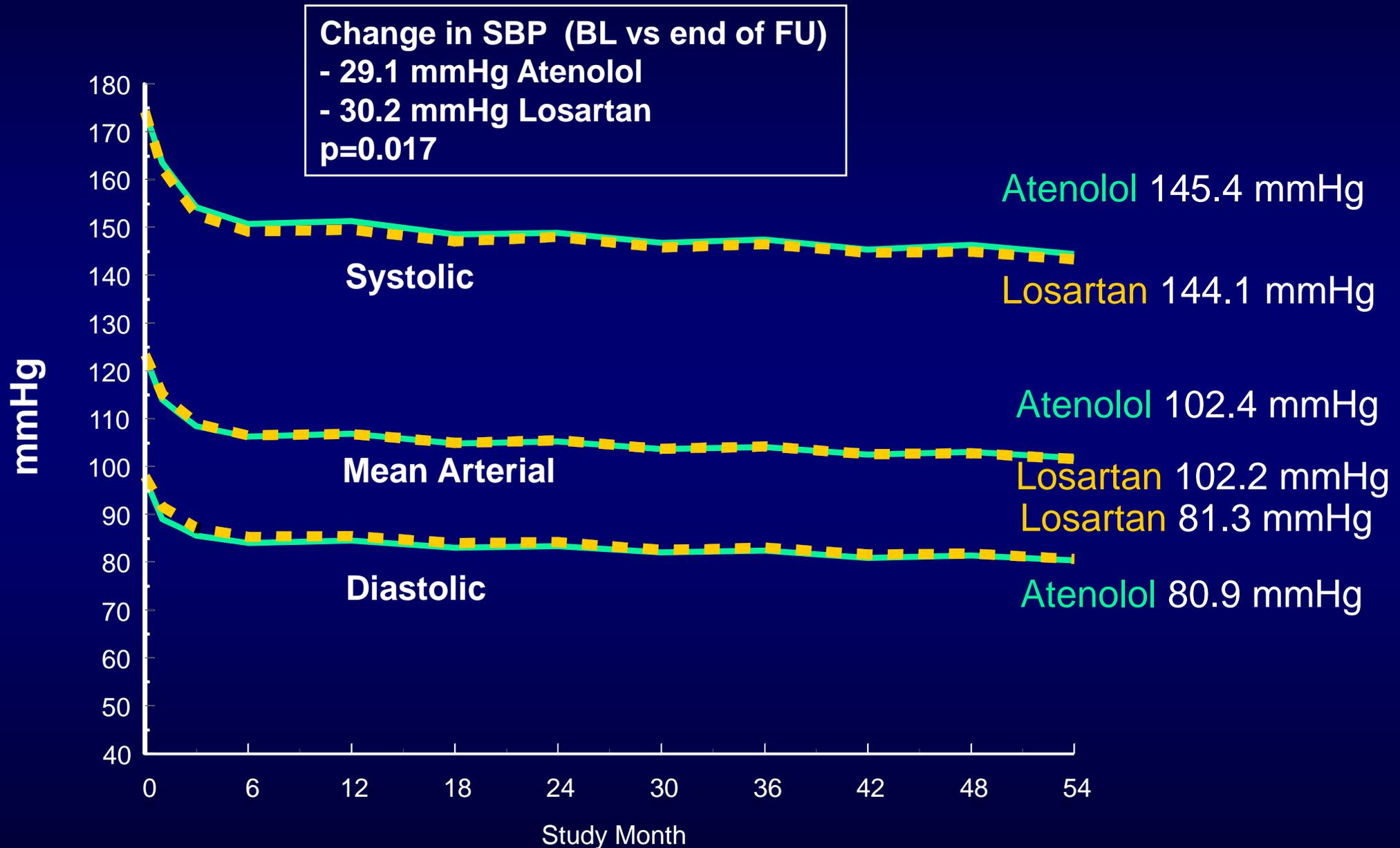
ESH Document, J Hypertens 2009

2007 ESH–ESC Recommendations for combining BP-lowering drugs



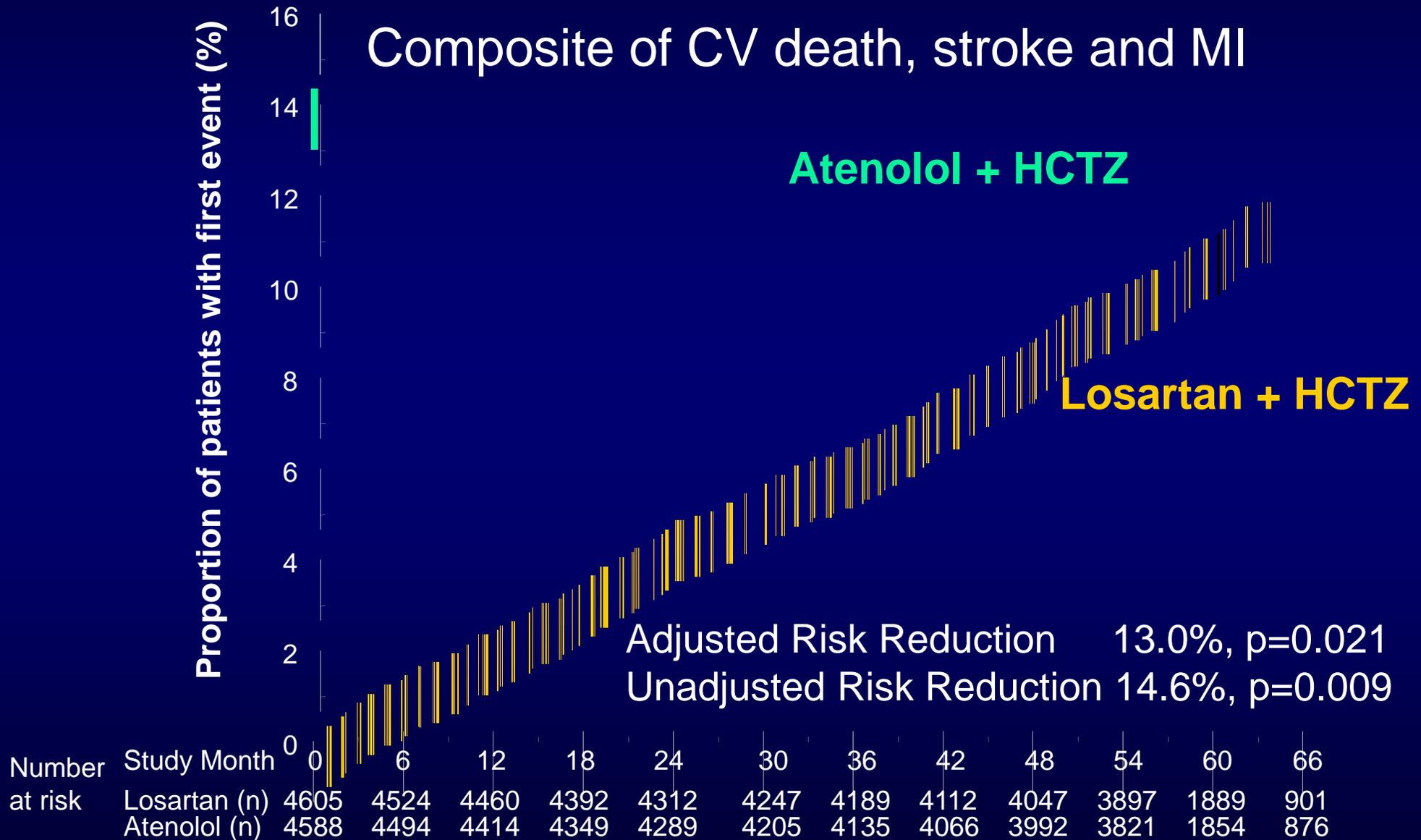
DIU + BB combination





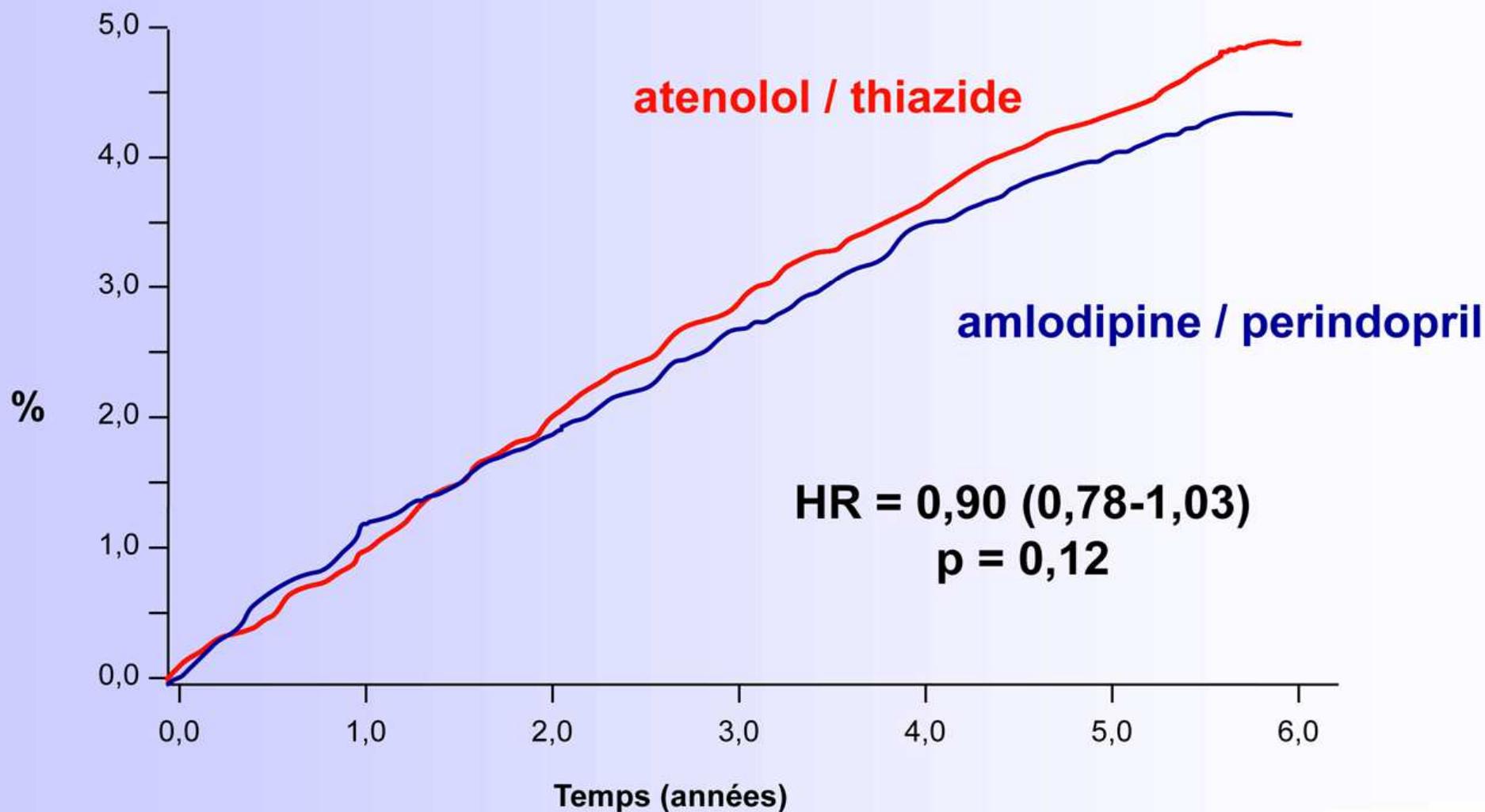


Primary Composite Endpoint

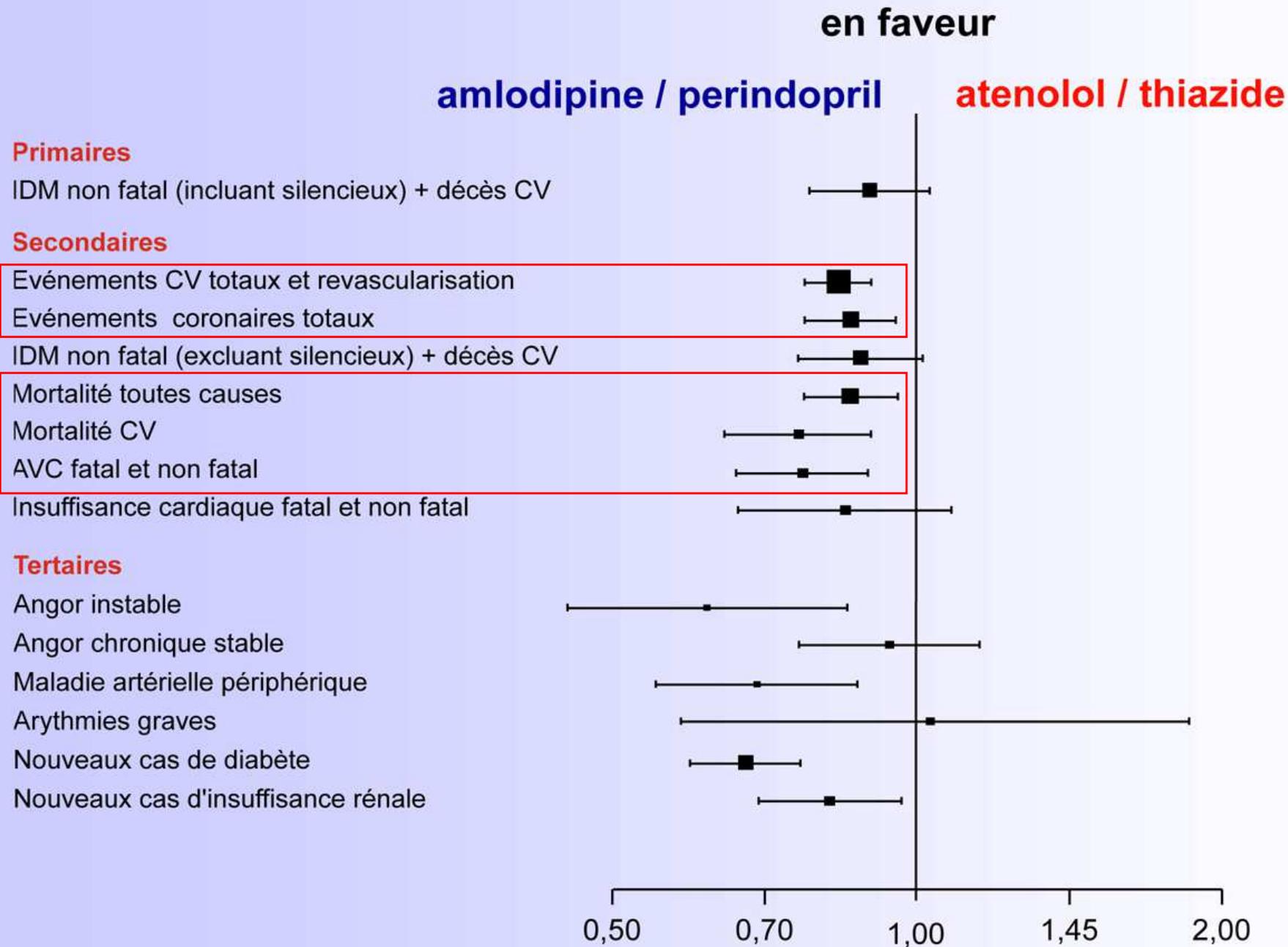


Critère principal : IdM mortels et non mortels

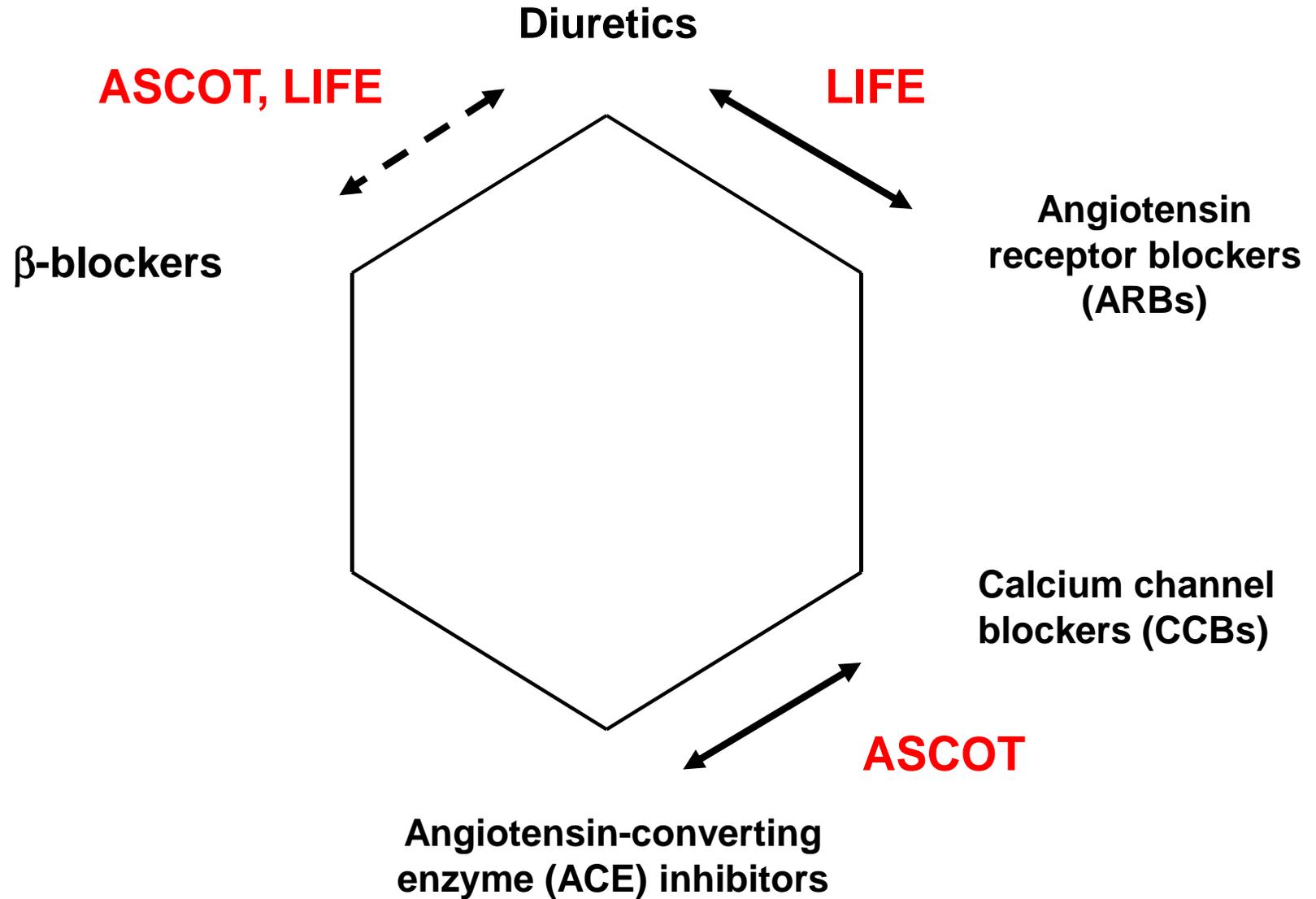
Dahlof B et al., Lancet 2005



