

Iperensione arteriosa e danno d'organo: ruolo della terapia antialdosteronica

Paolo Gino Mormino
Clinica Medica IV
Università degli Studi
di Padova

La maggiore conoscenza degli effetti dell'aldosterone sull'ipertensione arteriosa e sul danno d'organo suggerisce un ampio ruolo degli antialdosteronici nella pratica clinica. Numerosi studi dimostrano infatti l'efficacia antipertensiva e la maggiore protezione dal danno d'organo a livello cardiaco e renale della terapia antialdosteronica

Nonostante la disponibilità di farmaci efficaci e sicuri, il controllo dell'ipertensione arteriosa rimane una sfida aperta per la medicina moderna. Si stima infatti che la percentuale di soggetti ipertesi ben controllati dal trattamento, cioè con pressione arteriosa <140/90 mmHg, sia circa il 50%, anche nel nostro Paese.

Alcuni dati mostrano come anche tra i pazienti coinvolti nei trials clinici, quindi particolarmente seguiti e controllati, i livelli pressori risultano non adeguati in circa un terzo dei casi¹. La conseguenza di questo quadro è la mancata riduzione dei rischi legati all'innalzamento pressorio, dagli eventi vascolari al danno d'organo.

Le cause dell'insufficiente controllo pressorio possono essere diverse e riguardano principalmente scarsa compliance e scelte terapeutiche inadeguate. In questo contesto, l'individuazione di strategie in grado di agire efficacemente sia sui valori pressori sia sulle conseguenze dell'ipertensione può consentire un raggiungimento più soddisfacente degli obiettivi terapeutici.

■ Ruolo dell'aldosterone

In un'ottica di approfondimento dei meccanismi sottostanti all'ipertensione arteriosa e al danno d'organo, diversi dati hanno portato a riconsiderare il ruolo dell'aldosterone. Oltre ad incrementare il riassorbimento di sodio e acqua, aumentando quindi la volemia, l'aldosterone svolge una varietà di azioni a livello cardiaco, vascolare e renale, che a lungo termine sono in grado di provocare danno degli or-

gani bersaglio, come danno endoteliale, rimodellamento cardiaco, danno renale. Queste attività hanno a che fare soprattutto con l'induzione di processi infiammatori, sintesi di collagene e sviluppo di fibrosi interstiziale. Proprio questa maggiore conoscenza degli effetti dell'aldosterone sta suggerendo, nella pratica clinica, un diverso e più ampio ruolo degli antagonisti dell'aldosterone². I farmaci antialdosteronici, infatti, antagonizzano l'aldosterone a livello recettoriale e ne contrastano gli effetti negativi sia sull'ipertensione che sul danno d'organo.

■ Effetti antipertensivi degli antialdosteronici

Numerosi studi clinici dimostrano che in pazienti con ipertensione non controllata dalla terapia di prima linea con ACE-I o sartani (ARB), associati o meno al diuretico tiazidico, l'aggiunta di un antialdosteronico, ad un dosaggio medio di 50 mg/die, assicura una ulteriore e consistente riduzione pressoria dell'ordine di -20 mmHg per la sistolica e -10 mmHg per la diastolica, tale da far rientrare il paziente nel target pressorio (tabella 1).

Nello studio di Sharabi, condotto su

pazienti con ipertensione non controllata (166/94 mmHg al basale), nei soggetti trattati aggiungendo un antialdosteronico l'entità dell'effetto antipertensivo ha consentito di raggiungere il target pressorio; questo risultato non è stato raggiunto con l'aggiunta di un altro farmaco scelto tra calcioantagonisti, alfa, beta-bloccanti o diuretici tiazidici³. Tali risultati sono stati confermati anche in un braccio dello studio ASCOT, condotto su oltre 1.400 pazienti con ipertensione non controllata (157/85 mmHg) alcuni dei quali in trattamento con ACE-I, in cui l'aggiunta dell'antialdosteronico ha ridotto ulteriormente i valori pressori (PAS/PAD -22/-10 mmHg), portando i pazienti a target⁴.

■ Sicurezza degli antialdosteronici

La compliance e la persistenza al trattamento antipertensivo, condizioni indispensabili per il successo della terapia, sono strettamente associate alla tollerabilità e alla sicurezza dei farmaci prescritti. In questo senso gli antialdosteronici hanno prodotto risultati rassicuranti.

