

Controllo pressorio ottimale e prevenzione del danno d'organo

Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna
e Terapia Medica
Università degli Studi di Pavia

Caratteristica peculiare di aliskiren è di prevenire la possibilità di bruschi rialzi pressori in caso di dimenticanza dell'assunzione e se usato in associazione di produrre un potenziamento dell'effetto antipertensivo globale riducendo gli eventuali effetti collaterali. La possibilità che offre di antagonizzare il sistema renina-angiotensina attraverso un approccio nuovo fornisce un'ulteriore opzione terapeutica nel trattamento dell'ipertensione arteriosa

Secondo le più recenti linee guida i due principali obiettivi del trattamento antipertensivo sono rappresentati da un lato dal raggiungimento di un controllo pressorio ottimale dall'altro dalla prevenzione o dalla regressione dei danni d'organo correlati all'ipertensione.

Sebbene i vantaggi di un ottimale controllo pressorio siano ben noti da anni e supportati da numerosissimi trial, nella pratica clinica tale obiettivo rimane ancora ben lontano dall'essere raggiunto, al punto che negli USA si comincia a considerare l'ipertensione una "neglected disease"¹.

In effetti attualmente tra gli ipertesi trattati non più del 33% raggiunge valori pressori inferiori a 140/90 mmHg e la situazione è ancora peggiore negli ipertesi ad alto rischio, in quelli cioè che a seguito dell'associazione di danni d'organo subclinici o di malattie come il diabete, devono raggiungere valori pressori ancora più bassi². Ma ciò che risulta più drammatico è che nel decennio 1996-2006 la mortalità dovuta a comorbidità associata a ipertensione (coronaropatia, scompenso, stroke e insufficienza renale) è aumentata di circa il 20%.

■ Barriere al raggiungimento del controllo pressorio

Molti sono i fattori ritenuti responsabili, ma non esiste alcuna certezza. Un ruolo sarebbe dovuto all'inerzia terapeutica di alcuni

medici, che si accontentano di risultati modesti non intensificando il trattamento o insistendo eccessivamente con la monoterapia, un altro la scarsa aderenza di molti pazienti alla terapia o per ignoranza dei rischi o perché devono assumere numerosi altri farmaci (fenomeno tipico degli anziani) o infine perché talora il trattamento antipertensivo comporta effetti collaterali, il che in una condizione sostanzialmente asintomatica come l'ipertensione rappresenta un forte disincentivo alla compliance. Questo è un aspetto importante in quanto ciò che più conta, da questo punto di vista, è il rapporto tra potenza antipertensiva e tollerabilità di ogni farmaco. In generale si ritiene che la potenza antipertensiva dei farmaci attualmente disponibili sia praticamente identica in quanto, variando le dosi, con tutti i farmaci o quasi è possibile ottenere lo stesso abbassamento pressorio: quello che però fa la differenza è che ciò con alcuni farmaci avviene a costo di numerosi effetti collaterali, mentre con altri può realizzarsi con effetti collaterali scarsi o nulli.

La scelta del trattamento più adatto rappresenta quindi una questione critica, definendosi come trattamento più adatto (sia che si tratti di monoterapia sia di combinazione) quello che alla maggior efficacia antipertensiva associa il minor numero o addirittura l'assenza di effetti collaterali.

■ Scelta del trattamento

Sebbene le linee guida mettano sullo stesso piano tutte le attuali categorie di farmaci antipertensivi, quelli che attualmente godono delle maggiori preferenze come farmaci di primo impiego sono gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS). I numerosi trial clinici effettuati dalla comparsa degli ACE-inibitori e dei sartani, nonché i risultati della pratica clinica degli ultimi 30 anni, hanno infatti dimostrato che essi, a parità di efficacia antipertensiva, sono quelli che comportano il minor numero di effetti collaterali sia di tipo clinico sia metabolico; affiancano inoltre a ciò una notevole protezione d'organo sia a livello cardiovascolare sia renale, in quest'ultimo caso in parte anche indipendente dall'effetto antipertensivo.