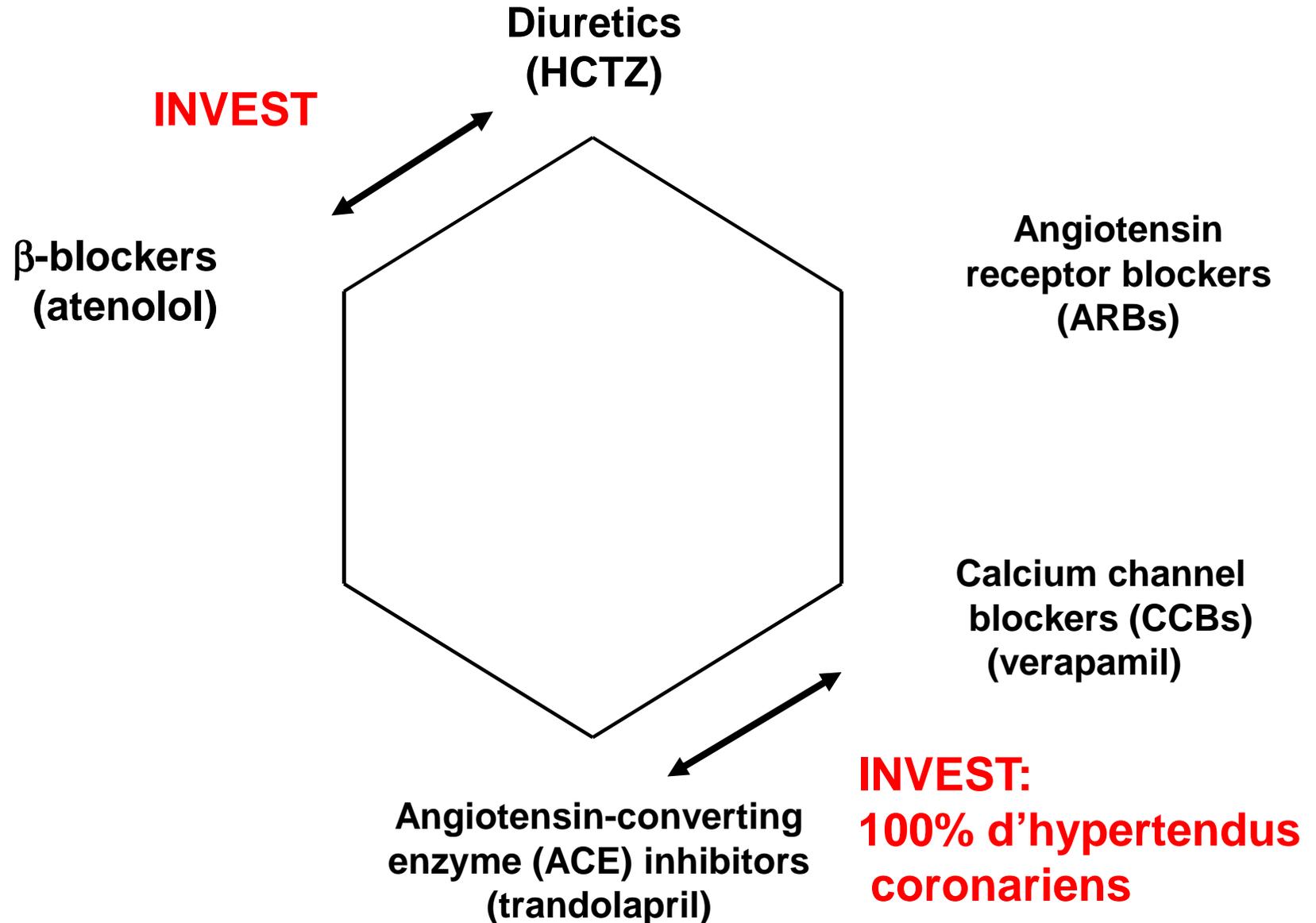
Critères secondaires



DIU + BB combination



DIU + BB combination

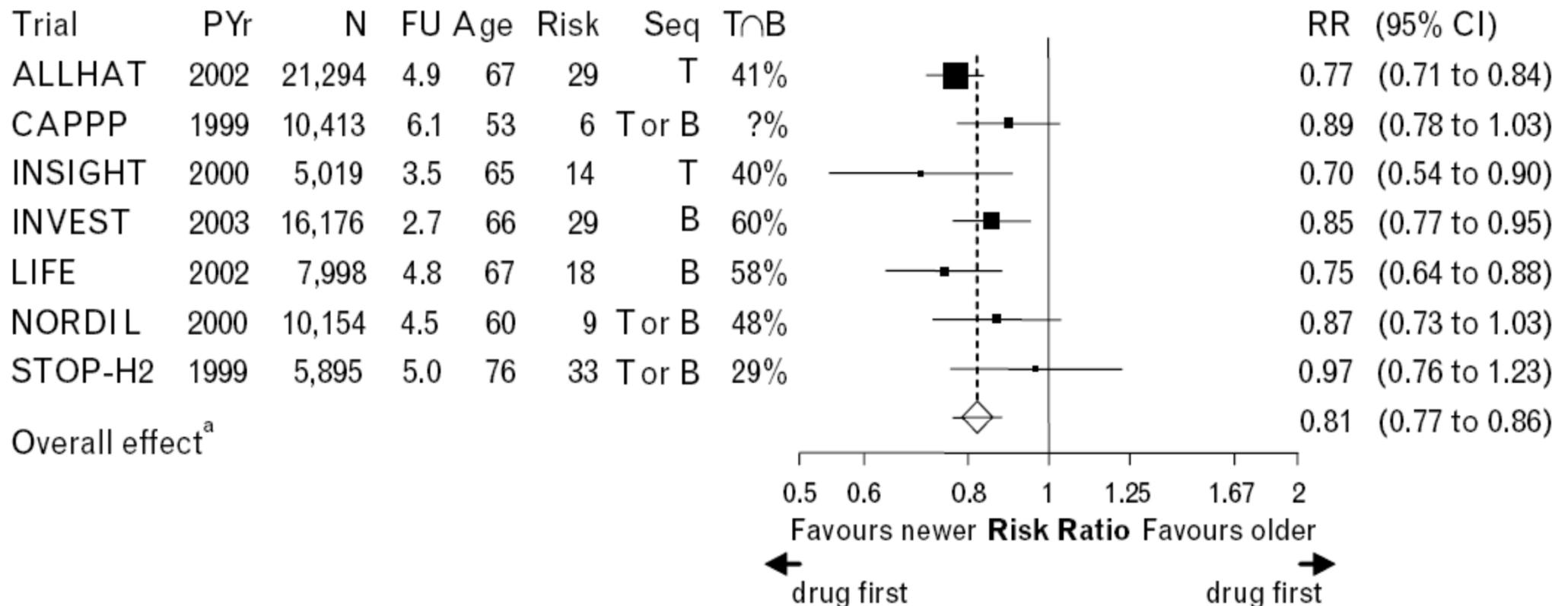


The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with HT.

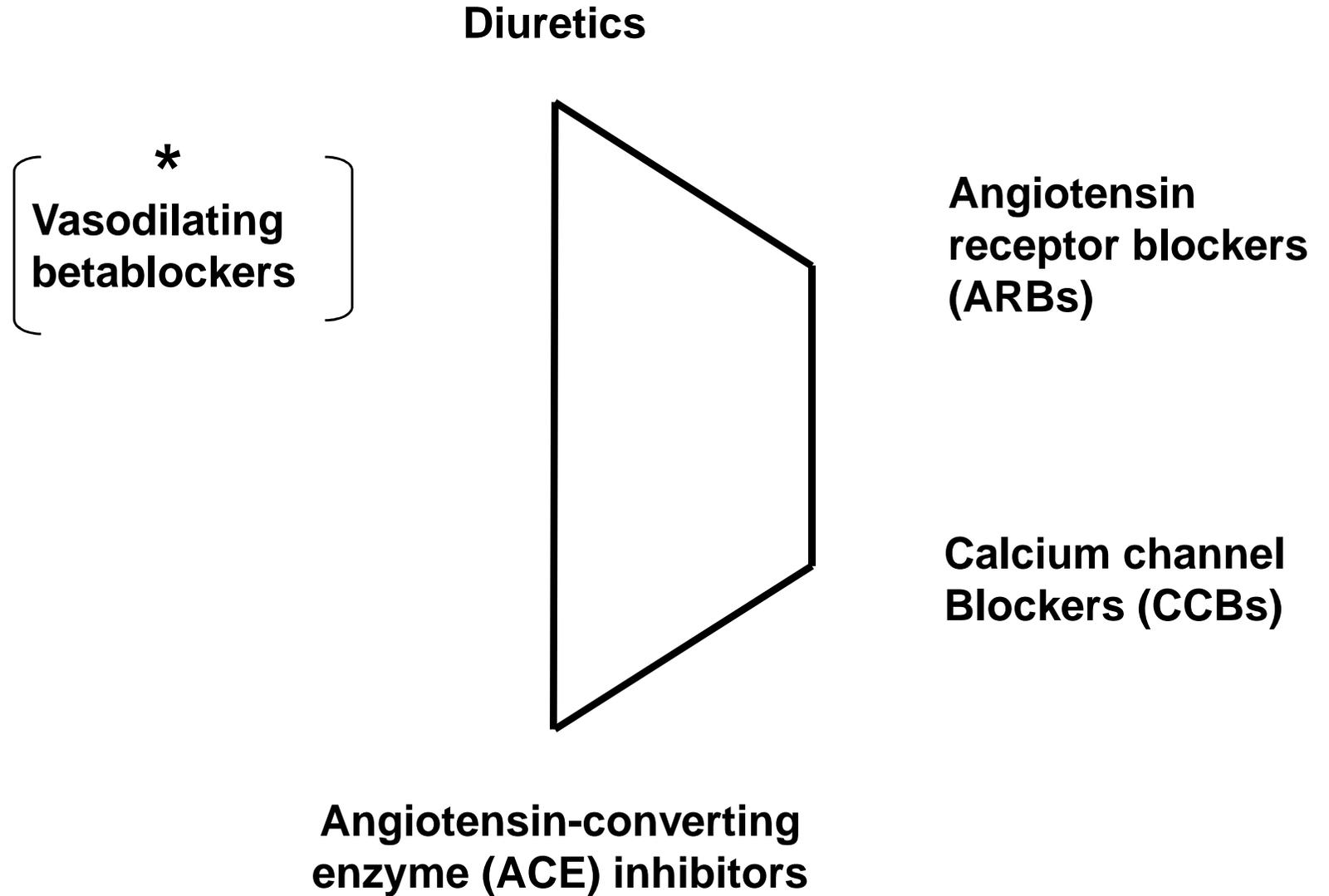
Mason JM, J Hypertens. 2005

With a betablocker + thiazidique combination

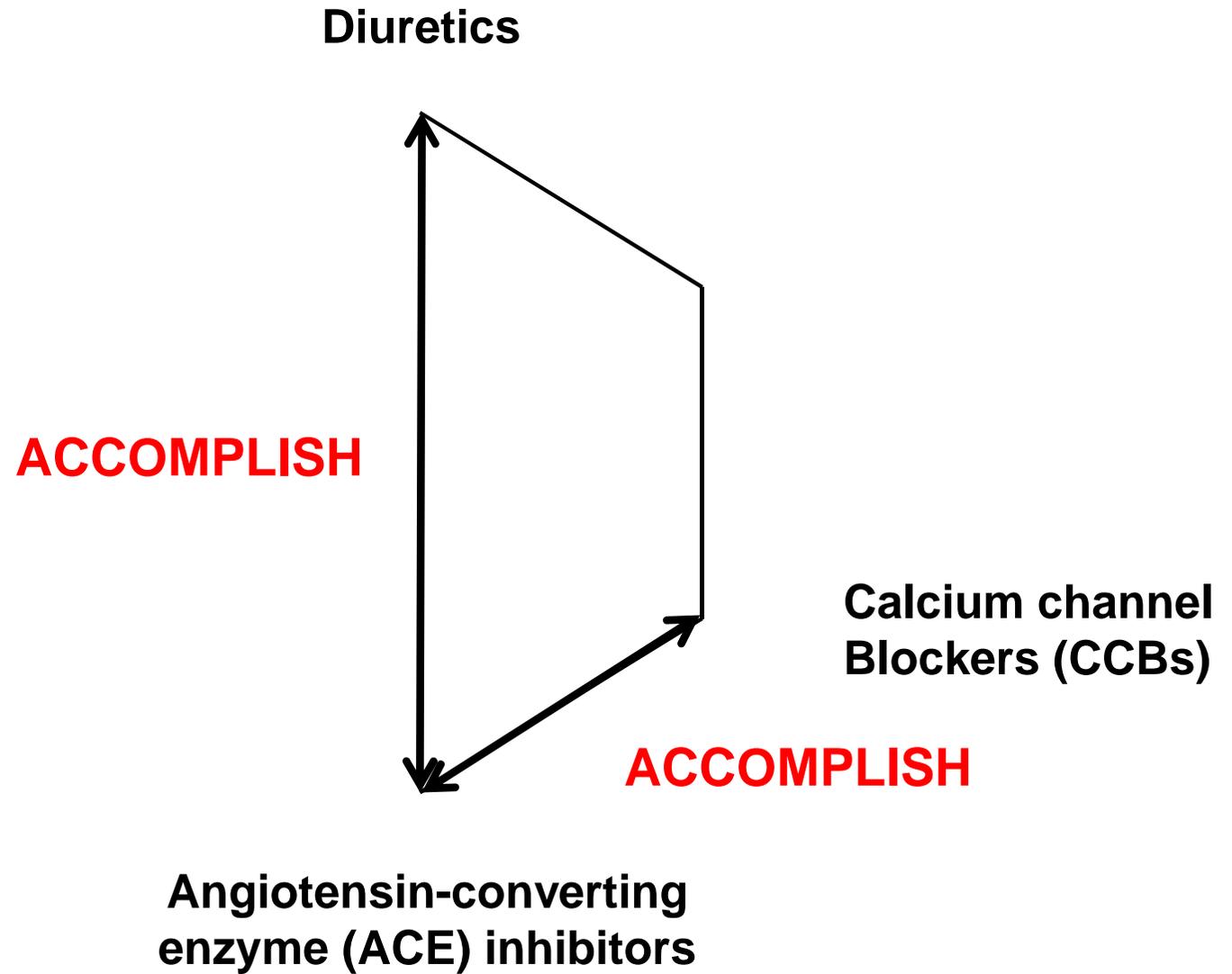
→ **RR = 1.19 (1.14-1.23) of T2D** compared to other anti-HT treatments not using this combination



