

Approfondimenti sulla gestione della terapia antipertensiva nella malattia renale cronica

Questi pazienti richiedono spesso una combinazione di farmaci antipertensivi per raggiungere la pressione arteriosa target. È importante sottolineare che un piano di gestione personalizzato e basato sull'evidenza rimane la chiave per raggiungere gli obiettivi pressori, ridurre il rischio di malattie CV e rallentare la progressione della MRC

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**¹, **Vito Sollazzo**², **Teresa Marinelli**¹, **Antonio De Luca**²

► Premessa

La malattia renale cronica (MRC) è una condizione sempre più diffusa a livello globale ed è fortemente associata a malattie cardiovascolari. L'ipertensione è sia una causa che un effetto della MRC. Il controllo dell'ipertensione nella MRC è importante in quanto porta al rallentamento della progressione della malattia e alla riduzione del rischio di malattie cardiovascolari. I pazienti con MRC e ipertensione richiedono spesso una combinazione di farmaci antipertensivi per raggiungere la pressione arteriosa target. Alcune terapie farmacologiche forniscono un'ulteriore azione renoprotettiva e/o cardioprotettiva indipendente dalla pressione arteriosa e questo deve essere considerato quando si istituisce la terapia. È importante sottolineare che

un piano di gestione personalizzato e basato sull'evidenza rimane la chiave per raggiungere gli obiettivi di pressione arteriosa, ridurre il rischio di malattie cardiovascolari e rallentare la progressione della MRC.

► Fisiopatologia clinica

Numerosi meccanismi contribuiscono allo sviluppo dell'ipertensione nella MRC e ne influenzano la gestione. L'aumento del tono simpatico, determinato dai segnali afferenti generati dal declino funzionale dei reni, contribuisce allo sviluppo dell'ipertensione nella MRC. Quando l'eGFR diminuisce, c'è una sovraregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) che promuove la ritenzione di acqua e sale. La disfunzione endoteliale è caratteristica della MRC avanzata (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) e la sua associazione con l'ipertensione è ben consolidata. L'aumento della rigidità arteriosa si osserva anche in tutto lo spettro della MRC, è implicato nello sviluppo dell'ipertensione, ed è un fattore di rischio indipendente per eventi

cardiovascolari. Una volta che l'ipertensione si è sviluppata, diversi fattori, tra cui un aumento del metabolismo ossidativo, con conseguente ipossia renale relativa, possono guidare un'ulteriore progressione della pressione arteriosa e della MRC. Normalmente, la pressione arteriosa mostra un calo notturno compreso tra il 10 e 20% circa. Questo è controllato da diversi fattori tra cui le variazioni diurne della funzione autonoma, l'escrezione salina e il RAAS. La disregolazione di questi sistemi nella MRC porta a una pressione arteriosa notturna non discendente o addirittura in aumento, che è associata a un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare e al rischio di progressione della MRC. La proteinuria è un importante marker di danno renale ed è associata in modo incrementale e indipendente alla progressione della MRC e al rischio di malattia cardiovascolare. La quantificazione della proteinuria consente la stratificazione di questo rischio e può anche essere utilizzata come marker di risposta al trattamento.

¹ S.C. Medicina Interna,
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
S. Severo ASL FG

² S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica,
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
S. Severo ASL FG

► Discussione

La MRC è definita come la presenza di ridotta funzionalità renale (una velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] < 60 mL/min/1.73 m²) o danno renale (spesso indicato dalla presenza di proteinuria) per una durata ≥3 mesi. Le linee guida di consenso per gli obiettivi di pressione arteriosa hanno adottato valori <120/80 mmHg nella MRC nativa e <130/80 mmHg nei trapiantati di rene. L'ipertensione è sia causa che effetto della MRC e contribuisce alla sua progressione. Quando l'eGFR diminuisce, l'incidenza e la gravità dell'ipertensione aumentano. Inoltre, l'ipertensione e la MRC sono entrambi fattori di rischio indipendenti per le malattie cardiovascolari. Quando entrambi esistono insieme, i rischi di morbilità e mortalità cardiovascolare sono sostanzialmente aumentati.