L'unico limite all'efficacia di queste due classi di farmaci, che teoricamente potrebbe essere anche superiore, è rappresentato dall'attivazione del meccanismo reattivo che la loro somministrazione comporta: entrambe infatti bloccano il feedback negativo tra renina e angiotensina II. Ciò comporta un massiccio aumento dell'attività reninica plasmatica che nel caso degli ACE-inibitori fa aumentare l'angiotensina I, il che offre più substrato alle vie enzimatiche non ACE che la trasformano in angiotensina II, mentre nel caso dei sartani fa aumentare massivamente l'angiotensina II, la quale può così agire in maniera competitiva a livello

lo recettoriale. Ciò peraltro si estrinseca nel noto fenomeno di "escape" dell'aldosterone, che dopo un iniziale abbassamento, con la prosecuzione della terapia ritorna ai valori di pretrattamento. Alcuni autori ritengono che questi fenomeni giochino un ruolo importante nel limitare l'effetto nefroprotettivo di questi farmaci che, come è noto, rallentano la progressione delle nefropatie conclamate senza però riuscire a fermarle. Queste limitazioni potrebbero venir superate dall'ultima categoria di inibitori del RAS, cioè gli inibitori diretti della renina, di cui è attualmente disponibile solo il primo di essi immesso in commercio, aliskiren. L'inibizione diretta della renina infatti blocca a monte il passaggio limitante all'attivazione di tutto il sistema, consistente nel distacco dell'angiotensina I dall'angiotensinogeno. Anch'essa innesca il meccanismo reattivo che fa aumentare la secrezione di renina, ma bloccandone l'attività, riduce l'attività reninica plasmatica. Ciò che viene spontaneo a questo punto chiedersi è se questa differenza d'azione si traduce a livello clinico in una diversa modalità quantitativa e qualitativa del controllo pressorio.

Efficacia di aliskiren in monoterapia

Gli studi di confronto di aliskiren rispetto ad altri antipertensivi attualmente disponibili riguardano i diuretici, i sartani e gli ACE-inibitori.

Per quanto riguarda i diuretici, due studi clinici hanno dimostrato che aliskiren è più efficace nel ridurre i valori pressori dell'idroclorotiazide: nel primo di essi, eseguito su 2.779 pazienti la riduzione pressoria fu di 15.7/10.3 mmHg con aliskiren e di 14.3/9.4 mmHg con idroclorotiazide la quale peraltro comportò anche alcuni casi di ipopotassiemia del tutto assenti con aliskiren³.

Nel secondo studio che confrontò i farmaci alle dosi fisse di aliskiren 300 mg e idroclorotiazide 25 mg, la riduzione pressoria fu nel primo caso di 17.4/12.2 mmHg nel secondo di 14.7/10.3 mmHg con una differenza statistica $p < 0.01$ sia per PAS che per PAD⁴.

Gli studi di confronto con i sartani sono un po' più numerosi, ed essi nel complesso dimostrarono un'efficacia simile ad aliskiren quando paragonato a losartan o a valsartan sia a livello di pressione clinica sia

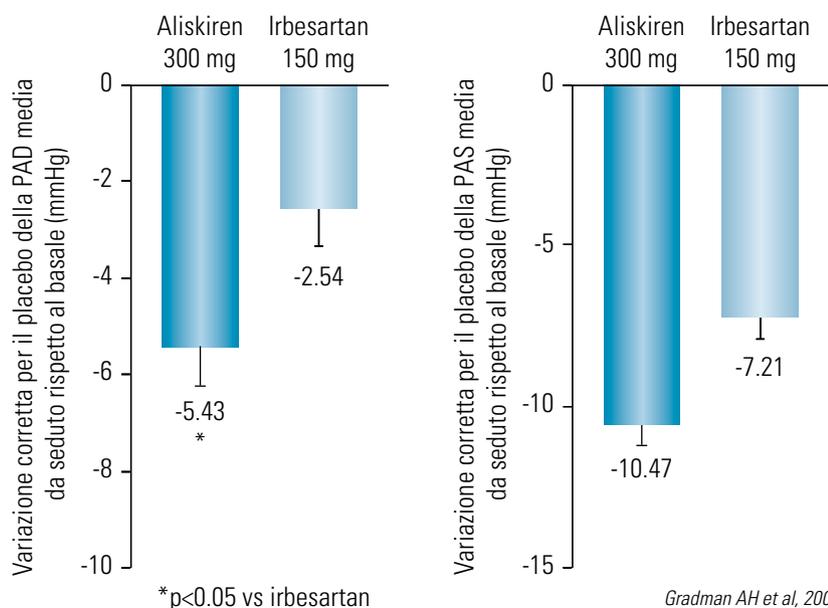
ambulatoria. Solo nel confronto con irbesartan fu osservato che aliskiren aveva un maggiore effetto antipertensivo (figura 1)⁵.