Simplified diagram for combination therapy

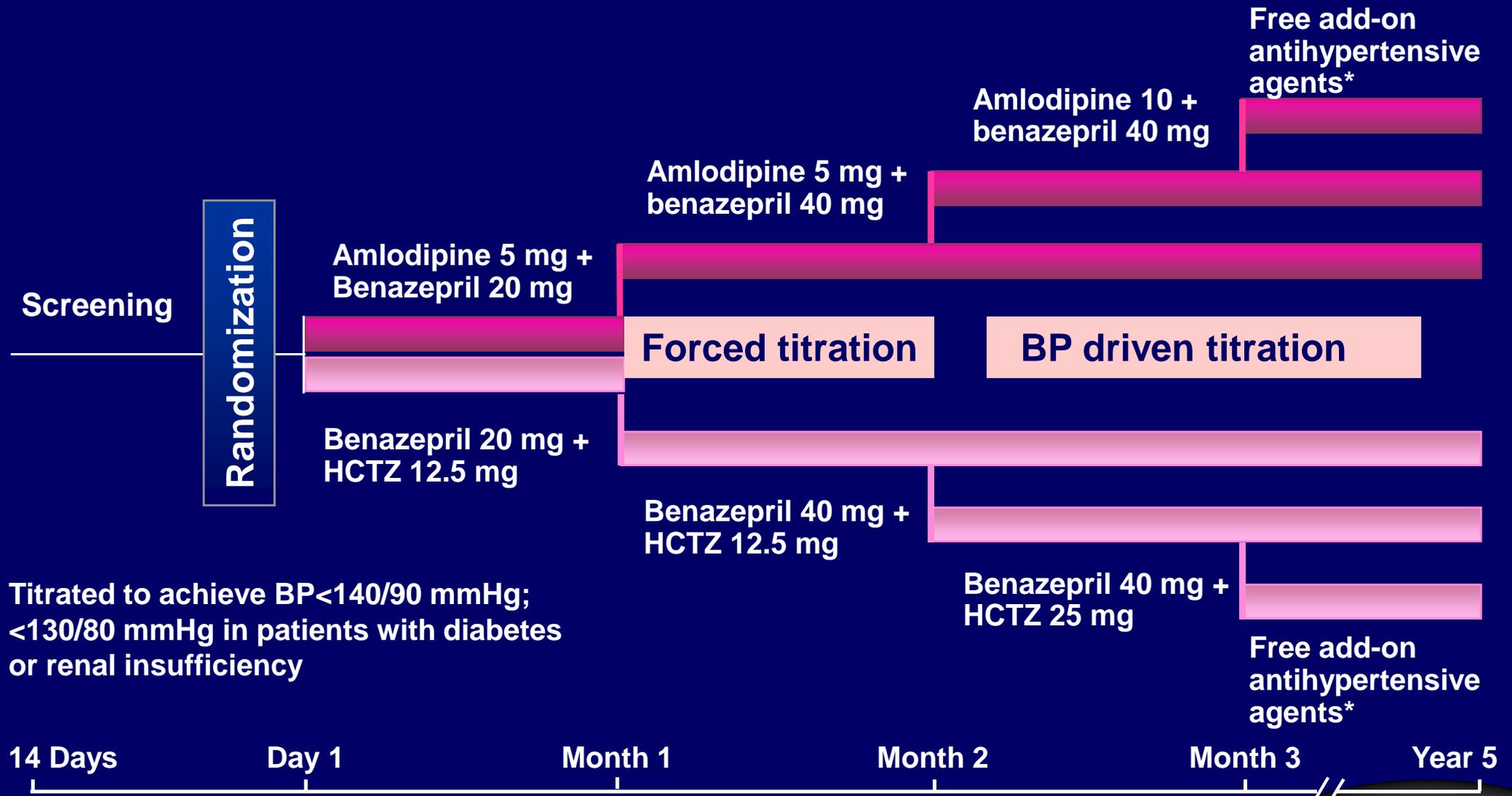


Simplified diagram for combination therapy



ACCOMPLISH

first direct evidence, face-to-face comparison

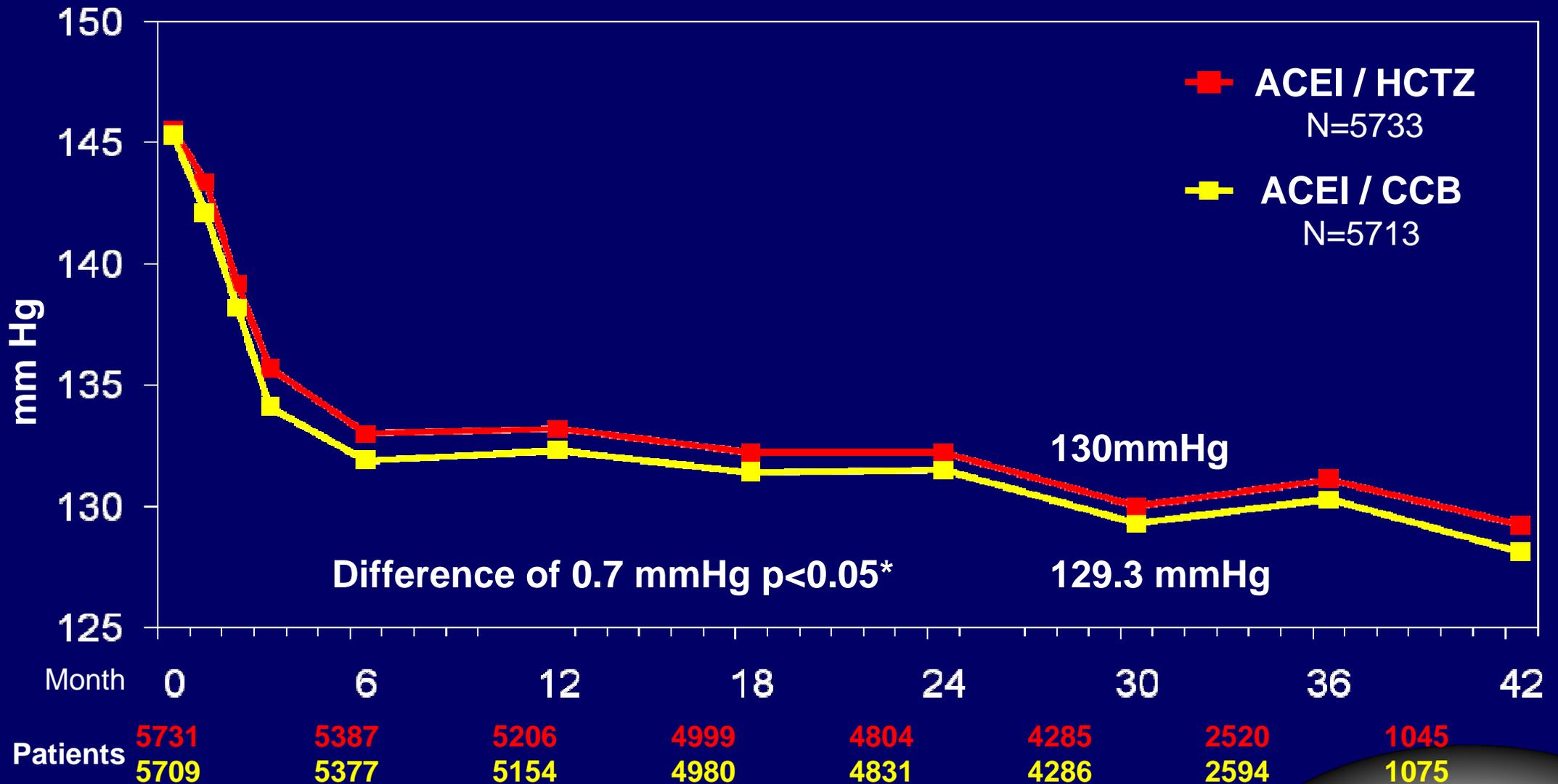


*Beta blockers; alpha blockers; clonidine; (loop diuretics).

Jamerson KA et al. NEJM 2008



Systolic Blood Pressure Over Time



*Mean values are taken at 30 months F/U visit

■ DBP: 71.1 ■ DBP: 72.8

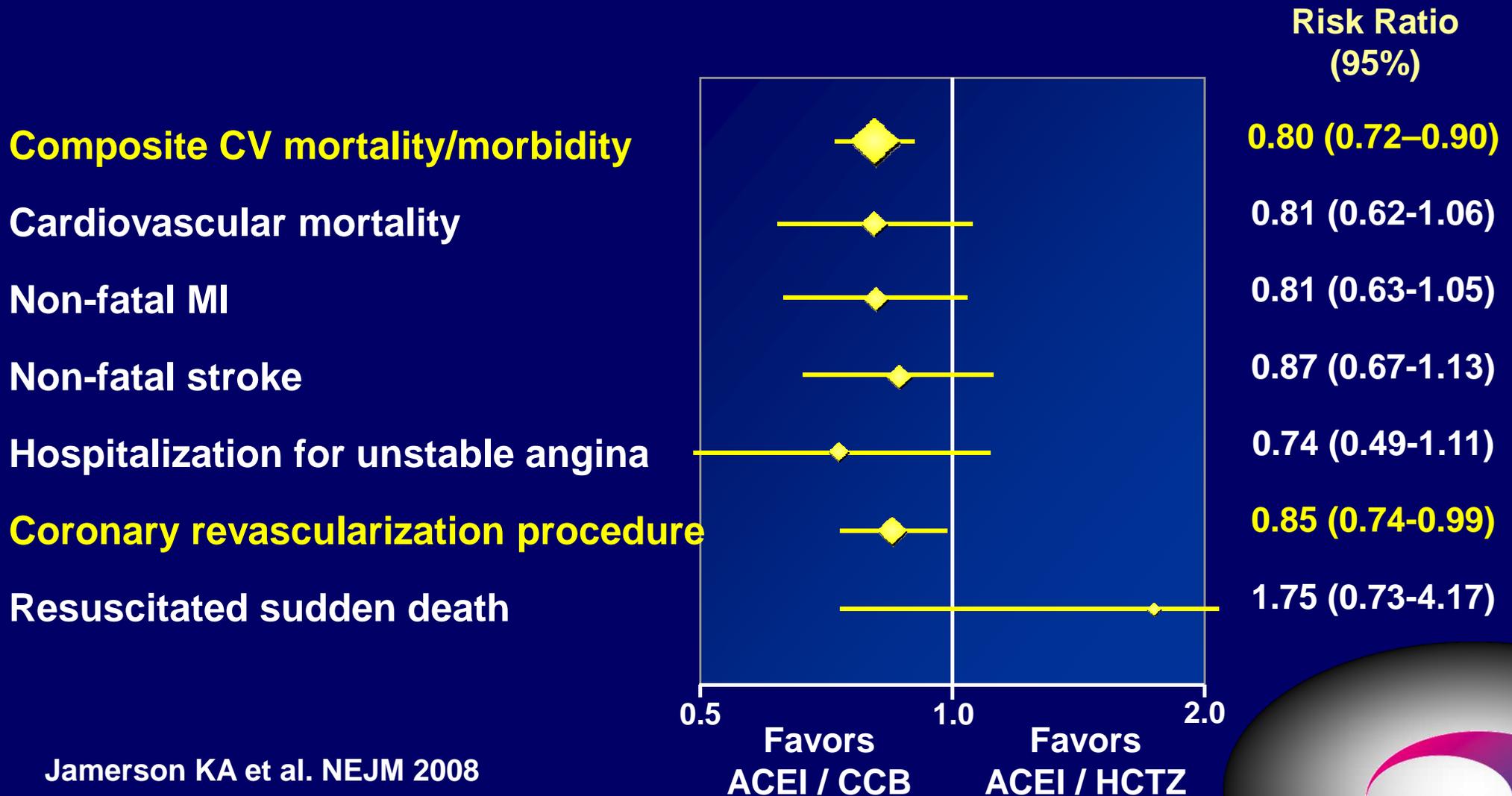
Jamerson KA et al. NEJM 2008



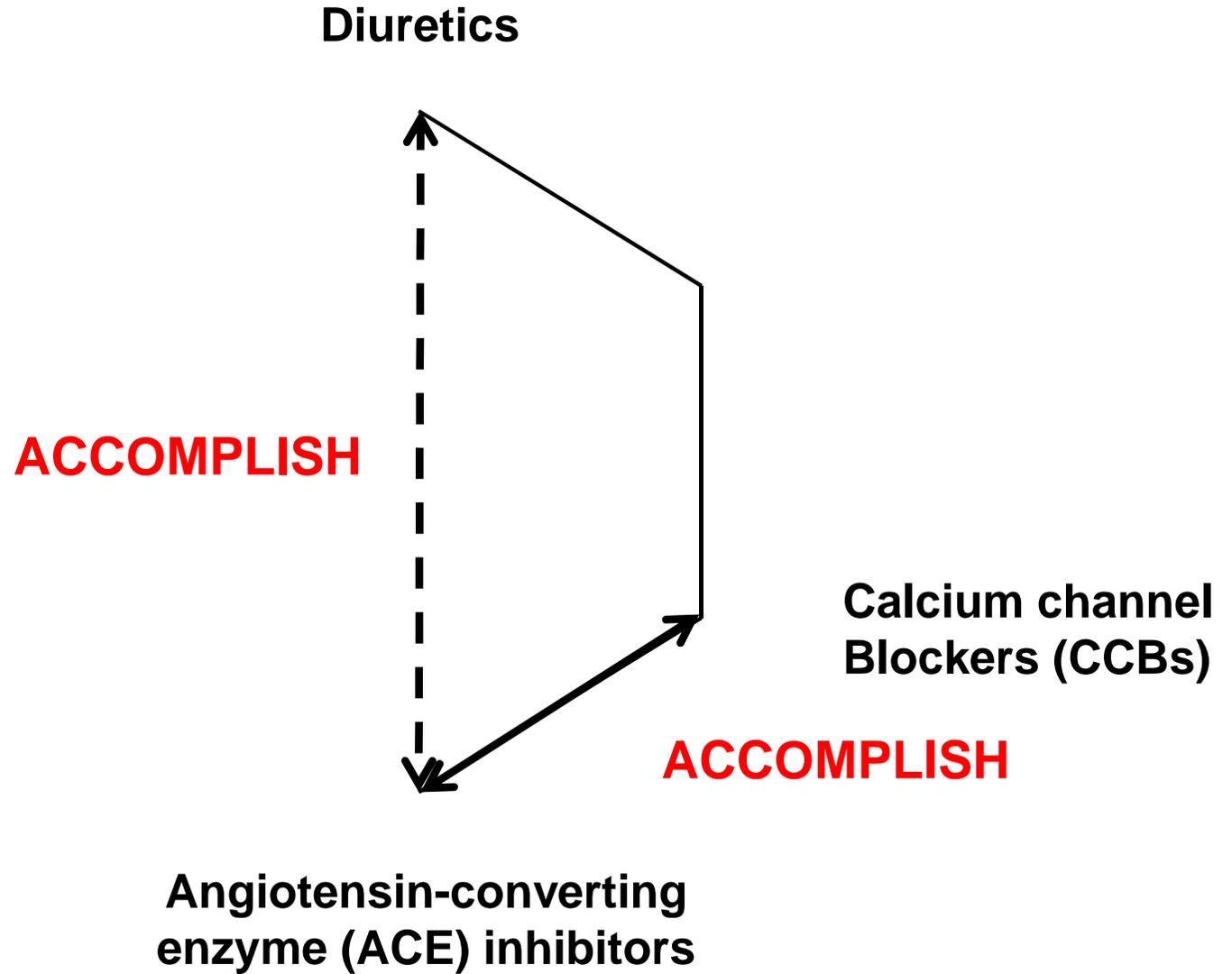
Primary Endpoint and Components

Incidence of adjudicated primary endpoints, based upon cut-off analysis date 3/24/2008

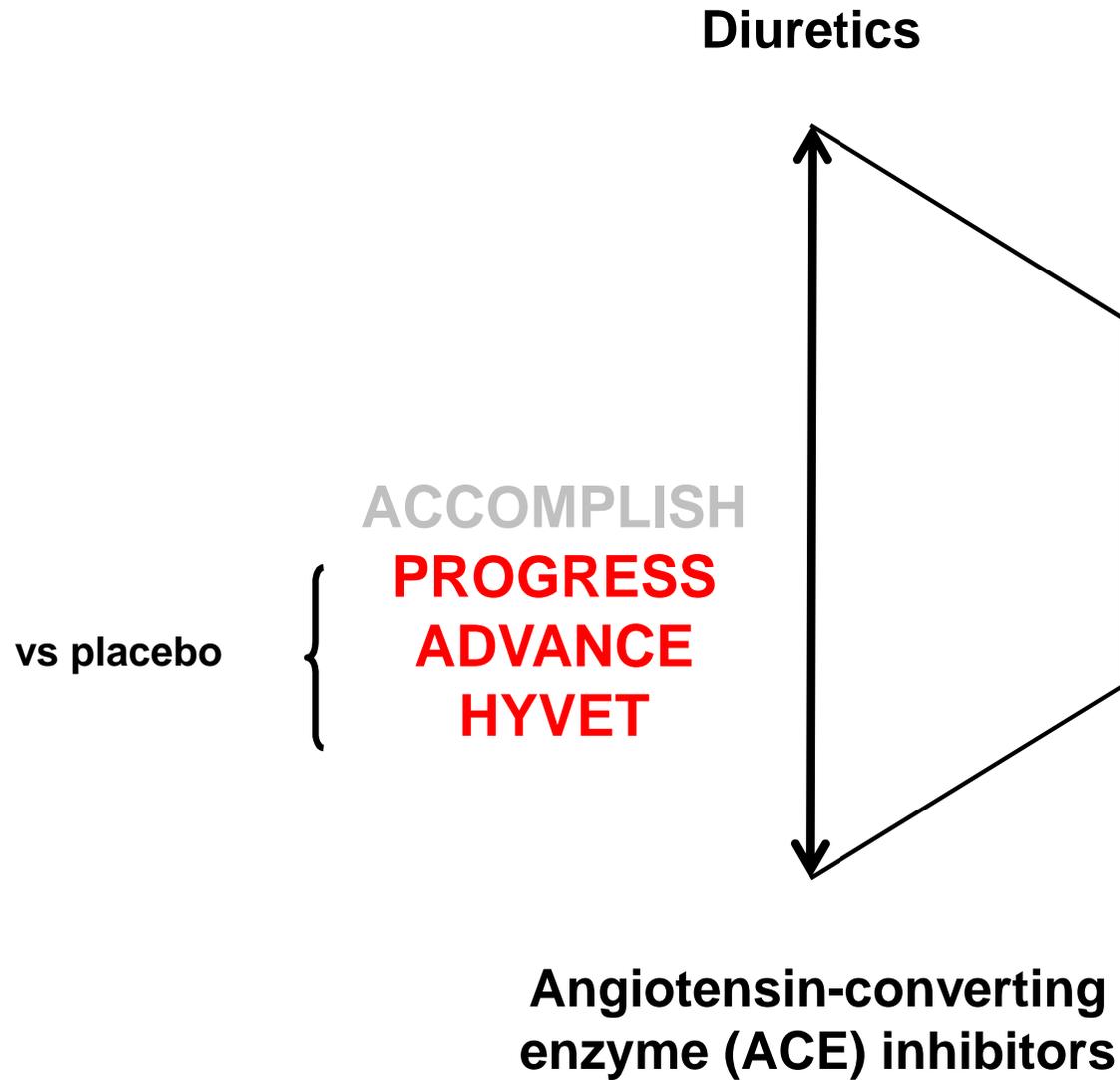
(Intent-to-treat population)



Simplified diagram for combination therapy



Simplified diagram for combination therapy

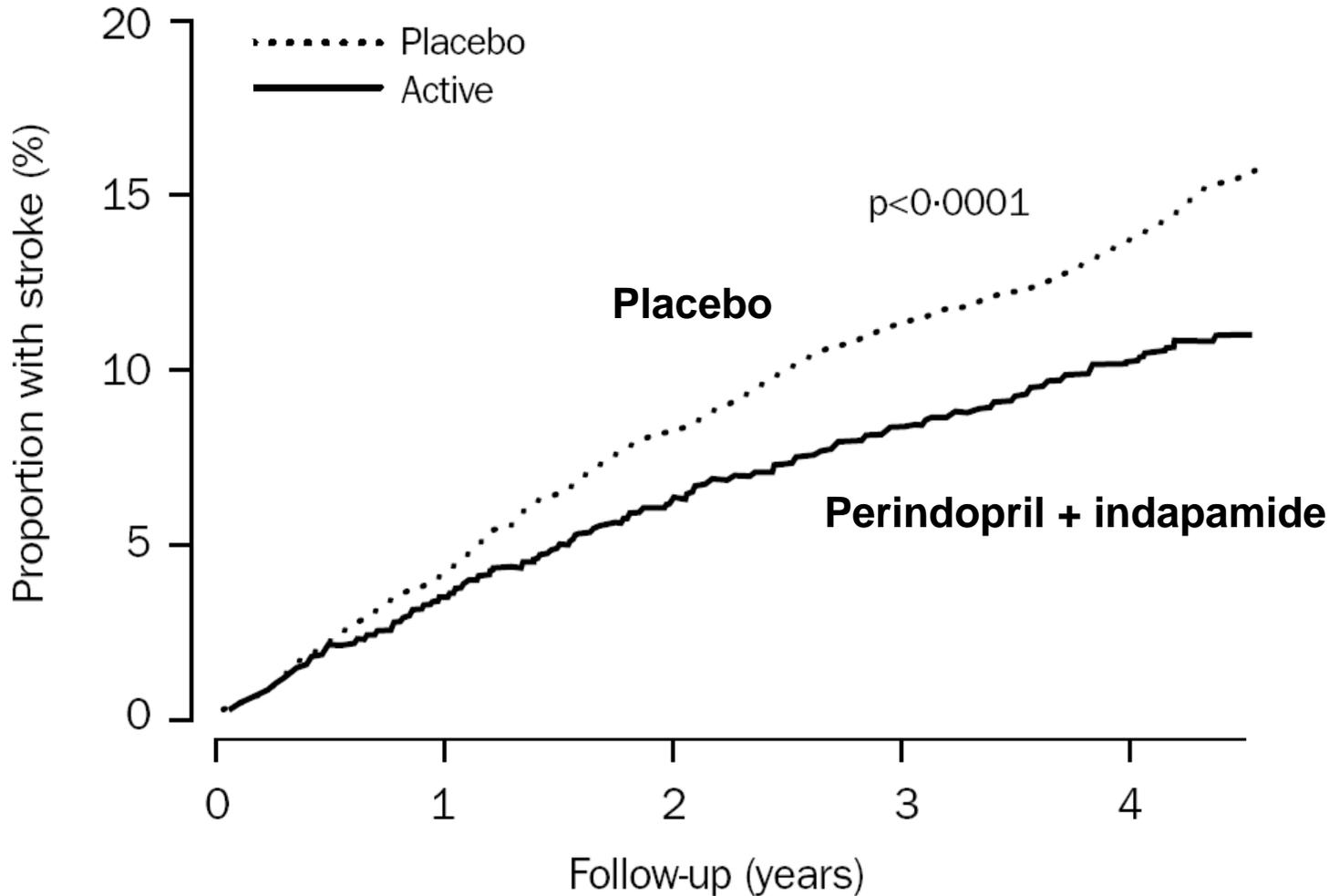




Primary end-point : fatal and non fatal strokes

Population : previous stroke (48% hypertensives)