Dati di letteratura mostrano un'incidenza trascurabile (<1%) di effetti collaterali quali cefalea, crampi, orticaria,

Tabella 1

Efficacia dell'aggiunta dell'antialdosteronico, 50 mg/die, alla terapia antipertensiva di prima linea

Studio	Δ PAS/PAD (mmHg)	Studio	Δ PAS/PAD (mmHg)
ASCOT	-22/-10	Ouzan	-24/-10
Nishizaka	-25/-12	Ramsay	-30/-12
Lane	-22/-9	Krum	-16/-13
Sharabi	-24/-13	Rodilla	-28/-12

nausea, ipercreatininemia. In particolare, poi, con l'utilizzo dell'antialdosteronico canrenone si ottiene una drastica riduzione dei casi di ginecomastia (<1%) rispetto ad altre molecole simili. Anche l'incidenza di iperkaliemia è poco rilevante e diventa trascurabile in pazienti dove il trattamento antipertensivo include anche un diuretico tiazidico. Come in tutti i pazienti ipertesi è comunque raccomandato un controllo periodico dell'equilibrio elettrolitico (soprattutto potassiemia e creatininemia).

■ Protezione dal danno d'organo

Molto spesso nel paziente con ipertensione non controllata da ACE-I/ARB, associati o meno al diuretico tiazidico, si ricorre all'aggiunta del calcioantagonista. Tale scelta ha la sua ragion d'essere in particolari situazioni, per esempio nella cardiopatia ischemica. Tuttavia, nel paziente non complicato l'antialdosteronico ha dimostrato di avere un'efficacia antipertensiva almeno sovrapponibile a quella del calcioantagonista, senza però causare edemi declivi, e di garantire una maggiore protezione dal danno d'organo sia a livello cardiaco che renale. Ed è proprio sul danno d'organo che l'attenzione dei ricercatori si è ultimamente concentrata. A livello renale, dove l'aldosterone promuove la crescita cellulare, la fibrosi e l'infiammazione, l'aggiunta di un antialdosteronico ad ACE-I o ARB in pazienti ipertesi con nefropatia diabetica ha indotto in numerosi studi una significativa riduzione della proteinuria (sino al 60%), apportando un importante beneficio alla funzione renale (figura 1). Altri dati hanno mostrato l'efficacia dell'antialdosteronico sulla riduzione dell'albuminuria e della clearance dell'albumina frazionata. Nello studio di Rossing, in doppio cieco, pazienti ipertesi con nefropatia diabetica sono stati trattati con un antialdosteronico o con placebo in aggiunta alla terapia in corso (ACE-I o ARB alle massime dosi terapeutiche consigliate e diuretico) per 8 settimane. Nei pazienti trattati con l'antialdosteronico si è rilevata, oltre a una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica (rilevata in continuo nella 24 ore con monitoraggio ambulatoriale),

una ulteriore riduzione dell'albuminuria e della clearance dell'albumina frazionata, rispettivamente del 33% e del 40%. La riduzione dei parametri di funzionalità renale non era proporzionale all'entità della riduzione pressoria, suggerendo un effetto dell'antialdosteronico sulla funzionalità renale indipendente dall'azione antipertensiva⁵. Risultati significativi sono stati raggiunti anche sull'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS). L'aggiunta di un antialdosteronico in pazienti ipertesi trattati con ACE-I o ARB ha infatti prodotto un'importante riduzione dell'IVS, valutata sia come massa del ventricolo sinistro sia come indice di massa ventricolare sinistra (tabella 2). Una consistente riduzione della proteinuria e della massa ventricolare sinistra è emersa anche dallo studio di Sato condotto su pazienti con nefropatia diabetica in terapia con ACE-I. L'aggiunta di un antialdosteronico per 6 mesi, ha portato

una significativa riduzione dell'indice di massa ventricolare sinistra e un'ulteriore riduzione della proteinuria. Non si è invece rilevata alcuna variazione significativa della potassiemia⁶. Un effetto positivo a livello cardiaco emerge dai risultati dello studio di Grandi, su pazienti ipertesi (con ipertensione valutata tramite monitoraggio ambulatoriale continuo nelle 24 ore) con disfunzione diastolica ventricolare sinistra, trattati con ACE-I e con calcioantagonisti, titolati al fine di raggiungere valori pressori <140/90 mmHg. Dopo 6 mesi di pressione stabilizzata nei limiti predefiniti, metà dei pazienti sono stati assegnati ad assumere canrenone in aggiunta alle terapie in atto. Dopo ulteriori 6 mesi è stata rilevata una significativa riduzione della massa miocardica, associata ad un miglioramento della funzione diastolica ventricolare sinistra⁷. Nello studio AREA IN-CHF, controllato verso placebo, sono stati valutati