Esistono numerosi trattamenti non farmacologici per l'ipertensione nel contesto della MRC. La riduzione dell'assunzione di sodio nella dieta e la perdita di peso sono efficaci nel ridurre la pressione arteriosa e la proteinuria e possono rallentare la progressione della MRC.

Nonostante i benefici degli interventi non farmacologici nella MRC, di solito sono richiesti comunque anche farmaci antipertensivi. Oltre agli effetti diretti di riduzione della pressione arteriosa, alcune terapie farmacologiche forniscono un'ulteriore azione nefroprotettiva e/o cardioprotettiva, che può essere indipendente dai loro effetti di riduzione della pressione arteriosa.

- Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II

(ARB) hanno proprietà sia cardioprotettive che nefroprotettive e sono quindi di particolare valore nei pazienti con MRC. Il blocco del RAAS può ridurre la PA sistolica di circa 20 mmHg nei pazienti con ipertensione e MRC. Questo è simile alla riduzione della pressione arteriosa offerta da calcio-antagonisti e diuretici. È importante sottolineare, tuttavia, che questi agenti offrono una riduzione della proteinuria indipendente dalla pressione arteriosa sia nella MRC diabetica che in quella non diabetica e sono quindi generalmente accettati come trattamento di prima linea dell'ipertensione nei pazienti con MRC proteinurica. In quelli con MRC non proteinurica l'effetto nefroprotettivo superiore del blocco RAAS è stato messo in discussione. Sebbene gli ACE-inibitori possano essere usati come agenti di prima linea in pazienti con ipertensione e MRC non proteinurica, anche i calcioantagonisti e i diuretici dovrebbero essere considerati come scelte alternative di prima linea in questa popolazione. Fino al 50% circa dei pazienti l'inibizione cronica dell'ACE porta alla riattivazione dell'angiotensina II con conseguente attenuazione dell'efficacia del blocco del RAAS. È stato quindi ipotizzato che l'aggiunta di un ARB a quelli già stabiliti sull'ACE-inibizione potrebbe migliorare gli esiti cardiovascolari e renali. La terapia di combinazione è stata associata a un'aumentata incidenza di effetti avversi senza una riduzione significativa dell'esito primario di morte per malattie cardiovascolari, infarto del miocardio, ictus o insufficienza cardiaca. La terapia di combinazione sia con un ACE inibitore che con ARB non è quindi consi-

gliata nei soggetti con MRC. I potenziali problemi associati al blocco RAAS includono l'iperkaliemia e lo sviluppo di un danno renale acuto. Un aumento della creatinina sierica è spesso osservato dopo l'inizio del blocco RAAS a causa di una riduzione della pressione intraglomerulare. Il significato di questa caduta transitoria di eGFR non è chiaro. Le linee guida suggeriscono che un aumento della creatinina sierica fino al 30% con successiva stabilizzazione dovrebbe essere accettato dopo l'inizio del blocco RAAS poiché è probabile che ciò conferisca una nefroprotezione a lungo termine.

- Il sovraccarico di volume, spesso subclinico, colpisce fino al 50% delle persone con MRC ed è un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari. La terapia diuretica può ridurre l'espansione del volume e ha dimostrato di migliorare l'indice di massa ventricolare sinistro e la rigidità arteriosa nei soggetti con MRC. Pertanto, i diuretici sono spesso usati come parte della terapia farmacologica combinata nella MRC e offrono effetti antiipertensivi e cardioprotettivi. I diuretici dell'ansa sono preziosi, anche se spesso sono necessarie dosi più elevate nei soggetti con eGFR inferiore poiché il meccanismo d'azione tubulare di questi farmaci si basa innanzitutto sulla filtrazione glomerulare. La combinazione di un diuretico dell'ansa e tiazidico è particolarmente potente e si deve prestare attenzione per evitare la deplezione di liquidi. I diuretici dovrebbero generalmente essere evitati nei pazienti con malattia del rene policistico a causa della crescita accelerata della cisti e della perdita della funzione escretoria associata al

loro uso. Gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi riducono efficacemente la pressione arteriosa nella malattia renale cronica, ma corrono il rischio di esacerbare l'iperkaliemia. È stato dimostrato che questi agenti migliorano la funzione sistolica e diastolica nella MRC precoce e pertanto possono essere di particolare valore nei pazienti con concomitante disfunzione ventricolare sinistra. Non è chiaro se questo effetto sia dovuto alla sola riduzione della pressione arteriosa.