Per quanto riguarda infine gli studi di confronto con gli ACE-inibitori essi sono stati eseguiti tutti verso ramipril e hanno sempre dimostrato una maggiore efficacia di aliskiren: in un primo studio su ipertesi lievi-moderati la riduzione pressoria fu di 14.0/11.3 mmHg con aliskiren e di 11.3/9.7 mmHg con ramipril ($p = 0.0027$ per la PAS e $p = 0.0056$ per la PAD)⁶. La maggior efficacia antipertensiva fu confermata anche da un successivo studio in ipertesi diabetici ove la percentuale dei pazienti che hanno risposto alla terapia fu del 73.1% con aliskiren e del 65.8% con ramipril ($p < 0.05$), con una significativa maggior riduzione della PAS di 2.7 mmHg⁷. Il terzo studio AGELESS (Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension) evidenziò che anche in ultrasessantacinquenni con ipertensione sistolica aliskiren induceva decrementi pressori maggiori di quelli indotti da ramipril (-14.0/5.1 mmHg vs -11.6/3.6 mmHg)⁸.

Un'ulteriore e rilevante caratteristica di aliskiren è quella di mantenere la sua efficacia antipertensiva ben oltre le 24 ore dall'ultima assunzione, in maniera molto più marcata di quanto non avvenga con ACE-inibitori o sartani. Infatti nel 2009 Andersen osservò che in 675 ipertesi trattati o con ramipril o con aliskiren per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento il valore "soglia" di 140/90 mmHg veniva raggiunto o superato in una settimana nel gruppo trattato con ramipril e in quattro settimane in quello trattato con aliskiren⁶. Questa osservazione fu confermata l'anno successivo da uno studio più approfondito in cui fu usato il monitoraggio ambulatorio 24 ore per valutare l'effetto della sospensione della terapia dopo 8 settimane di trattamento con aliskiren o ramipril o irbesartan⁹. L'omissione di un'assunzione evidenziò che i valori pressori medi 24 ore aumentarono nettamente con ramipril, mentre non si modificarono in maniera significativa né con aliskiren né con irbesartan. Tuttavia solo

Figura 1

Variazioni dei valori pressori diastolici e sistolici, corretti per il placebo, dopo 8 settimane di trattamento con aliskiren e con irbesartan



aliskiren conservò una esatta sovrapposizione con il profilo pressorio presospensione, mentre con irbesartan vi è uno scostamento in più punti tra i due profili (figura 2)⁹.

La spiegazione di questo effetto risiederebbe nel meccanismo d'azione di aliskiren, in quanto esso mantiene bassa l'attività reninica plasmatica fino a più di 72 ore dall'ultima assunzione. Ciò è stato attribuito sia alla sua lunga emivita che alla forza di legame; avrebbe inoltre importanza anche il luogo in cui avviene la maggior parte dell'inibizione della renina, che pare verificarsi all'interno delle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare che la secernono.