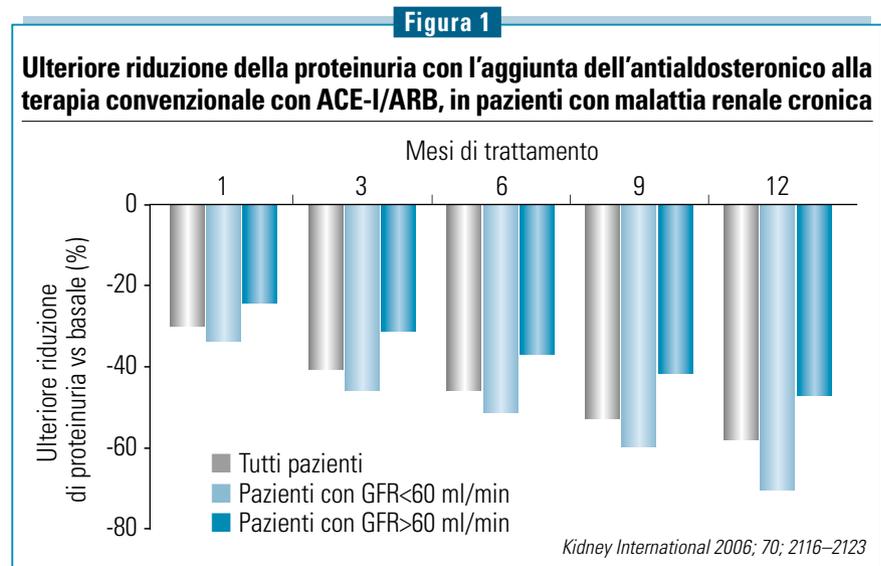


Tabella 2

Protezione cardiaca ottenibile con l'aggiunta dell'antialdosteronico alla terapia con ACE-I o ARB

Studio	Riduzione massa VS (g)	Riduzione indice massa VS (g/m ²)
Pitt B. et al Circulation 2003	-27	
Edwards et al Circulation 2008	-14	
Calhoun et al Circulation 2009		-14
Saruta et al Hypertens Res 1999		-18
Grandi et al Hypertension 2002		-8
Taniguchi et al Circ J 2006		-17

pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe NYHA II. L'aggiunta di canrenone alla terapia ottimale per lo scompenso per 12 mesi, ha portato ad una significativa riduzione della massa ventricolare sinistra e delle dimensioni dell'atrio sinistro⁸.

■ Caratteristiche di canrenone

I dati oggi disponibili mostrano che non tutti gli antialdosteronici possiedono le stesse caratteristiche. Tra questi il canrenone sembra presentare numerosi vantaggi rispetto alle altre molecole della stessa classe. A differenza dello spironolattone, canrenone non è un profarmaco e non necessita di primo passaggio epatico per essere attivo (lo spironolattone invece deve essere convertito a canrenone). Il canrenone, inoltre, garantisce una maggiore riproducibilità della risposta inter-individuale e una ridotta frequenza di interazioni farmacologiche. Il canrenone dà un'incidenza trascurabile di ginecomastia e di altri effetti antiandrogenici

in quanto non interferisce con la sintesi di testosterone e ha una bassa affinità verso i recettori degli androgeni. Non da ultimo ha un basso costo terapeutico giornaliero ed è rimborsato dal Servizio sanitario nazionale.

■ Conclusioni

Nei pazienti con ipertensione essenziale non adeguatamente controllata dalla terapia di prima linea con ACE-I o ARB, associati o meno al diuretico tiazidico, l'aggiunta dell'antialdosteronico ad un dosaggio giornaliero di 50 mg, sembra ormai essere la migliore strategia terapeutica, non solo per portare a target i valori pressori ma anche per proteggere dal danno d'organo. L'antialdosteronico, contrastando gli effetti dell'aldosterone, migliora, infatti, la funzionalità del rene, rallentando la progressione della malattia renale cronica e riduce la massa del ventricolo sinistro preservando la geometria del cuore. Tra gli antialdosteronici disponibili il canrenone si configura come la mole-

cola di scelta per il miglior rapporto efficacia/tollerabilità. Offre, infatti, vantaggi legati al minor impegno epatico, alla minore incidenza di effetti collaterali (in particolare di ginecomastia), ed alla minore variabilità nella risposta individuale del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510-26.
2. Venco A, Grandi AM. Aldosterone blockade in essential hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl 1): 34S-42S.
3. Sharabi Y, Adler E, Shamis A et al. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 750-5.
4. Chapman N, Dobson J, Wilson S et al; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839-45.
5. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM et al. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2106-12.
6. Sato A, Hayashi K, Naruse M et al. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-8.
7. Grandi AM, Imperiale D, Santillo R et al. Aldosterone antagonist improves diastolic function in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 647-52.
8. Boccanelli A, Mureddu GF, Cacciatore G et al. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 68-76.