Lancet
2001



RR 28%
95%CI [9-29]
P<0.0001

Numbers at risk

	0	1	2	3	4
Active	3051	2902	2765	2634	1595
Placebo	3054	2880	2707	2551	1533

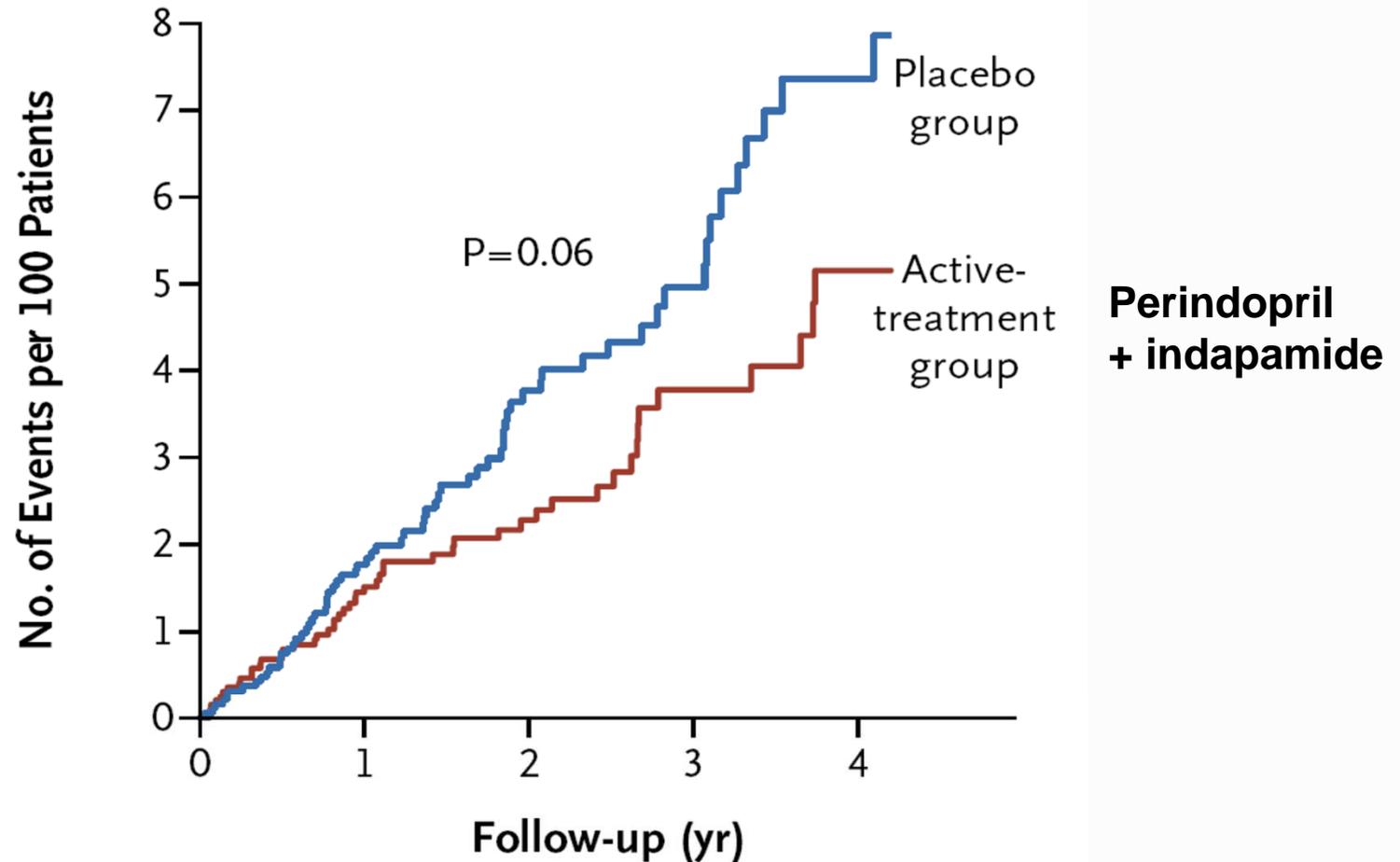


Very elderly patients



Primary end-point : all stroke (30% reduction)

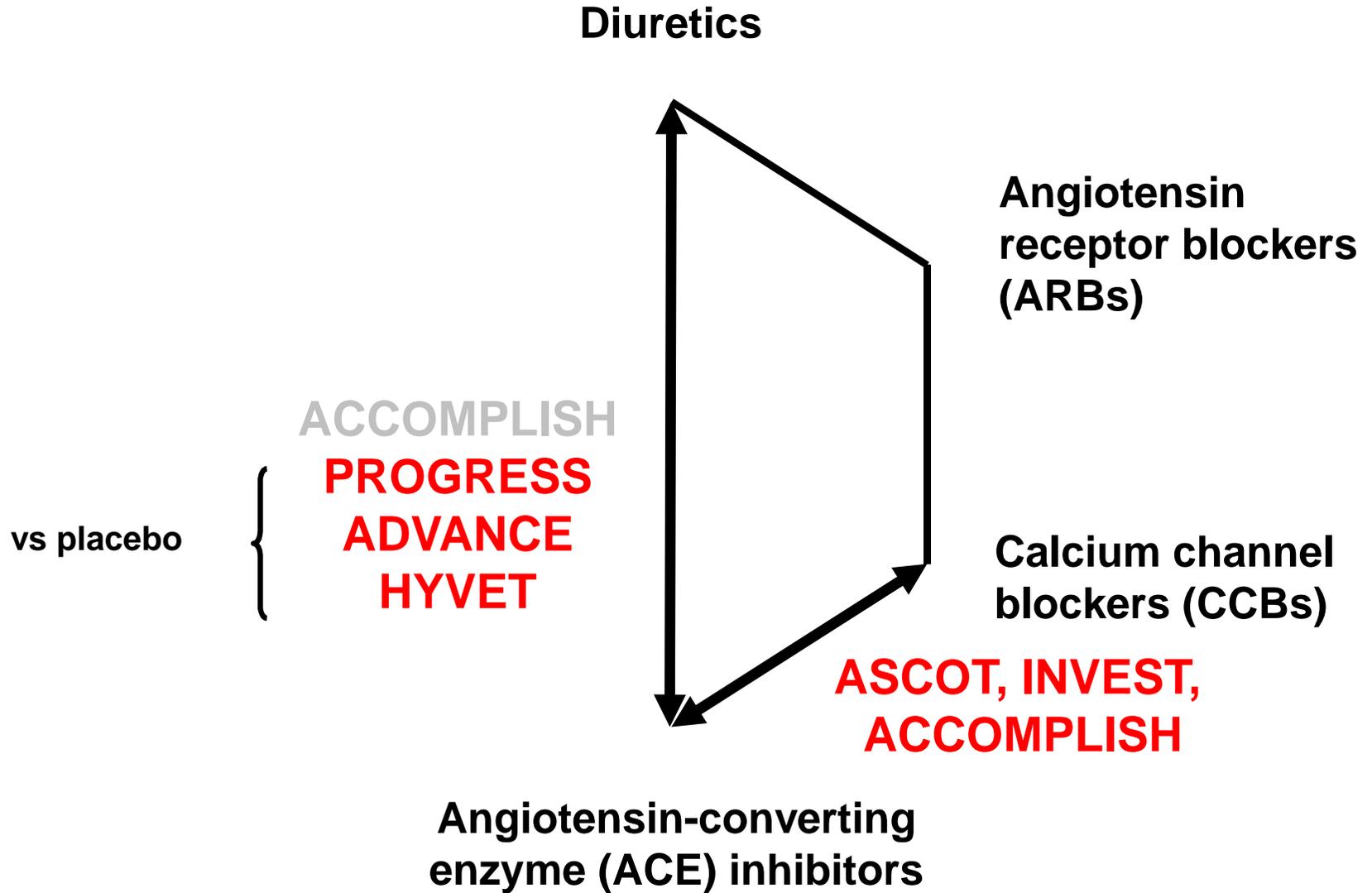
Beckett N et al. NEJM 2008



No. at Risk

Placebo group	1912	1484	807	374	194
Active-treatment group	1933	1557	873	417	229

Simplified diagram for combination therapy



Simplified diagram for combination therapy

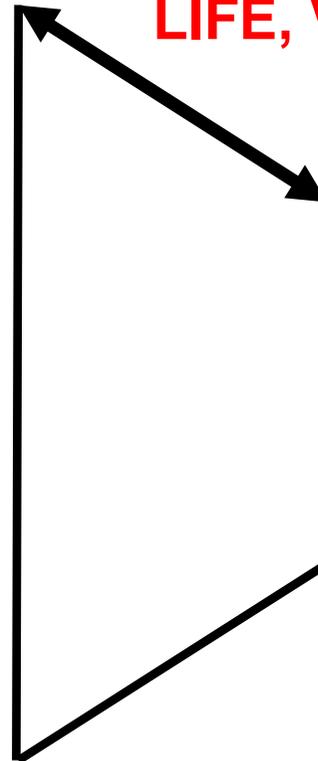
Diuretics

LIFE, VALUE

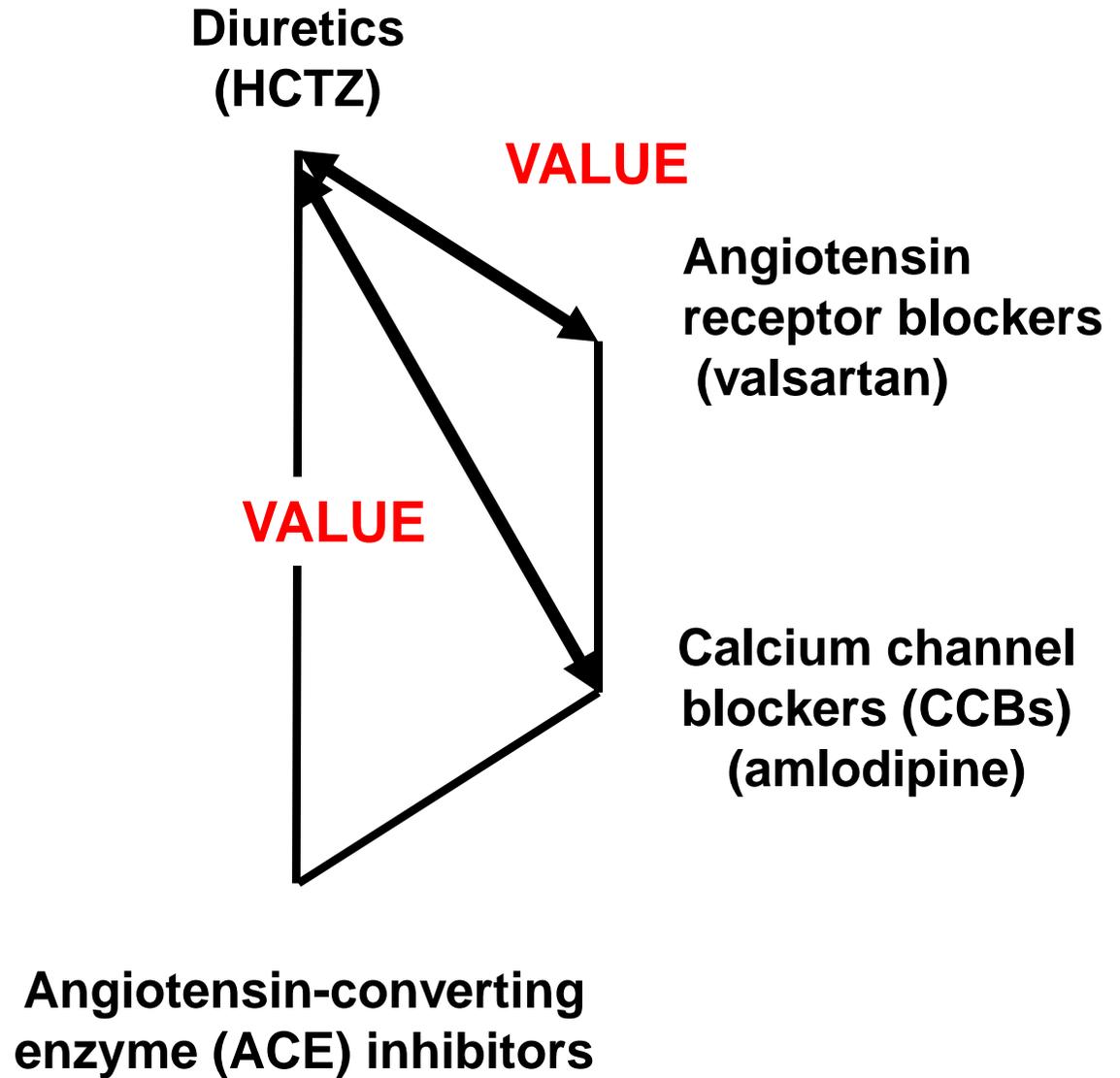
Angiotensin
receptor blockers
(ARBs)

Calcium channel
blockers (CCBs)

Angiotensin-converting
enzyme (ACE) inhibitors

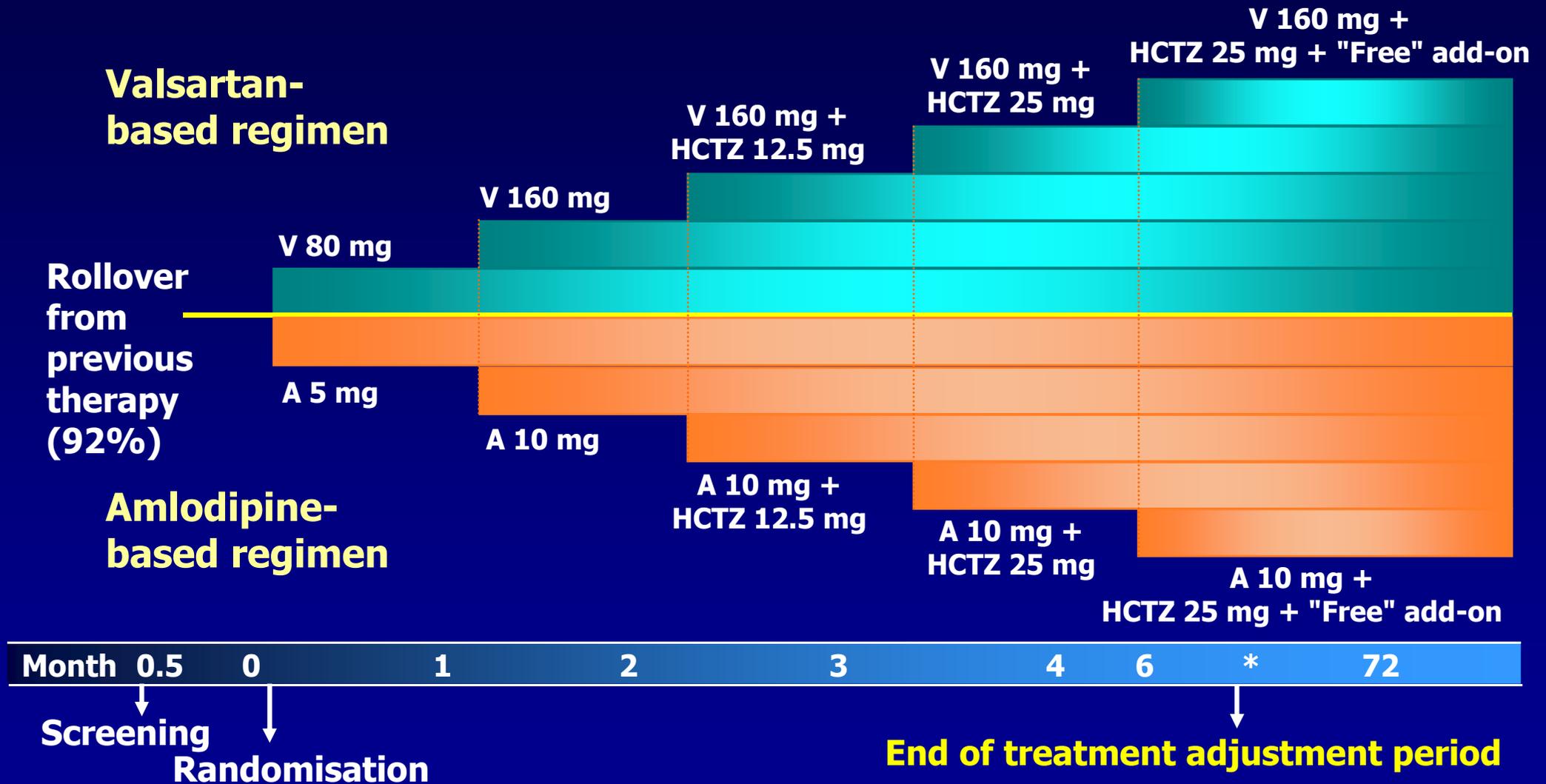


Simplified diagram for combination therapy



VALUE: Design

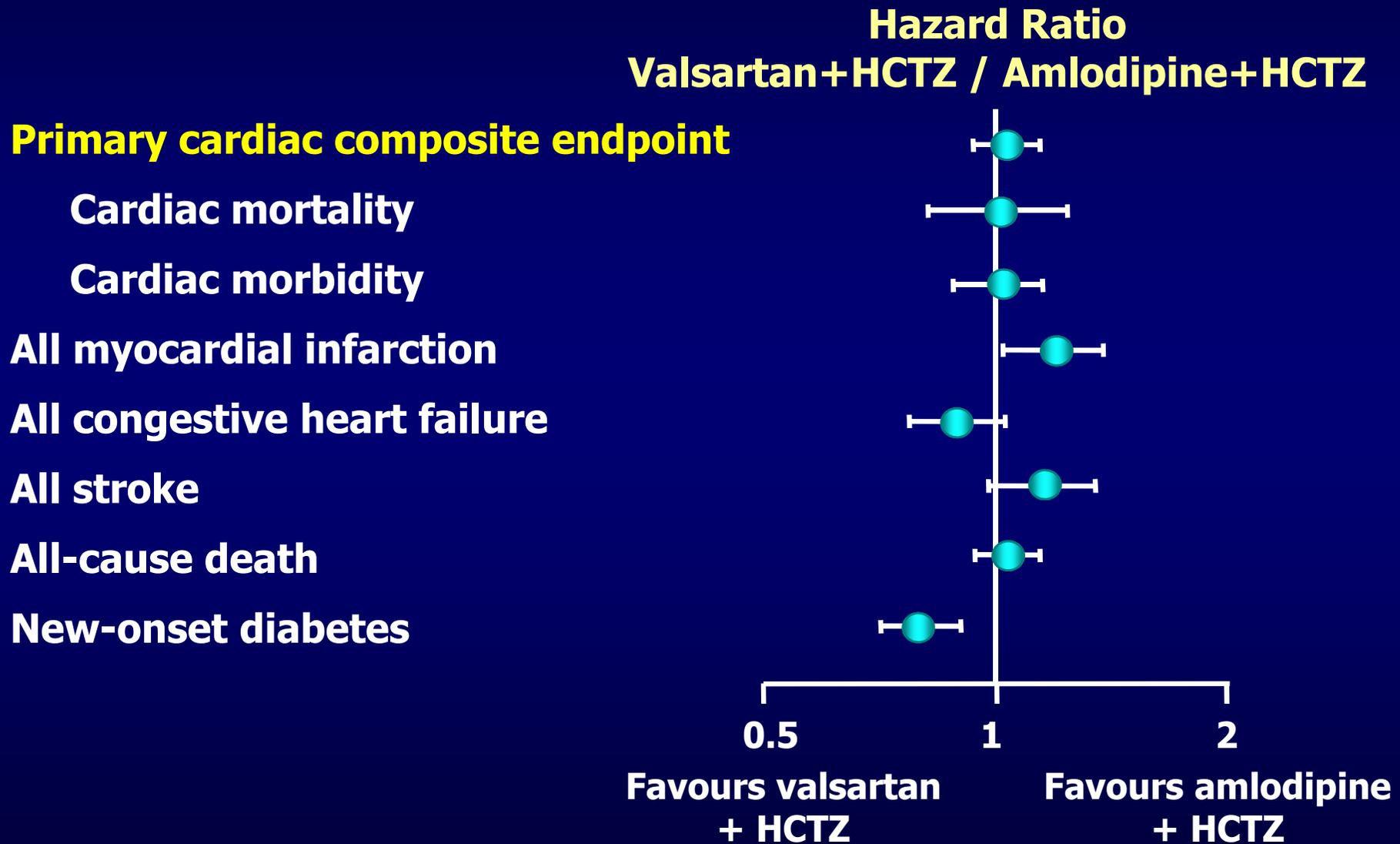
Elective titration to target BP (<140/90 mmHg)



*Patient visits every 6 months for months 6–72.