Efficacia di aliskiren in combinazione

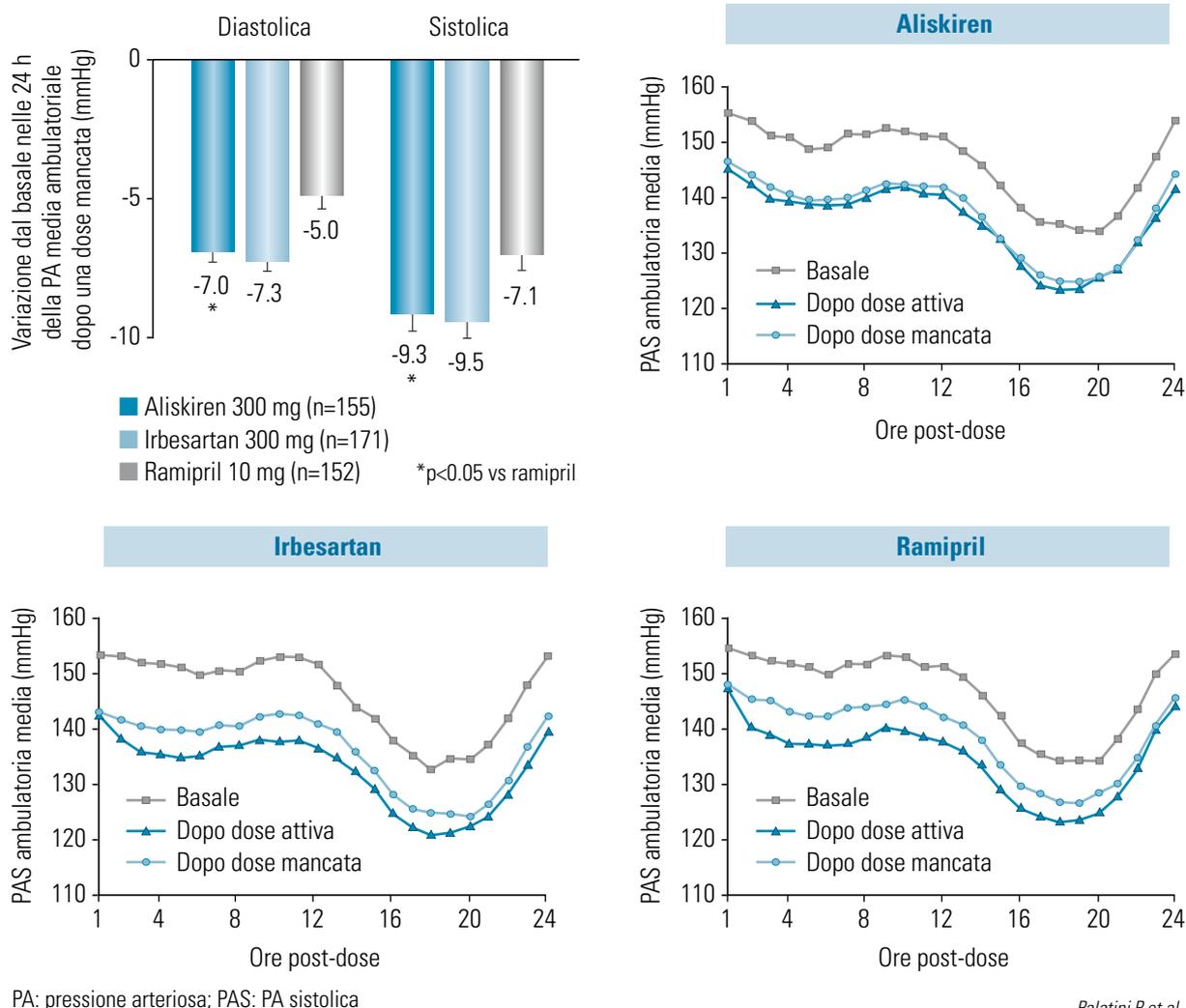
Dal momento che la maggior parte degli ipertesi richiedono 2 o più farmaci per raggiungere un buon controllo pressorio anche aliskiren è stato testato in combinazione con altri farmaci antipertensivi. Le combinazioni più convenienti si sono rivelate quelle con diuretici o con calcioantagonisti con le quali oltre a osservarsi, come atteso, una maggiore efficacia delle monoterapie si è anche osservata una riduzione degli effetti collaterali: con l'idroclorotiazide si è ridotta l'incidenza di ipopotassiemia, con l'amloclodipina si è ri-

dotto l'effetto edemigeno di quest'ultima (figura 3)¹⁰.

Di notevole interesse sono i confronti con altre combinazioni di antipertensivi: sono infatti disponibili i risultati di un paio di studi a lungo termine ove è stata usata l'idroclorotiazide come farmaco di associazione. Il primo ha dimostrato che la combinazione aliskiren/idroclorotiazide comporta una riduzione pressoria maggiore di ramipril/idroclorotiazide sia per la PAS (-17.9 vs -15.2 mmHg) che per la PAD (-13.2 vs -12.0 mmHg p<0.05)⁶. Il secondo studio si è svolto in ipertesi obesi non controllati dalla sola idroclorotiazide, cui fu aggiunto o ali-

Figura 2

Profilo pressorio del giorno di mancata assunzione della dose rispetto al basale e al trattamento attivo



skiren o irbesartan o amlodipina per 8 settimane. La riduzione pressoria ottenuta è stata pressoché analoga con aliskiren (-15.8/11.9 mmHg) e con irbesartan (-15.4/11.3 mmHg), mentre è stata minore con amlodipina (-13.6/10.3 mmHg)¹¹.

Aliskiren si è dimostrato efficace anche quando combinato con inibitori del RAS. Infatti la sua combinazione con valsartan ha ridotto la pressione arteriosa di 17.2/12.2 mmHg in maniera significativamente maggiore ($p < 0.0001$) di quanto ottenuto con valsartan in monoterapia (-12.8/9.7) e anche la percentuale di pazienti normalizzati è passata dal 53% ottenuto con valsartan al 66% con la combinazione ($p < 0.01$)¹².