- Sia i calcioantagonisti diidropiridinici che quelli non diidropiridinici sono utili nella gestione dell'ipertensione nella MRC. I calcioantagonisti diidropiridinici possono essere usati come terapia di prima linea nella MRC non proteinurica, da soli o in combinazione. Nella MRC proteinurica il loro effetto è inferiore al blocco del RAAS. Tuttavia, l'aggiunta di un calcioantagonista diidropiridinico a pazienti proteinurici con blocco del RAAS consolidato migliora il controllo della pressione arteriosa senza peggiorare la proteinuria. Ciò si è riflesso nelle linee guida ESC/ESH che sostengono la terapia di combinazione con un ACE-inibitore e calcioantagonista come terapia di prima linea nei pazienti proteinurici. I calcioantagonisti non diidropiridinici hanno un effetto superiore sulla riduzione della proteinuria e sono altrettanto efficaci dei calcioantagonisti diidropiridinici in termini di controllo della pressione arteriosa.

- I β -bloccanti (antagonisti β -adrenergici) riducono efficacemente la pressione arteriosa nella MRC a causa del loro effetto sul sistema nervoso simpatico disregolato. I benefici cardioprotet-

tivi di questi farmaci sono ben consolidati. Negli studi sugli animali, i β -bloccanti mostrano anche effetti renoprotettivi, inclusa una riduzione dello sviluppo della fibrosi interstiziale a seguito di danno renale. È anche probabile che i β -bloccanti escreti a livello epatico e quelli con proprietà vasodilatatorie aggiuntive (come il carvedilolo) siano di particolare utilità.

- Gli α -bloccanti ad azione periferica (antagonisti degli α -adrenergici) sono comunemente usati come parte della terapia di combinazione per la gestione dell'ipertensione nella MRC. Ciò può essere dovuto a un profilo farmacocinetico che non è disturbato dalla diminuzione dell'eGFR oltre agli effetti favorevoli sul controllo glicemico. Diversi studi hanno dimostrato la loro efficacia come terapia aggiuntiva nella gestione dell'ipertensione nella MRC. Gli α -bloccanti non dovrebbero, tuttavia, essere considerati per la terapia di prima linea, in quanto sono meno efficaci di altri agenti per ridurre l'incidenza di malattie cardiovascolari.

L'ipertensione nei pazienti sottoposti a emodialisi spesso persiste nonostante l'ultrafiltrazione aggressiva. Possono essere utilizzate tutte le classi di antipertensivi, sebbene i dati in merito siano limitati. L'uso dei β -bloccanti è particolarmente attraente in quanto mitigano alcuni degli effetti aritmogeni della dialisi e riducono la rigidità arteriosa e l'ipertrofia ventricolare sinistra, entrambe accelerate nella malattia renale allo stadio terminale. La scelta del β -bloccante rimane controversa, in parte a causa dei gradi variabili di clearance del farmaco durante l'emodialisi.

Come per l'emodialisi, attualmen-

te non esistono studi clinici randomizzati che esplorino il modo migliore per gestire l'ipertensione dopo il trapianto di rene. L'ipertensione è una patologia post-trapianto comune, con molteplici fattori che contribuiscono al suo sviluppo. Più del 90% dei riceventi di un trapianto di rene che ricevono un regime di immunosoppressione sarà iperteso dopo il trapianto. È anche più probabile che la pressione arteriosa sia incontrollata, con circa il 50% che non riesce a raggiungere una pressione arteriosa sistolica <140 mmHg a un anno. Una pressione arteriosa più elevata è associata a un maggior rischio di malattie cardiovascolari, che è la principale causa di morte dopo il trapianto di rene. È probabile che una cardioprotezione più ampia, compresa la terapia ipolipemizzante e antiplastrinica, sia benefica nella maggior parte dei pazienti.

Rimane infine un bisogno insoddisfatto di opzioni terapeutiche in grado di rallentare la progressione della MRC e attenuare il rischio cardiovascolare associato. L'interesse per gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i), si è intensificato in seguito a diversi studi che hanno dimostrato un significativo rallentamento della progressione della MRC e una riduzione dell'esito composito di morte per malattie cardiovascolari (compresi infarto del miocardio ed ictus cerebrali) nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Anche l'interesse per la denervazione renale per l'ipertensione resistente è stato rinnovato in seguito ai risultati di un altro studio randomizzato; tuttavia, esistono ancora dubbi significativi sul fatto che questo trattamento sia efficace e sicuro nella MRC.