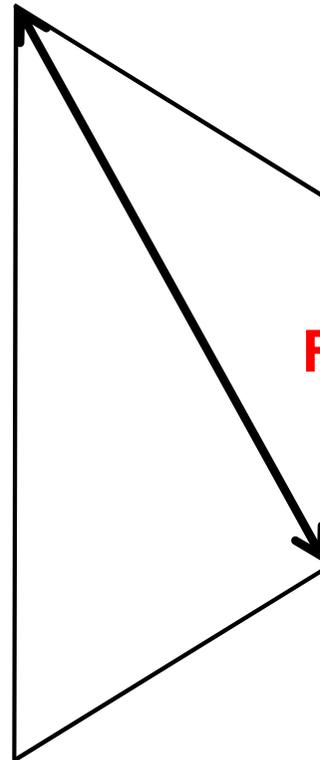


VALUE: End points



Simplified diagram for combination therapy

Diuretics



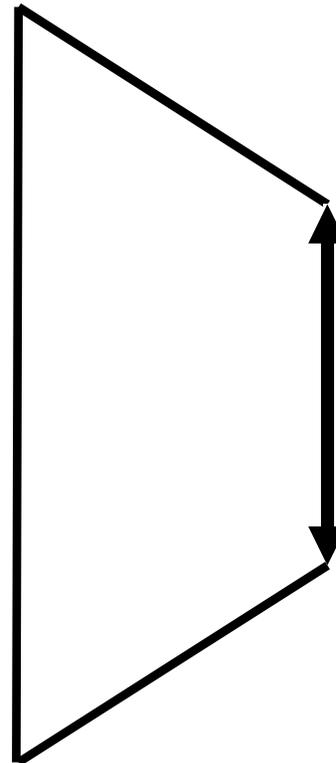
Angiotensin
receptor blockers
(ARBs)

**FEVER, ELSA
VALUE**

Calcium channel
Blockers (CCBs)

Simplified diagram for combination therapy

Diuretics



Angiotensin
receptor blockers
(ARBs)

?

Calcium channel
blockers (CCBs)

Angiotensin-converting
enzyme (ACE) inhibitors

Box 6. Combination therapy (I)

Trial evidence of outcome reduction has been obtained particularly

for the combination of a **DIU with an ACEI**

or an ARB

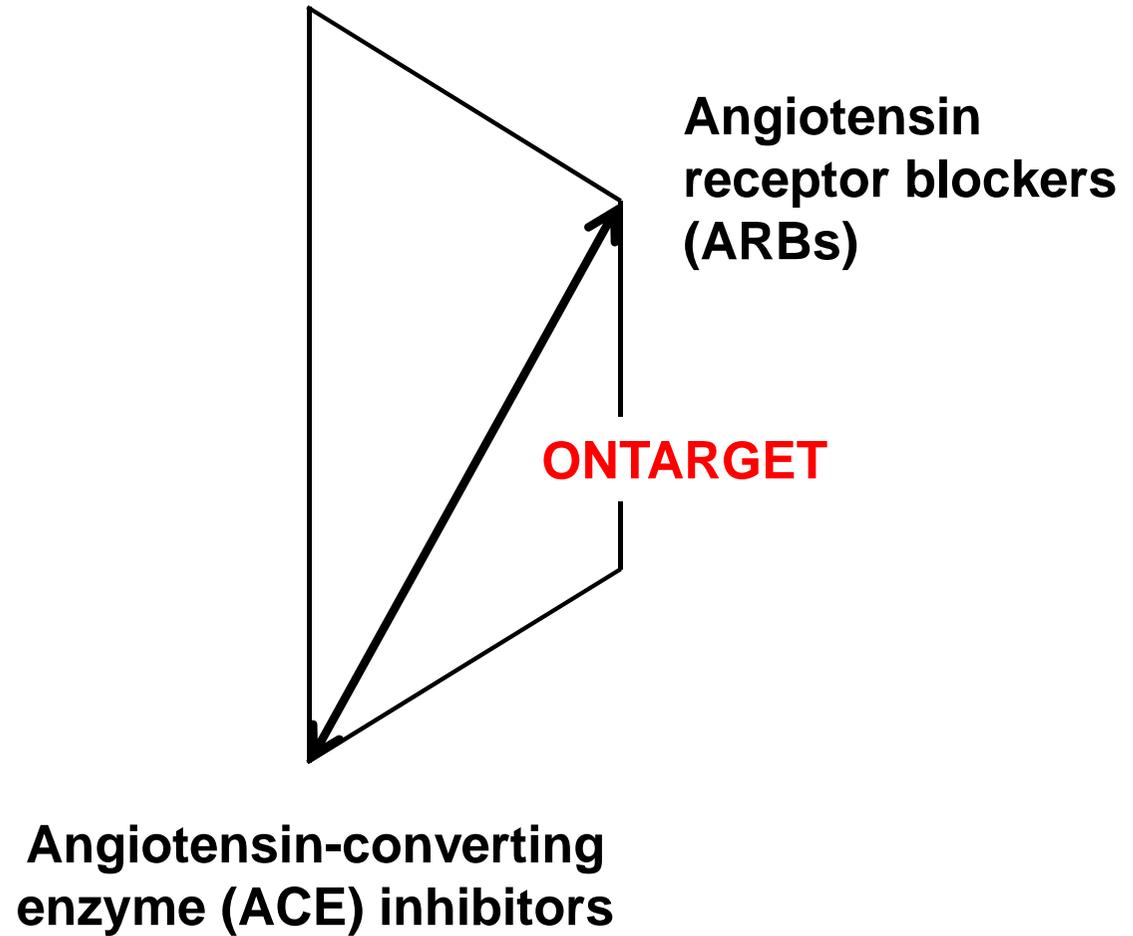
or a CCB

and in recent large-scale trials for the **ACEI/CCB combination.**

The **ARB/CCB combination** also **appears** to be rational and effective

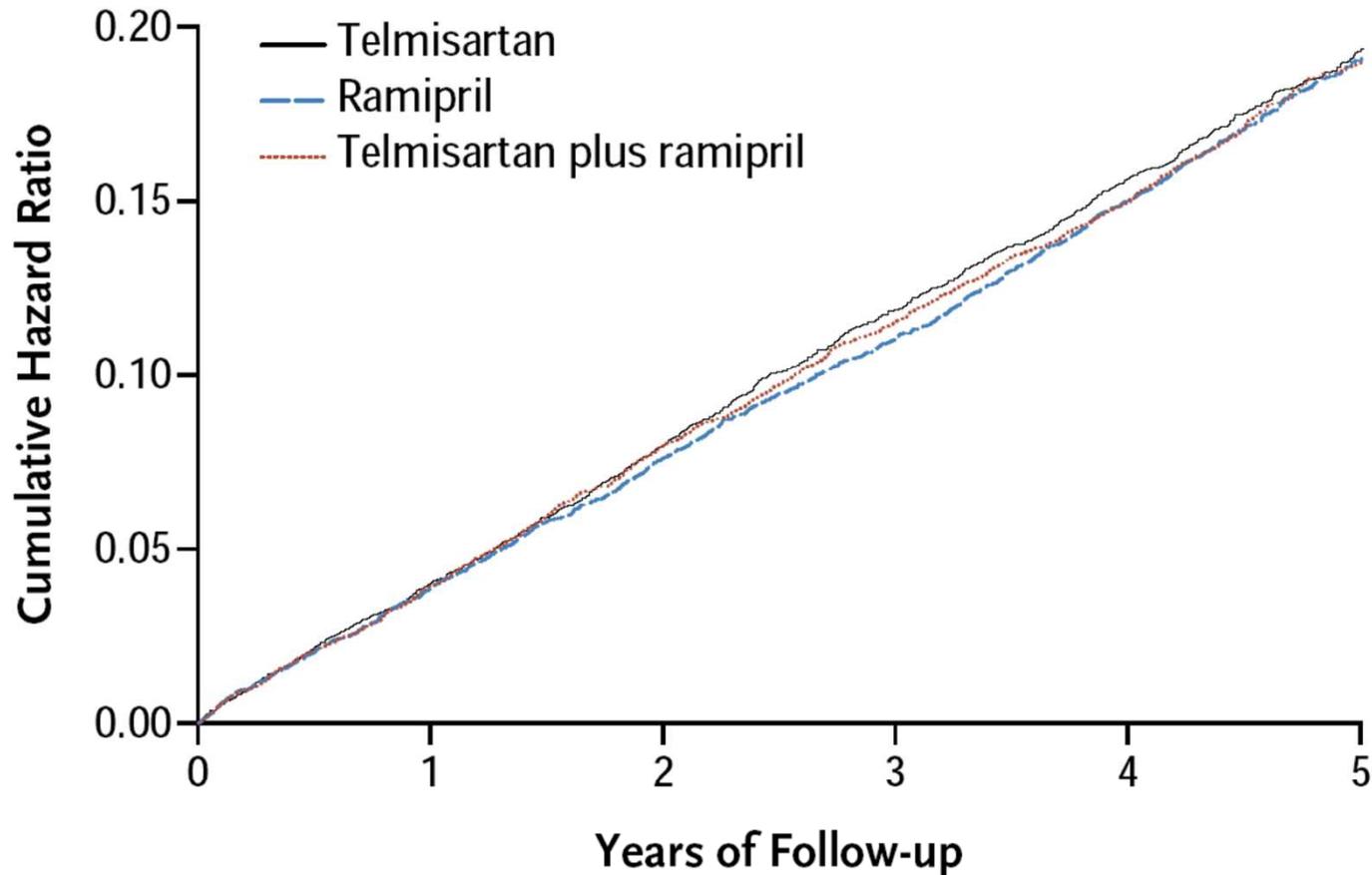
These combinations can thus be recommended for priority use

Simplified diagram for combination therapy



ONTARGET : no superiority of [Telmisartan + Ramipril] over Ramipril

Yusuf S et al. NEJM 2008

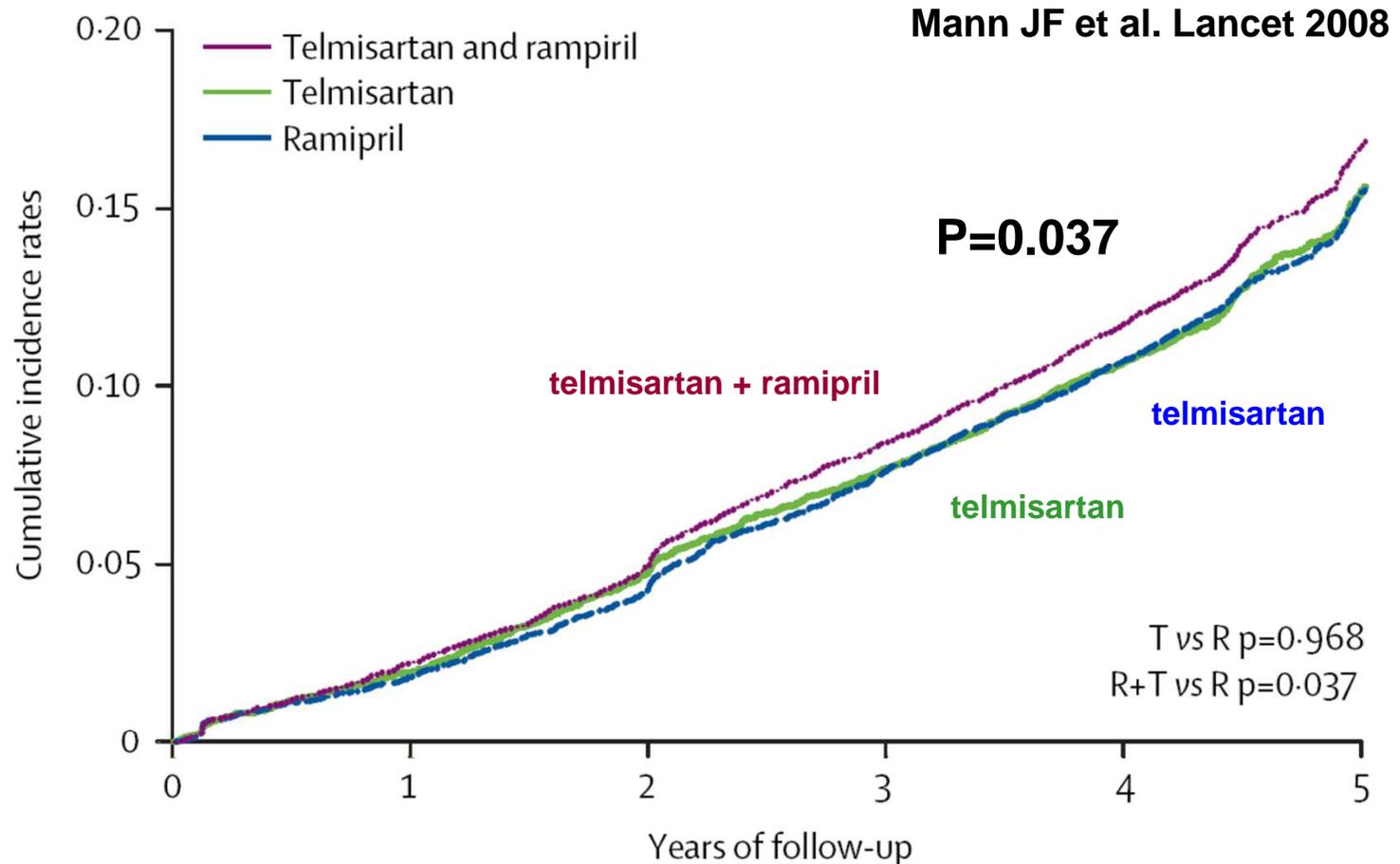


No. at Risk

Telmisartan	8542	8177	7778	7420	7051	1687
Ramipril	8576	8214	7832	7472	7093	1703

Primary endpoint: CV death, MI, stroke and hosp. for heart failure

ONTARGET: increased risk of dialysis, doubling of creatinin and death (primary outcome) after [Telmisartan + Ramipril] vs Ramipril



Number at risk		0	1	2	3	4	5
Telmisartan		8542	8362	8123	7895	7643	4999
Ramipril		8576	8406	8194	7933	7670	4968
Telmisartan and ramipril		8502	8301	8074	7797	7526	4850

Box 6. Combination therapy (II)

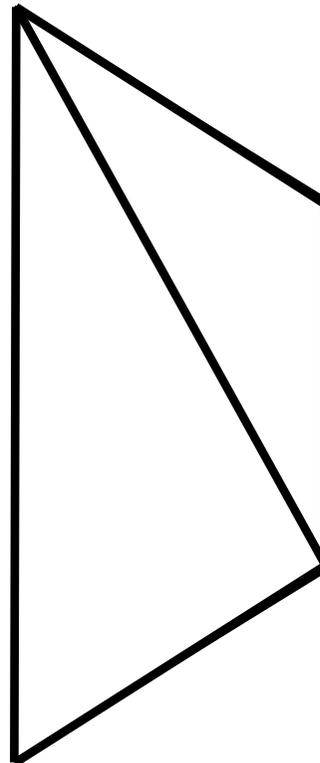
Use of an ACEI/ARB combination presents a dubious potentiation of benefits with a consistent increase of serious side-effects.

Specific benefits in nephropathic patients with proteinuria (because of a superior antiproteinuric effect) expect confirmation in event-based trials.

2009 ESH Document

Simplified diagram for combination therapy

Diuretics



**Angiotensin
receptor blockers
(ARBs)**

**Calcium channel
Blockers (CCBs)**

**Angiotensin-converting
enzyme (ACE) inhibitors**

Peripheral or central BP?