In un altro studio clinico condotto su pazienti ipertesi diabetici, l'aggiunta di aliskiren a ramipril ha determinato una maggiore riduzione della pressione rispetto a quella ottenuta col solo ramipril consentendo di ottenere una percentuale più elevata di pazienti che hanno raggiunto il controllo pressorio (73.1% vs 65.8%, $p < 0.05$)⁷.

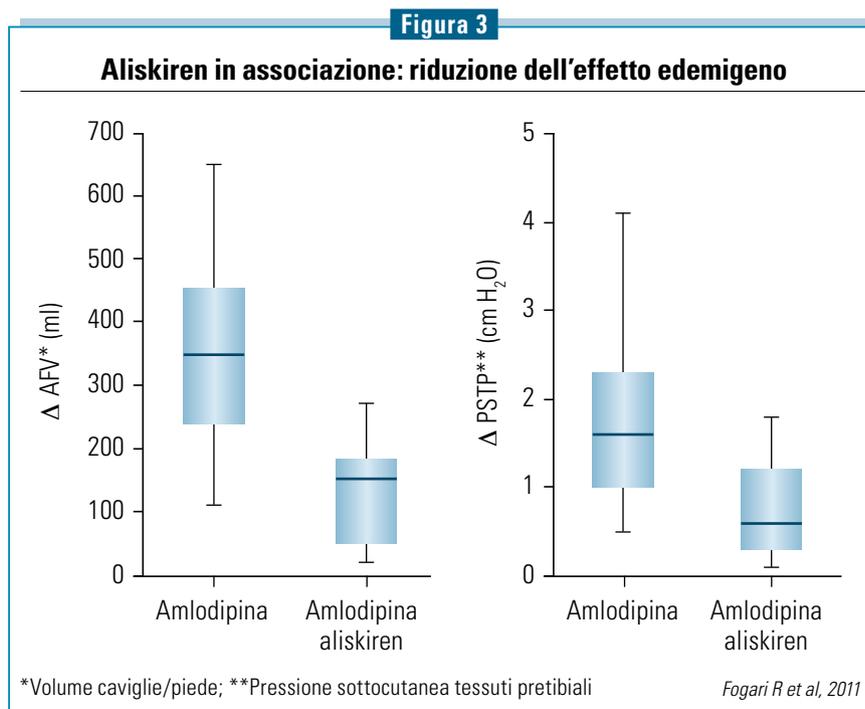
Questi studi suggeriscono che il meccanismo d'azione di aliskiren è complementare a quello dei sartani e ACE-inibitori come evidenziato peraltro dalle stesse linee guida ESH 2009.

Conclusioni

Aliskiren è un efficace antipertensivo in grado di esercitare un controllo ottimale della pressione arteriosa per tutte le 24 ore.

La sua efficacia è superiore a quella dell'idroclorotiazide e a quella degli ACE-inibitori e comparabile a quella dei sartani.

La sua durata d'azione è però superiore a quella degli altri antipertensivi, il che rappresenta una caratteristica qualitativa peculiare ed esclusiva di aliskiren e che dal punto di vista della pratica clinica previene la possibilità di bruschi rialzi pressori in caso di dimenticanza dell'assunzione. Se usato in associazione con altri farmaci (in particolare idroclorotiazide o amlodipina) produce un significativo potenziamento dell'ef-



fetto antipertensivo globale riducendo gli eventuali effetti collaterali. La possibilità che esso offre di antagonizzare il sistema renina angiotensi-

na attraverso un approccio completamente nuovo fornisce un'ulteriore opzione terapeutica nel trattamento dell'ipertensione arteriosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Institute of Medicine. A population-based Policy and Systems change approach to prevent and control hypertension. Washington DC: National Academies Press; 2010.
2. Mancia G et al; ESH. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
3. Villamil A et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217-26.
4. Schmieder RE et al. Long-Term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: A 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009; 119: 417-25.
5. Gradman AH et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-18.
6. Andersen K, et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2008; 26: 589-99.
7. Uresin Y et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 190-8.
8. Duprez DA et al. Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 600-8.
9. Palatini P, et al. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 93-103.
10. Fogari R et al. Effect of aliskiren addition to amlodipine on ankle edema in hypertensive patients: a three-way crossover study. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1351-8.
11. Jordan J et al. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1047-55. 12.
12. Oparil S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-9.