► Conclusioni

L'ipertensione e la MRC sono strettamente collegate. I pazienti con MRC hanno ipertensione quasi universalmente e l'ipertensione incontrollata accelera il declino della funzione renale. La fisiopatologia dell'ipertensione nella MRC è complessa ed è in gran parte correlata alla ridotta massa del nefrone, all'iperattivazione del sistema nervoso simpatico, al coinvolgimento del sistema renina-angiotensina-aldosterone e alla disfunzione endoteliale generalizzata.

Quando si inizia un trattamento antipertensivo, si dovrebbe prendere in considerazione l'assunzione di due farmaci di classi diverse. Gli agenti primari tipici sono gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAAS), che includono inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) e bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), nonché calcioantagonisti e diuretici. I beta-bloccanti, d'altra parte, mancano di prove di beneficio, aumentano il rischio di diabete di tipo 2 di nuova insorgenza e forse dovrebbero essere evitati come terapia di prima linea a meno che non siano indicati per le malattie cardiovascolari. I calcioantagonisti diidropiridinici sono comunemente usati in aggiunta a un ACEi o ARB sulla base della loro capacità sinergica di ridurre la pressione arteriosa. Esistono anche evidenze che suggeriscono che i calcioantagonisti non diidropiridinici hanno un effetto antiiproteinurico più pronunciato e possono essere una ragionevole opzione terapeutica per la MRC proteinurica nonostante le dosi massime di ACEi o ARB. I calcioantagonisti come

la nifedipina dovrebbero essere evitati, particolarmente in pazienti con proteinuria, in quanto possono trasmettere più facilmente pressioni sistemiche allo spazio glomerulare. I diuretici sono anche una ragionevole scelta terapeutica di seconda linea, specialmente in pazienti con ridotta funzionalità renale e ipervolemia. L'ipertensione resistente, definita come pressione arteriosa incontrollata nonostante l'uso di tre farmaci antipertensivi, uno dei quali è un diuretico, è comune con la MRC. Prima di diagnosticare un individuo con ipertensione resistente, i medici devono confermare le accurate misurazioni cliniche della pressione arteriosa e utilizzare le misurazioni pressorie fuori sede per escludere la pseudo-resistenza. Gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi riducono la pressione arteriosa

nell'ipertensione resistente. Tuttavia, l'iperkaliemia può rappresentare un problema, in particolare se aggiunta a un background di ACEi o ARB in un contesto di GFR ridotto, come si osserva nella MRC avanzata. Tra i pazienti con rischio cardiovascolare e MRC, potrebbero esserci indicazioni per farmaci come i beta-bloccanti, sebbene il doppio blocco alfa e beta possa essere superiore nella riduzione della pressione arteriosa grazie al suo effetto vasodilatatore aggiuntivo. Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 sono stati anche associati a riduzioni significative della pressione arteriosa in individui con diabete mellito di tipo 2, così come in pazienti con ipertensione resistente, e hanno mostrato una lodevole riduzione della progressione della malattia renale e della mortalità cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Cheung AK, Rahman M et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephro* 2017; 28: 2812-2823.
- Drawz PE, Agarwal A et al. Concordance Between Blood Pressure in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial and in Routine Clinical Practice. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1655-1663.
- Georgianos PI, Agarwal R. Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Diagnosis, Classification, and Therapeutic Targets. *Am J Hypertens* 2021; 34: 318-326.
- Hayer R, Kirley K et al. Using web-based training to improve accuracy of blood pressure measurement among health care professionals: A randomized trial. *J Clin Hypertens* 2022; 24: 255-262.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99(3S): S1-S87.
- Nazarzadeh M, Bidel Z et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021; 398: 1803-1810.
- Rahman M, Wang X et al. Prognostic Significance of Ambulatory BP Monitoring in CKD: A Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 2609-2621.
- Viazi F, Leoncini G et al. Antihypertensive treatment and renal protection: is there a J-curve relationship? *J Clin Hypertens* 2018; 20: 1560-1574.