Similar effect
of 2 drugs

Brachial blood pressure

Differential
effect
of 2 drugs

Arterial stiffness and wave reflection



Central systolic and pulse pressures



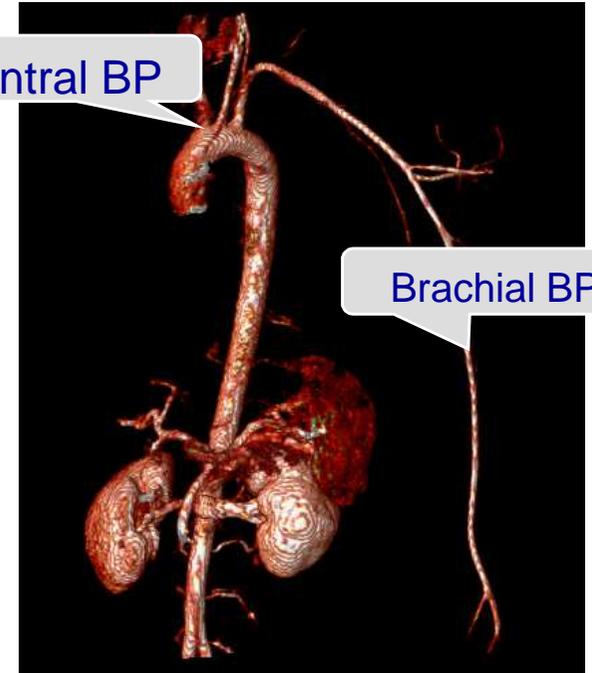
Target organ damage



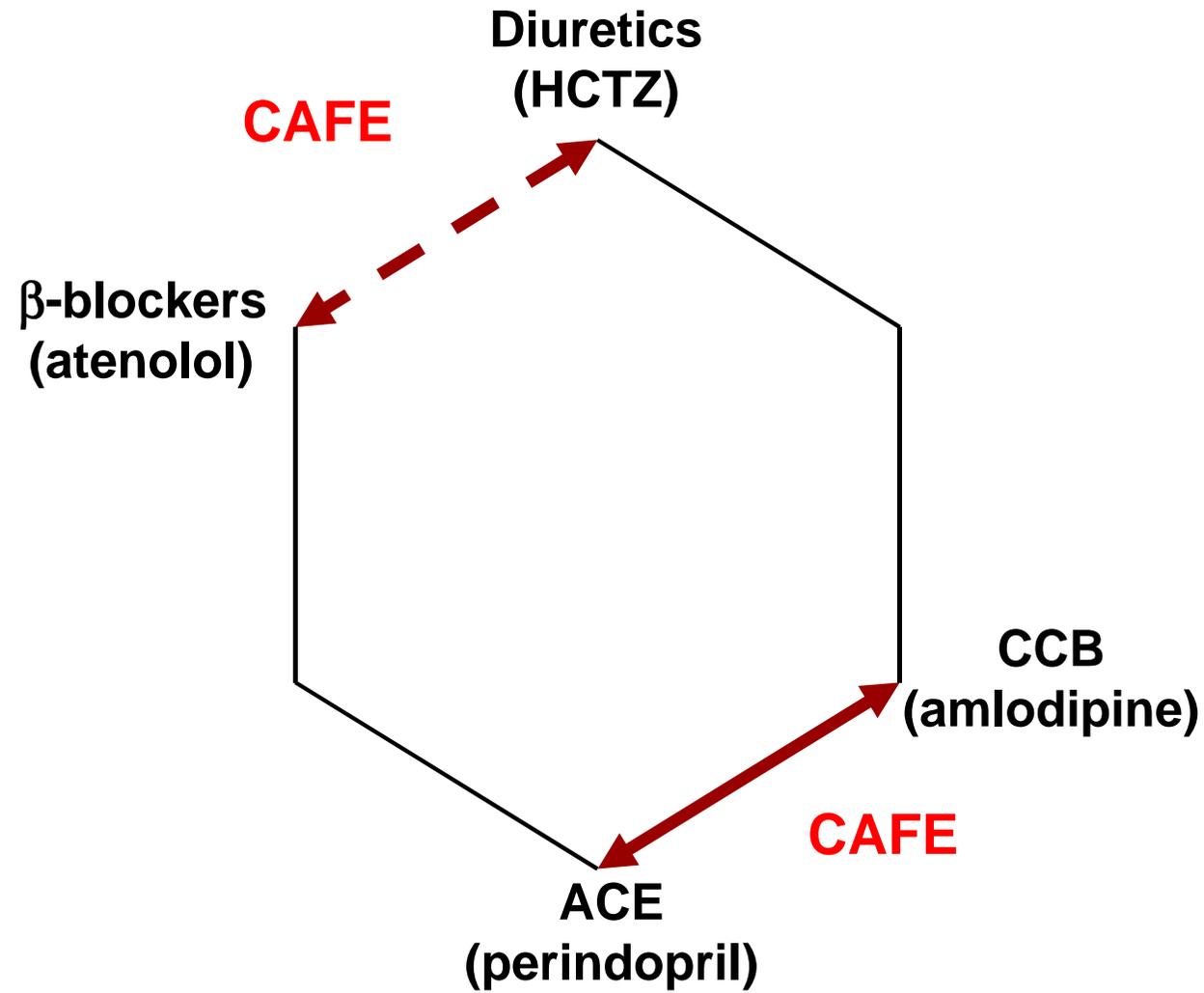
Cardiovascular and renal complications

Central BP

Brachial BP

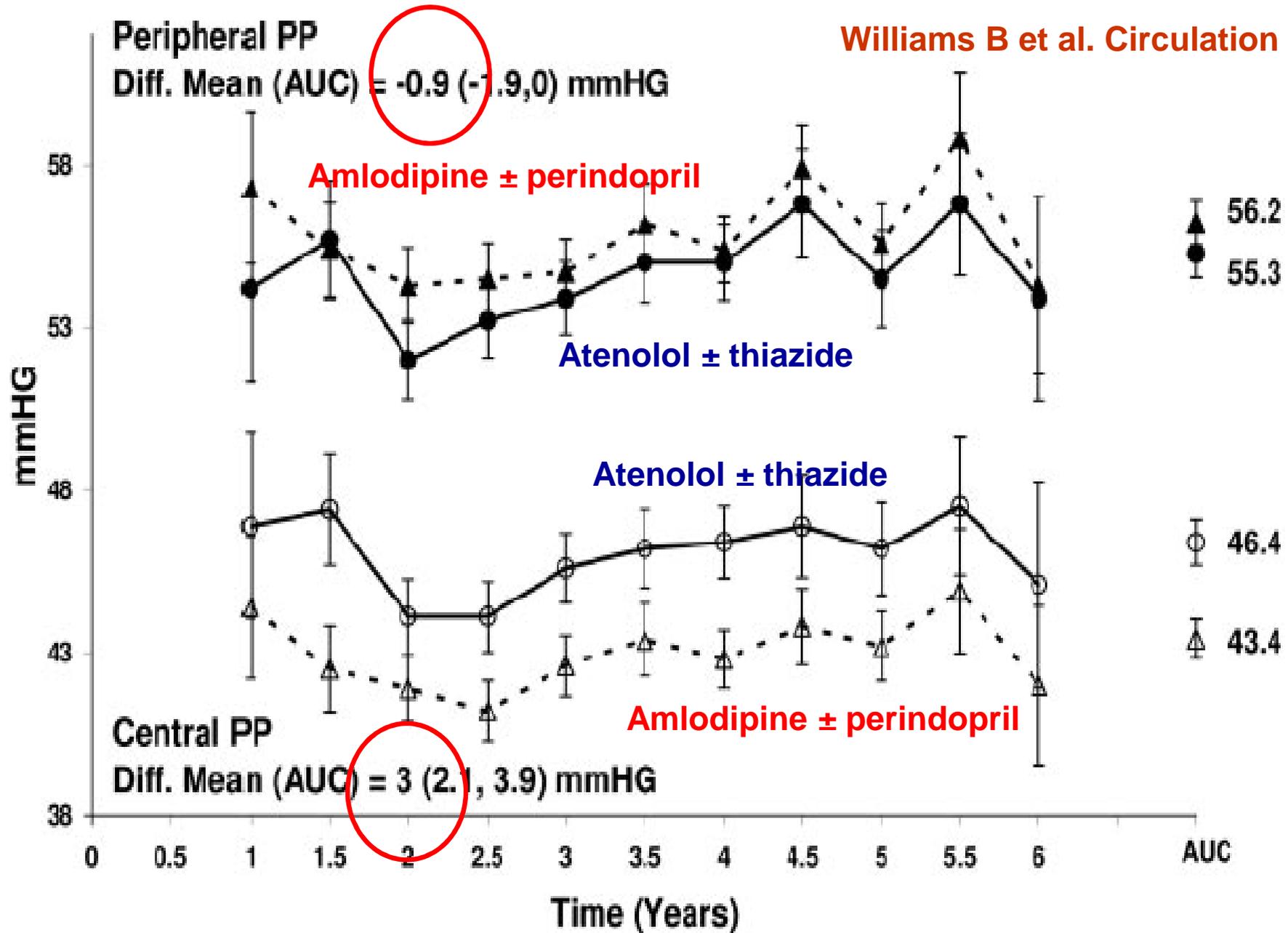


Combinations and central BP

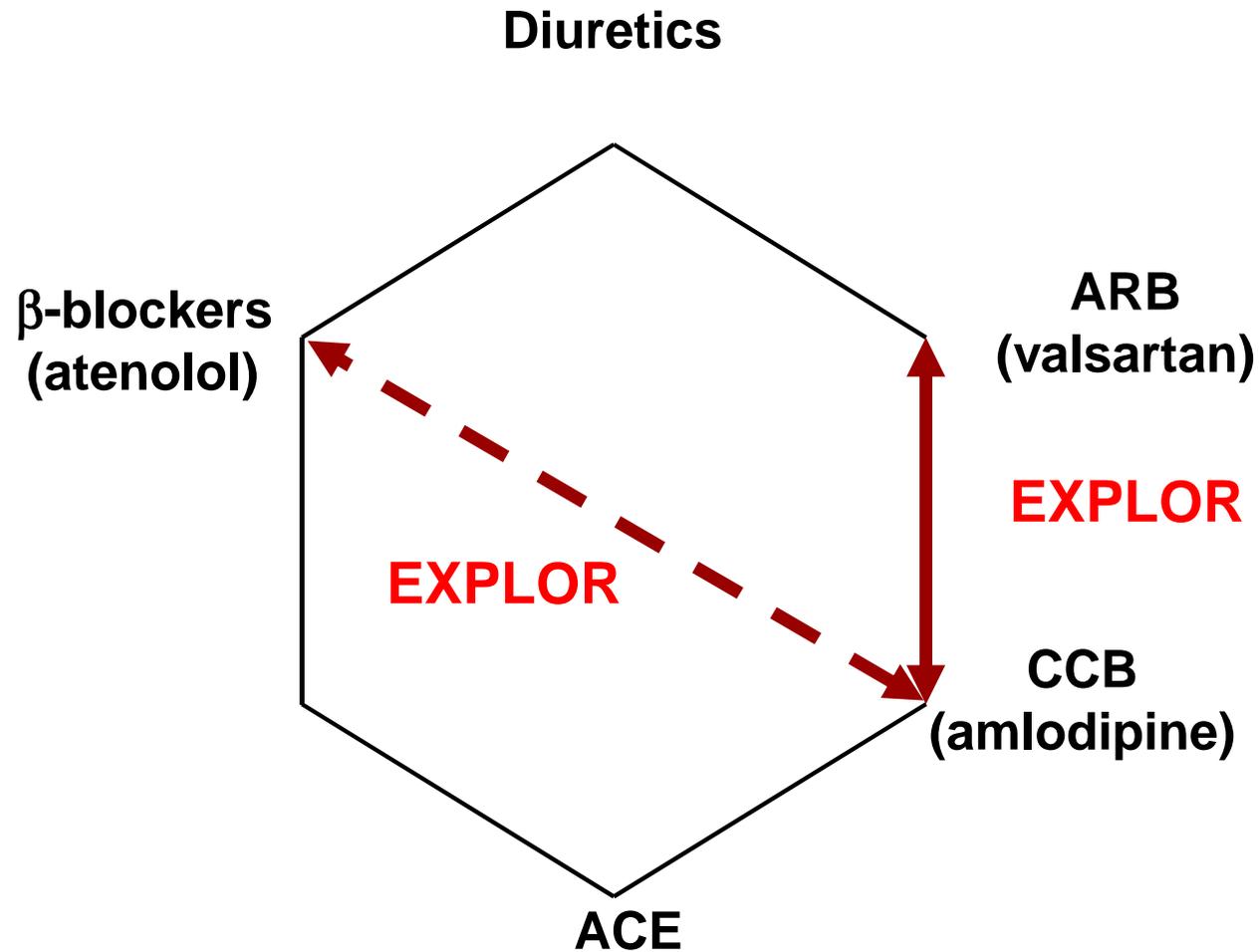


CAFE study

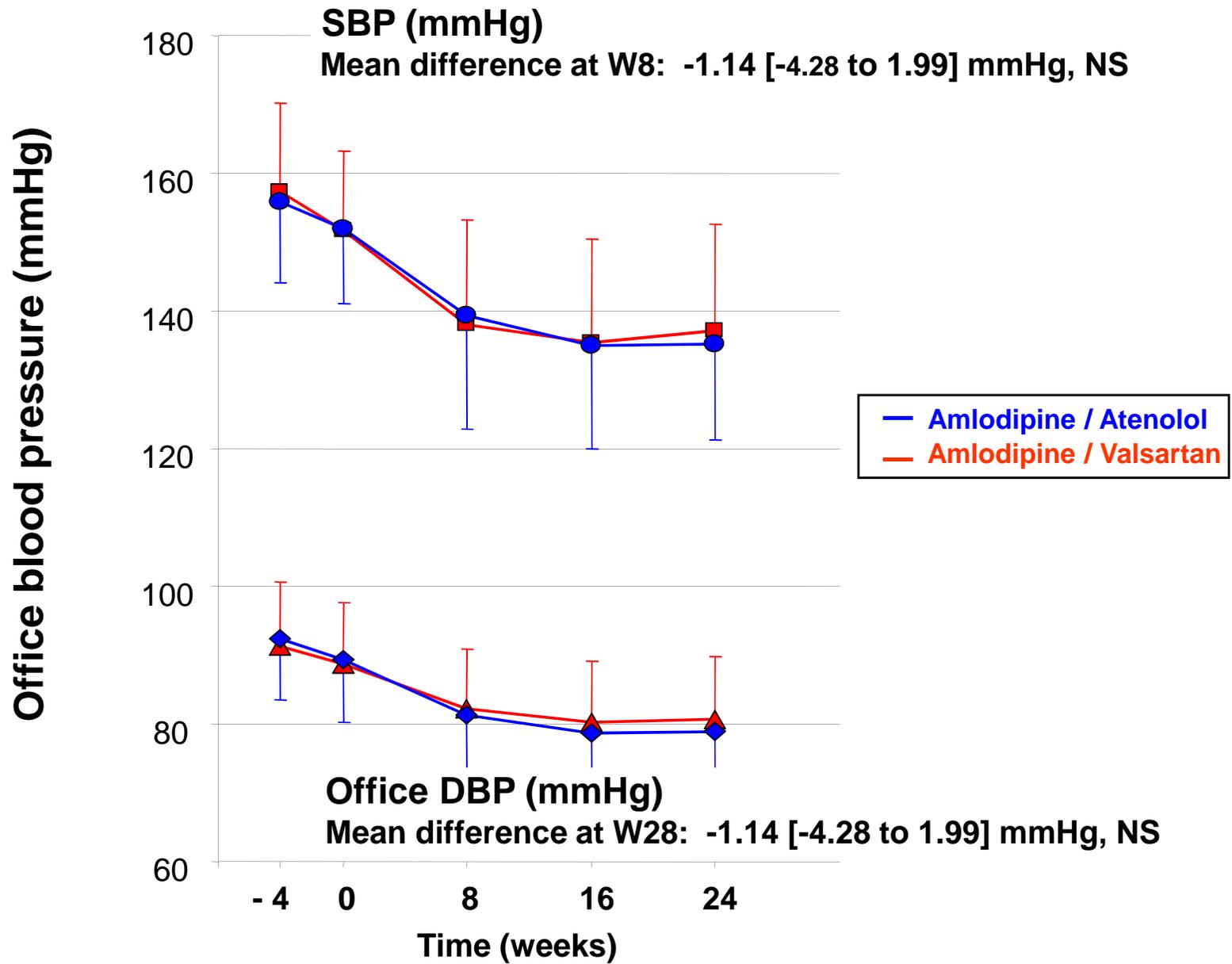
Williams B et al. Circulation 2006



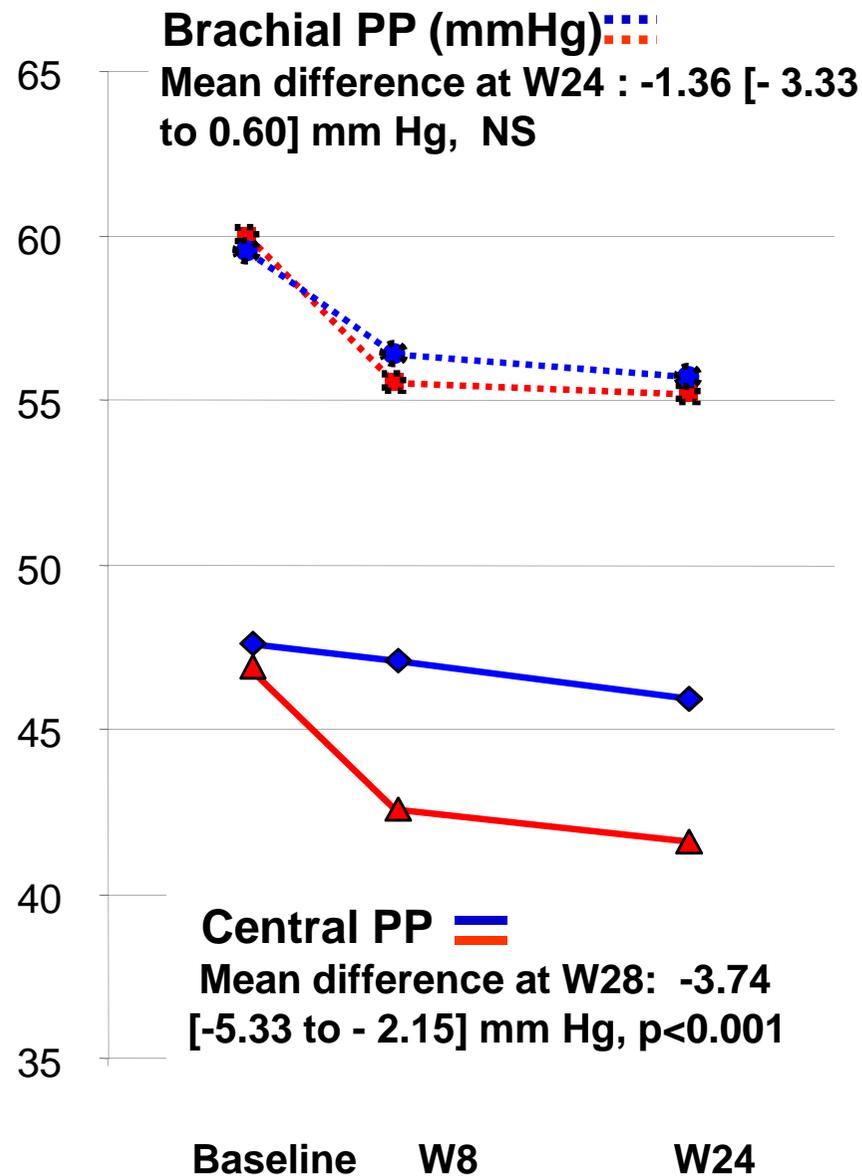
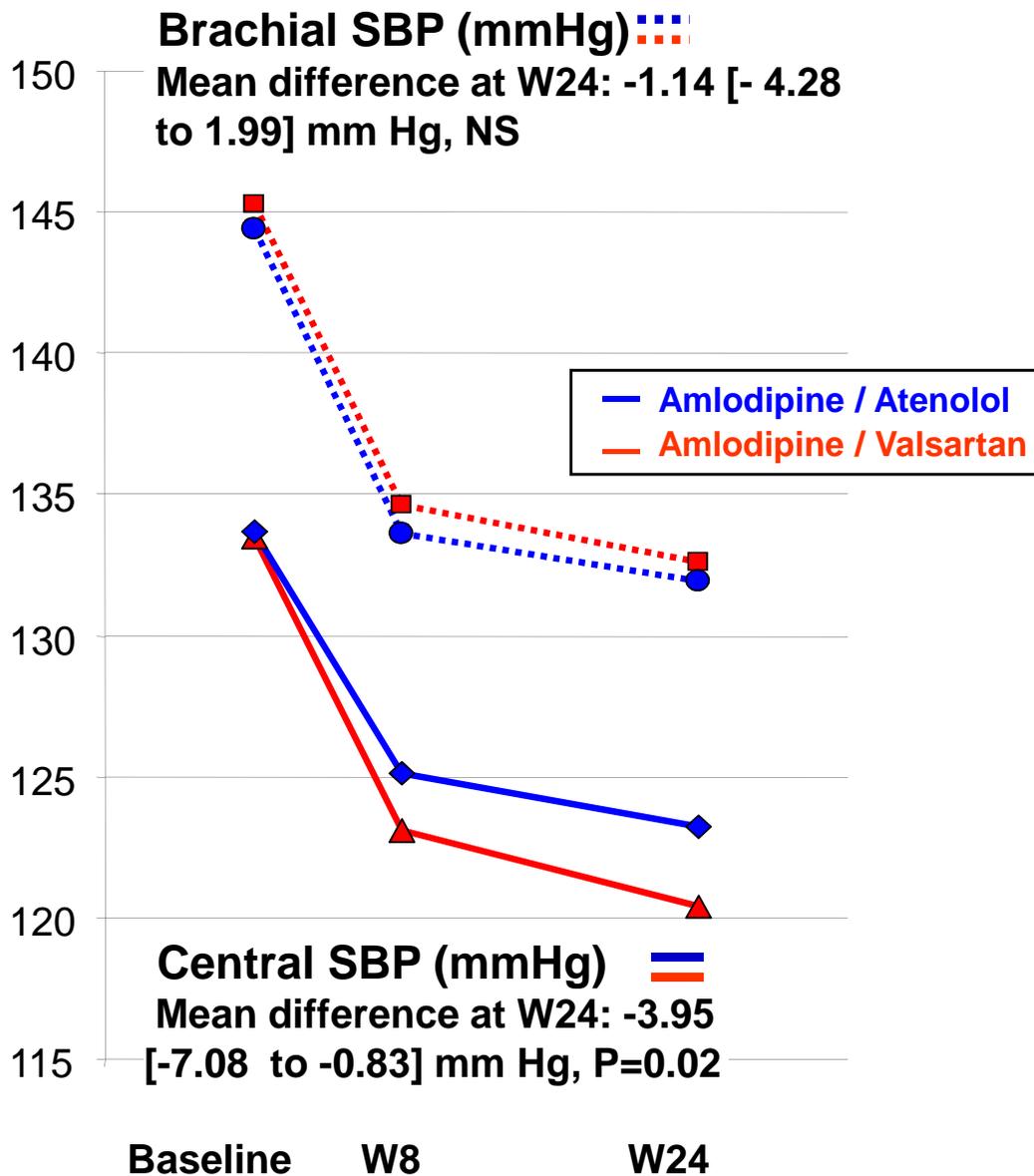
Combinations and central BP



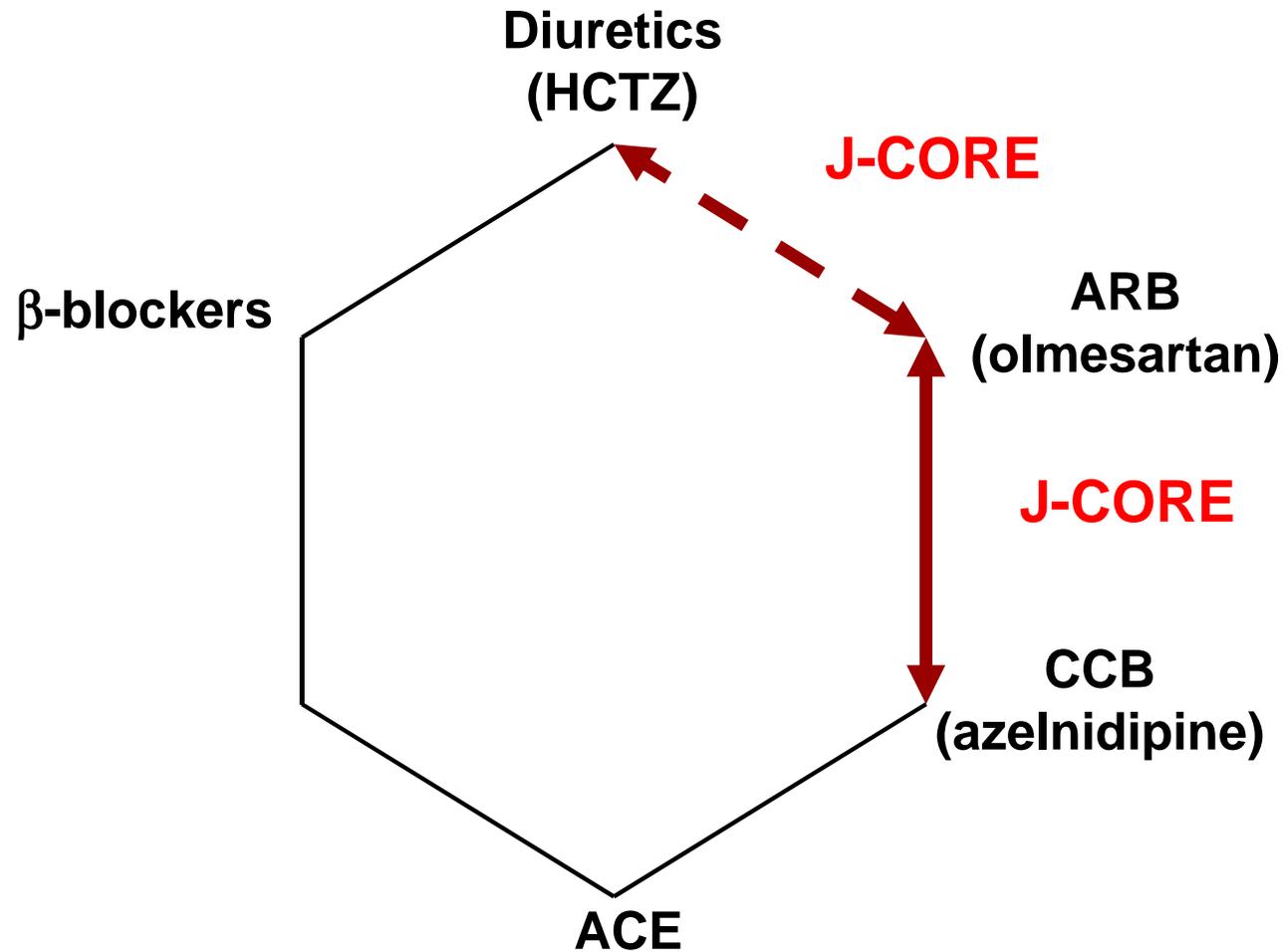
Office brachial BP



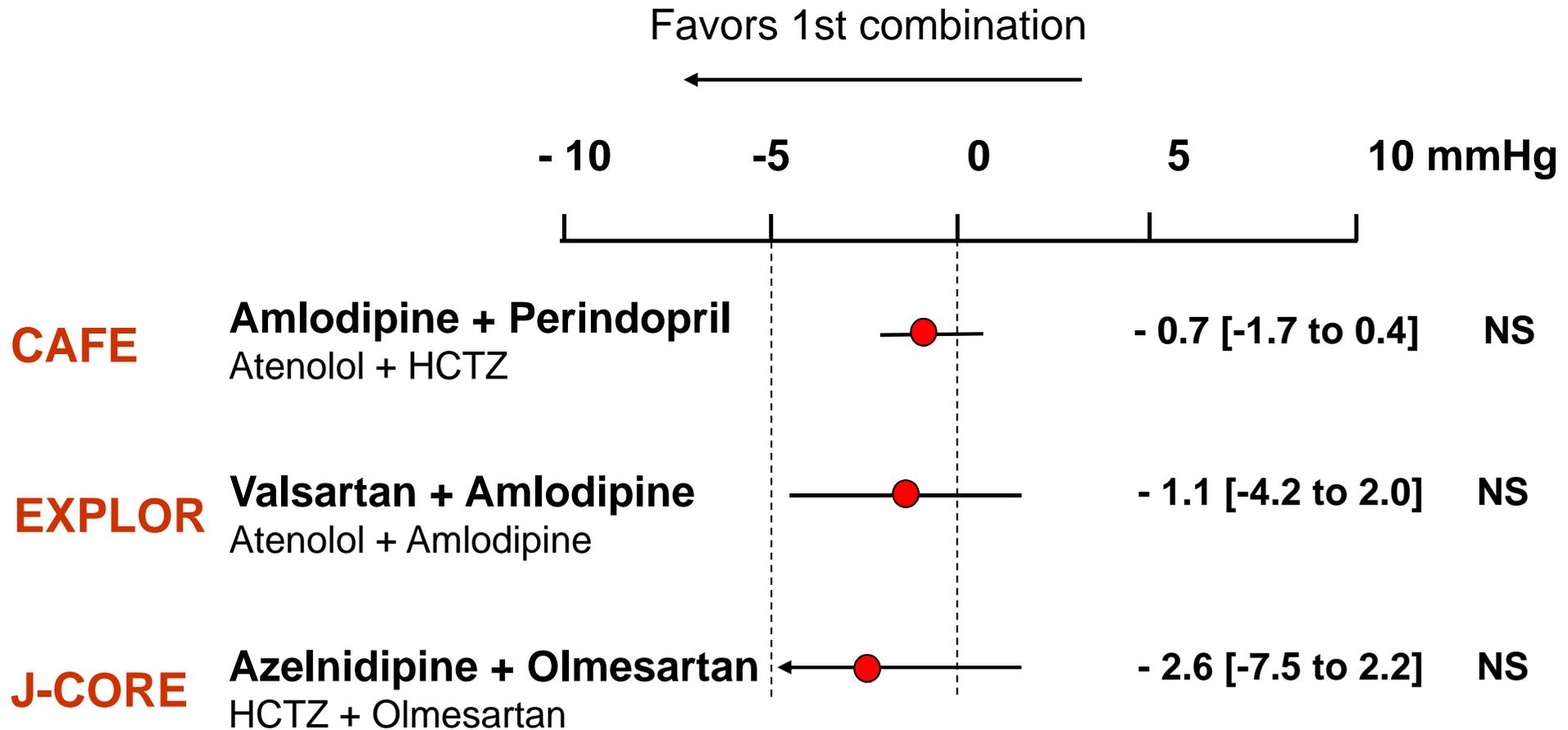
Peripheral vs central BP



Combinations and central BP



Combination therapies: no differential effects on brachial SBP



CAFE. 6 yrs

Williams et al. Circulation 2006

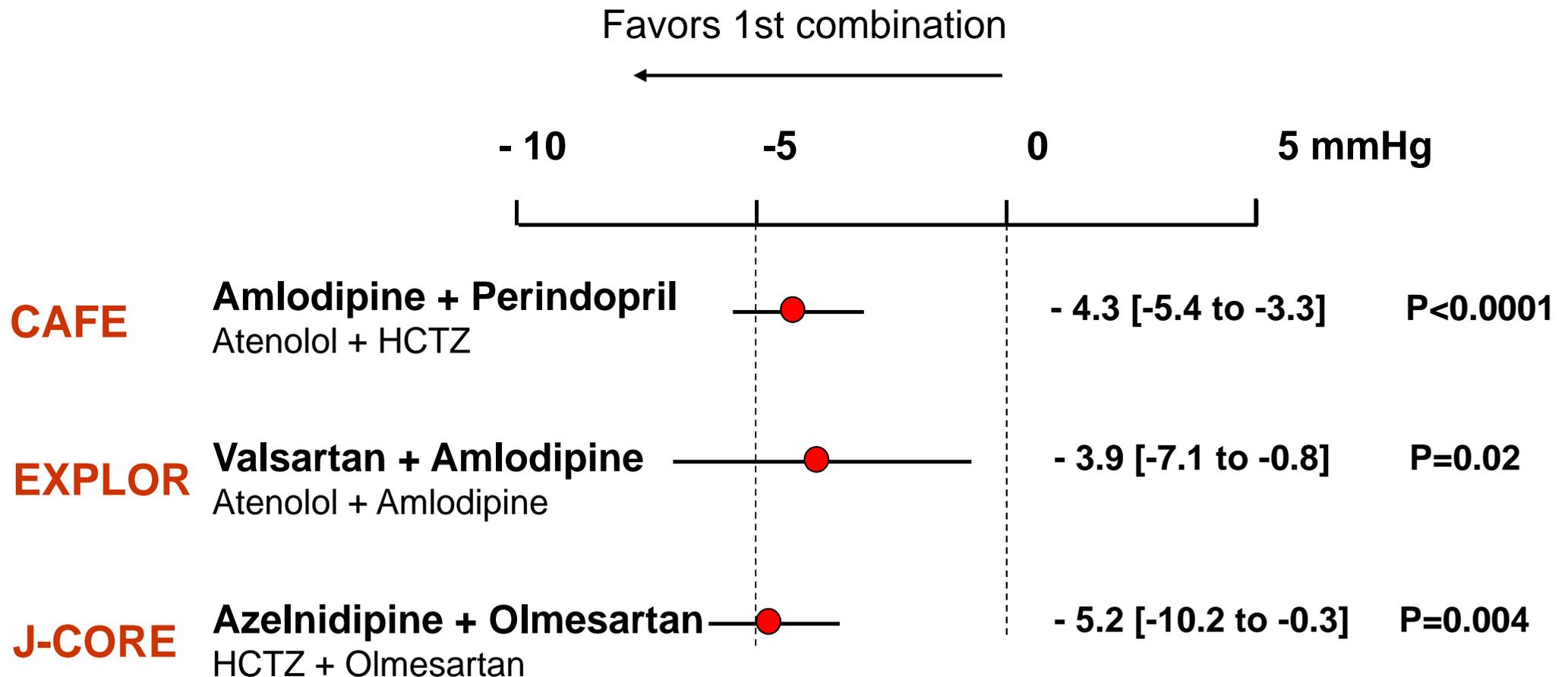
EXPLOR. 6 months

Boutouyrie et al. Hypertension 2010

J-CORE 6 months

Matsui et al. Hypertension 2009

Combination therapies: differential effects on central SBP



CAFE. 6 yrs

Williams et al. Circulation 2006

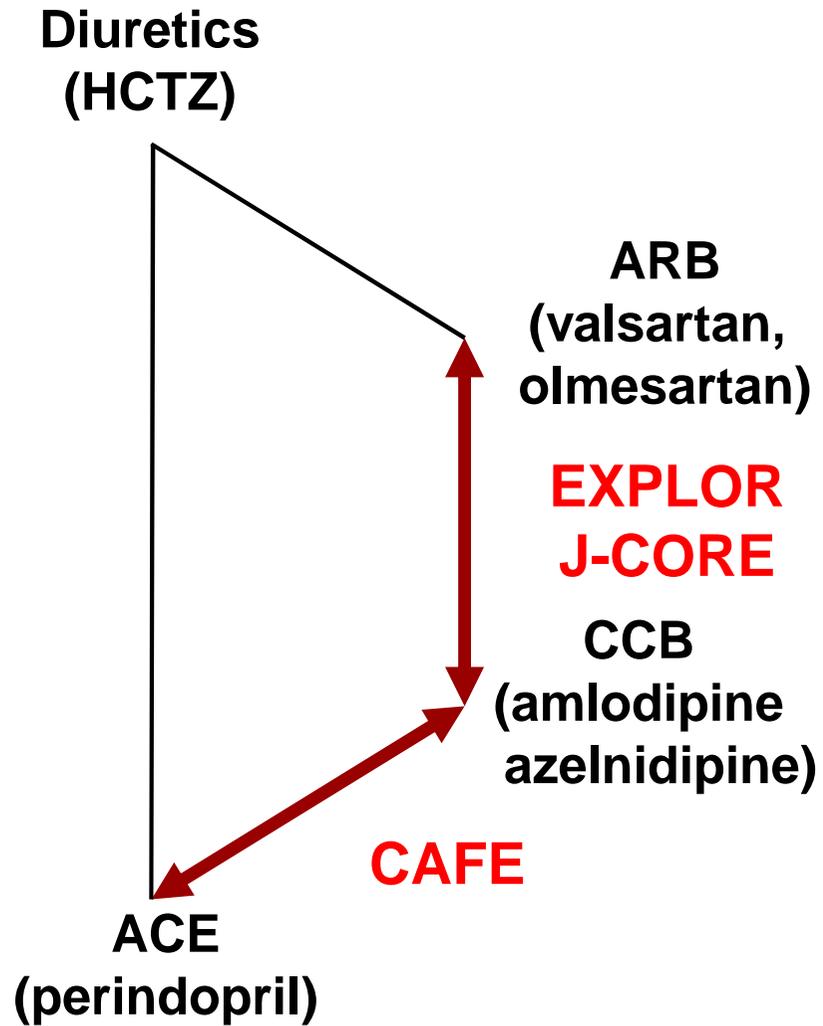
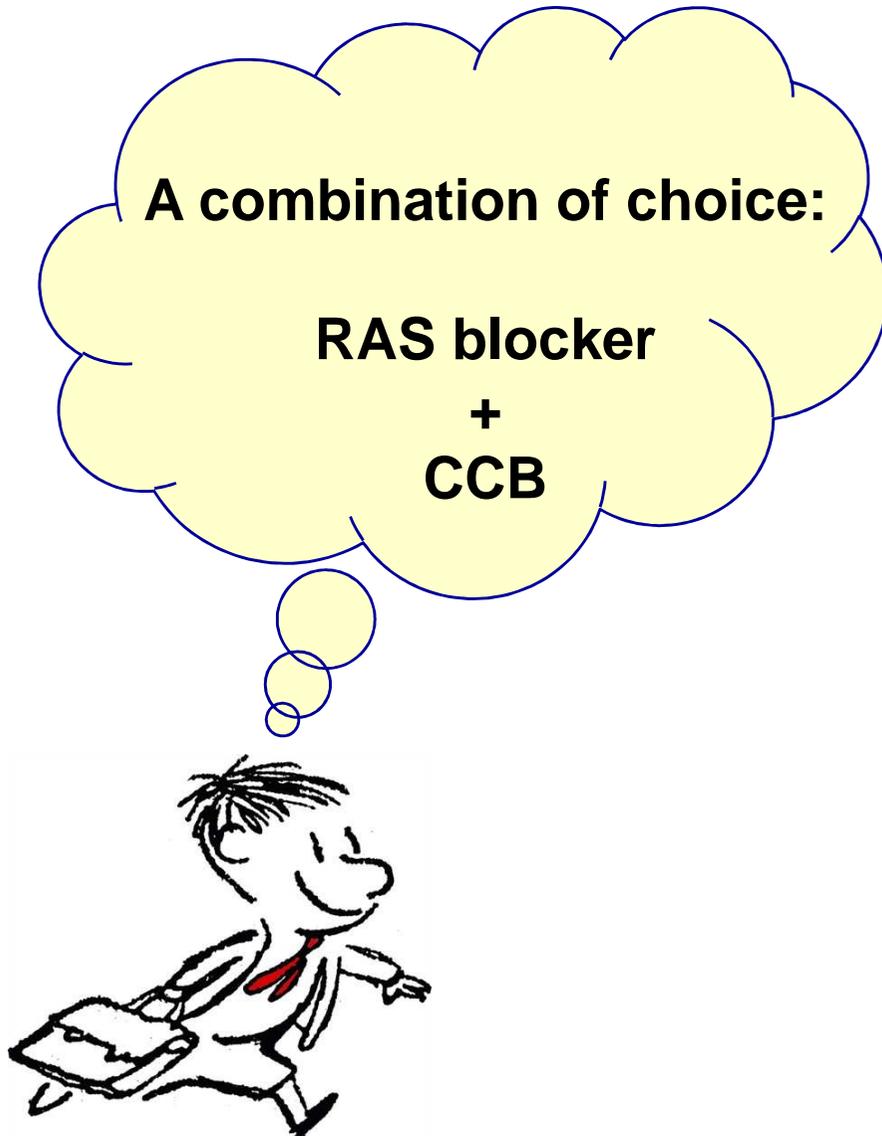
EXPLOR. 6 months

Boutouyrie et al. Hypertension 2010

J-CORE 6 months

Matsui et al. Hypertension 2009

Combinations and central BP



New strategies for treatment of resistant hypertension

Triple associations

- Exforge HCT: valsartan, amlodipine, HCTZ
- Triplixam (Servier): perindopril, amlodipine, HCTZ
 - Not welcome by French ANSM
 - Not reimbursed despite...
 - High efficacy
 - Relatively low cost

The PHARE study

Bobrie et al, J Hypertens 2012

Resistant hypertension

- Failure to reach BP goal despite appropriate three-drug regimen including a diuretic
- 10-30% of hypertensive patients
- Poor CV and general outcome

Irbesartan 300 mg

HCTZ 125 mg

Amlodipine 5 mg

SNB strategy

Spironolactone

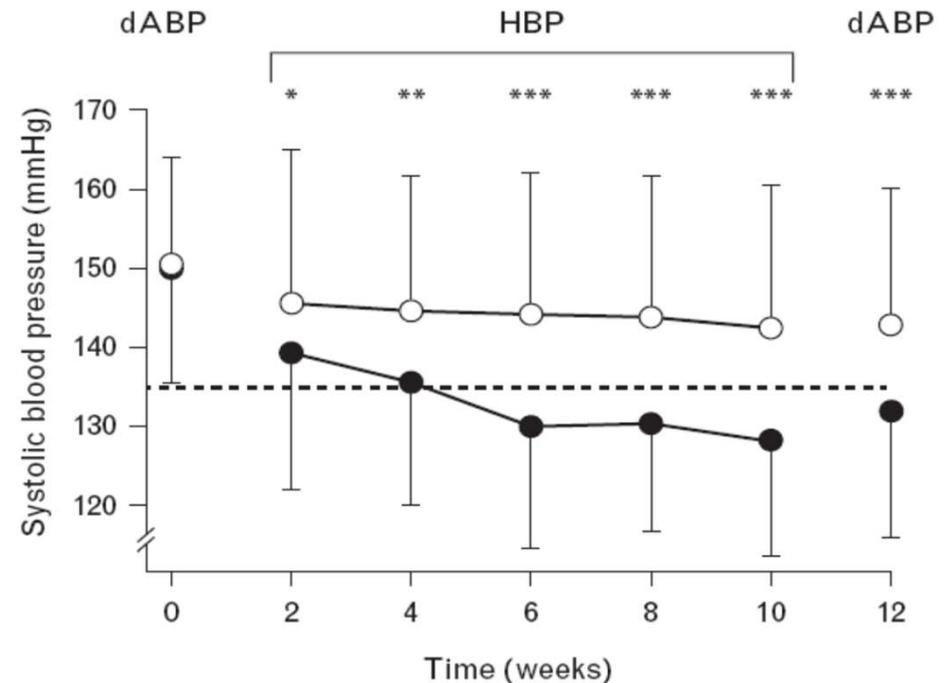
Furosemide

Amiloride

SRASB strategy

Ramipril

Bisoprolol



Errors in clinical trials (Excellence centers)

- Patient xx

- Amlodipine 5
- Indapamide 2.5
- Telmisartan 80
- HCTZ 25
- Temisartan
40/Amlodipine 2.5

- Patient YY

- Candesartan 16
- Valsartan 160
- HCTZ 12.5
- Torasemide 10
- Spironolactone 25
- Amlodipine 10
- Nebivolol 2.5
- Doxazozine 4

Explosive cocktails

- Patient ZZ

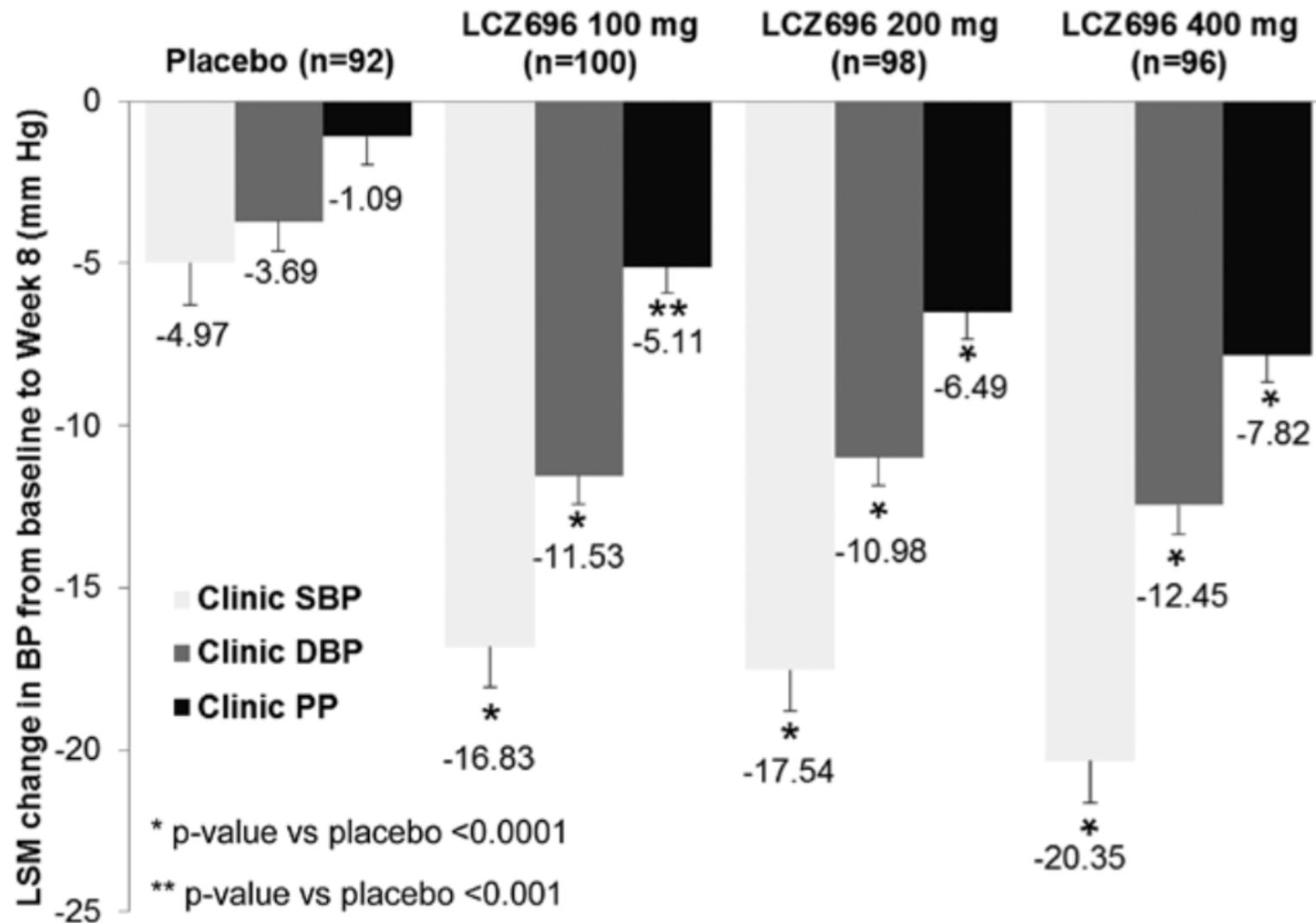
- Amlodipine 10
- Metoprolol 25
- Telmisartan 80 HCTZ 25
- HCTZ 50
- Lisinopril 10
- Ramipril 10
- Lisinopril 10+amlodipine 10

- Patient AA

- Carvedilol 6.25
- Nebivolol 2.5
- Lacidipine 2
- Nitrendipine 10
- Captopril 25
- Losartan 100

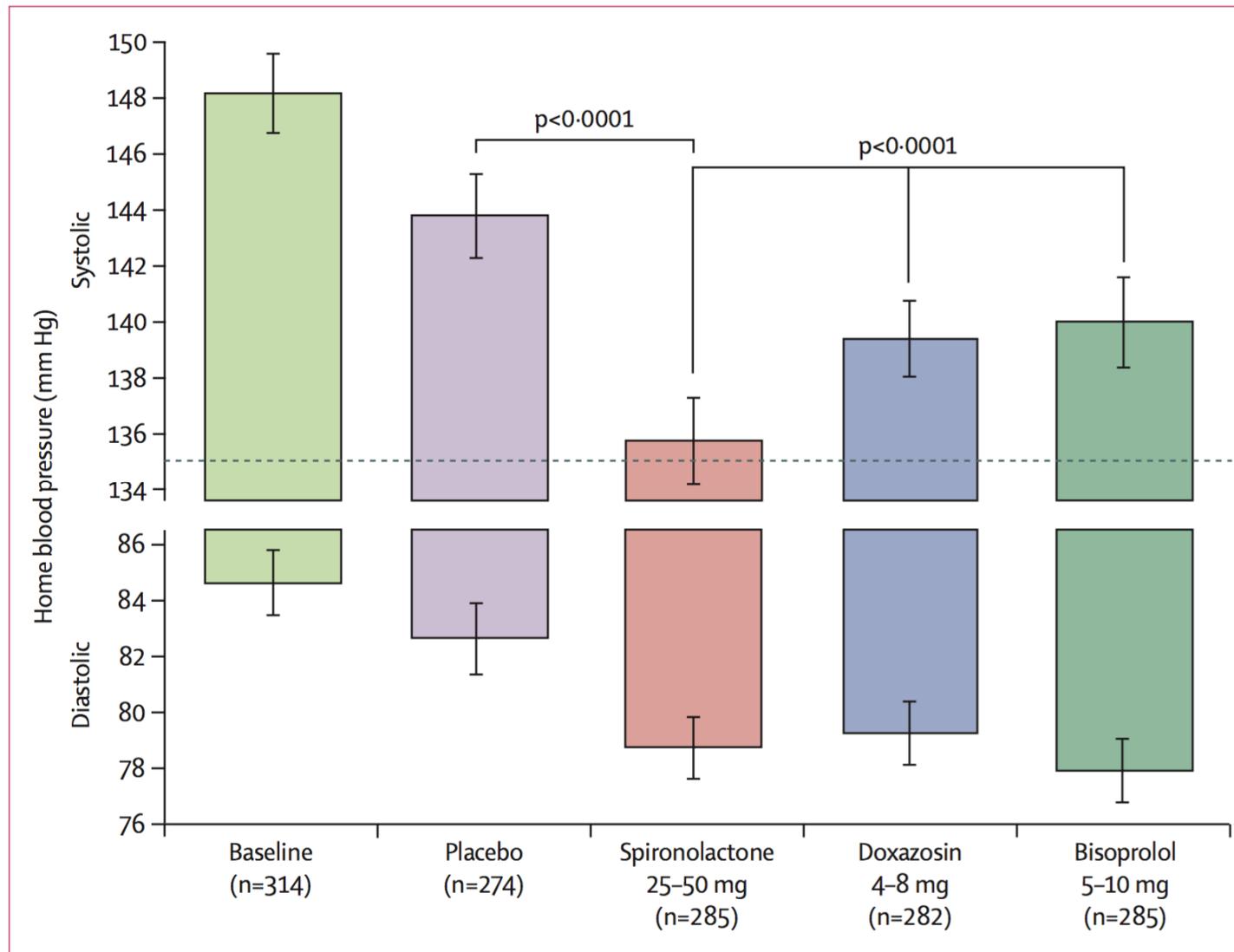


Sacubitril (LCZ696) for treatment of hypertension





Pathways II: add-on treatment in resistant hypertension





Pathways II: add-on treatment in resistant hypertension

Home blood pressure

Meandifferences

Spironolactone vs placebo	- 8.70 (-9.72 to -7.69)	p<0.0001
Spironolactone vs mean bisoprolol and doxazosin	-4.26 (-5.13 to -3.38)	p<0.0001
Spironolactone vs doxazosin	-4.03 (-5.04 to -3.02)	p<0.0001
Spironolactone vs bisoprolol	-4.48 (-5.50 to -3.46)	p<0.0001

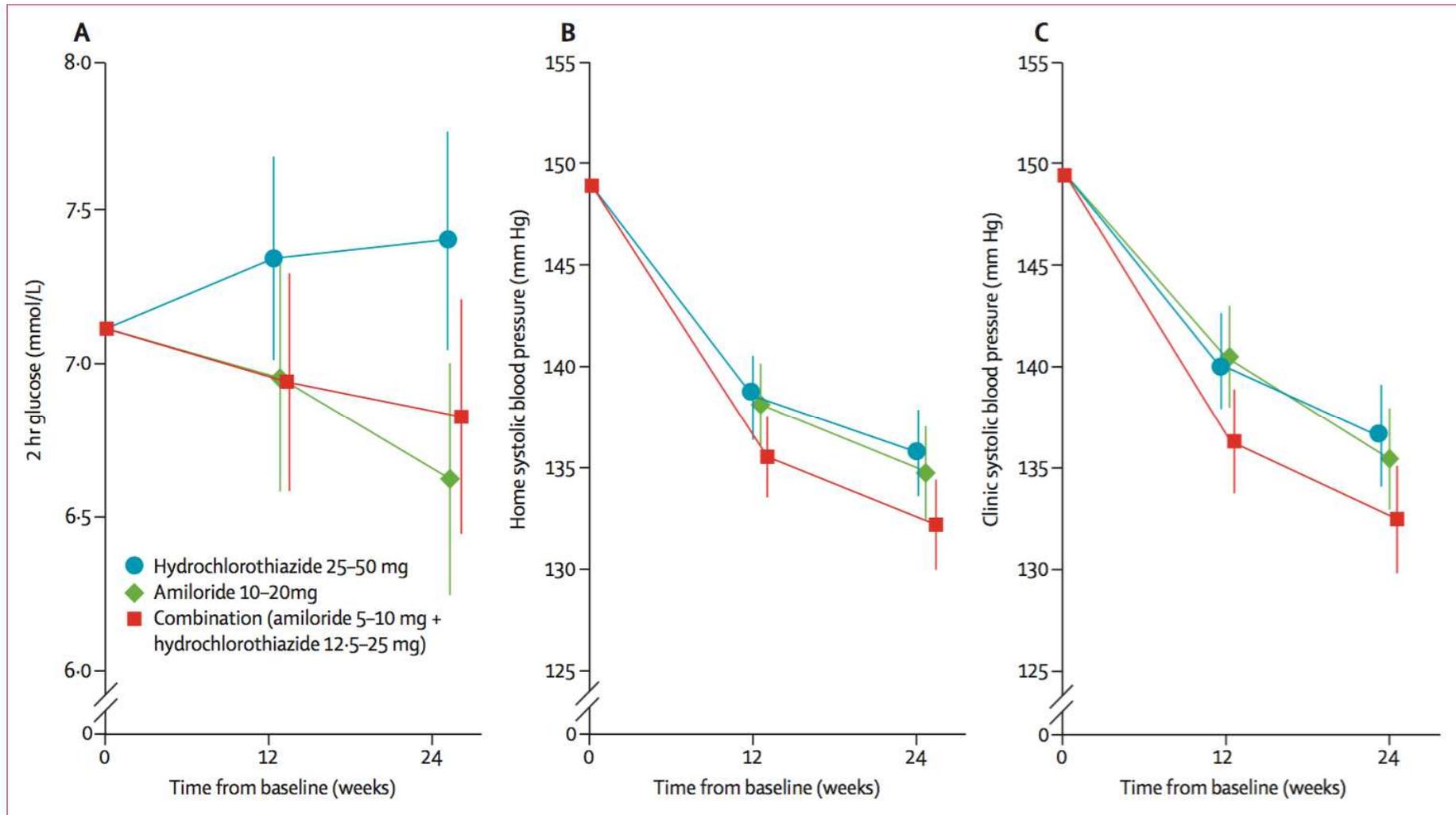
Mean differences

Last measure before visit

Spironolactone vs placebo	-10.2 (-11.7 to -8.74)	p<0.0001
Spironolactone vs mean bisoprolol and doxazosin	-5.64 (-6.91 to -4.36)	p<0.0001
Spironactone vs doxazosin	-5.30 (-6.77 to -3.83)	p<0.0001
Spironolactone vs bisoprolol	-5.98 (-7.45 to -4.51)	p<0.0001



Pathways III: glucose tolerance and BP control with Amiloride ± HCTZ



Fixed combination : triple therapy

Finally, it is important to remember that no less than 15–20% of the patients need more than two antihypertensive drugs to achieve an effective BP reduction.

The **combination of a RAS blocker, a CCB and a thiazide diuretic** may be a rational 3-drug combination,
...although other drugs, such as a β -blocker or an α -blocker, may be included in a multiple approach, depending on the clinical circumstances.

2009 ESH Document