

I rischi dell'inadeguata gestione del paziente con ipertensione arteriosa

Troppo spesso l'ipertensione viene considerata un problema di secondaria importanza mentre, anche in assenza di eventi clinici rilevanti, è sempre opportuno considerare un approfondimento clinico per valutare eventuali patologie associate e il danno d'organo, aspetti clinici cruciali sia per la prognosi sia per la scelta terapeutica

Stefano Taddei
Professore ordinario
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

► Anamnesi

Uomo di anni 55, impiegato nella pubblica amministrazione, è iperteso da 3-4 anni. Considerando l'assenza di eventi clinici rilevanti, il medico non ha mai ritenuto di far eseguire al paziente una valutazione clinica, ma si è sempre limitato a prescrivere una terapia farmacologica con il solo scopo di ridurre i valori pressori. Attualmente è in trattamento con un'associazione ACE-inibitore/beta-bloccante (ramipril 5 mg/nebivololo 25 mg). Tuttavia i valori pressori non sono perfettamente controllati sia durante la giornata, sia soprattutto al mattino. Il paziente utilizza correttamente l'automisurazione (con apparecchio elettronico automatico) e quando controlla la pressione al pomeriggio riscontra valori pressori di 145/95 mmHg mentre al mattino riscontra valori di 155/100 mmHg.

Il medico curante decide quindi di spostare la somministrazione del ramipril alla sera per cercare una più omogenea riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore. Suggerisce questa strategia in quanto non ritiene opportuno aumentare il ramipril a 10 mg per timore di utilizzare un dosaggio eccessivo. Tuttavia nonostante la modifica nello schema terapeutico i valori pressori rimangono ugualmente non controllati.

Il paziente riferisce familiarità positiva per ipertensione arteriosa e

diabete. Il padre (78 anni) è iperteso e la madre (75 anni) sarebbe affetta anche lei da ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo 2. Il paziente non ha mai seguito alcun tipo di dieta e riferisce di essere un mangiatore estremamente disordinato, con un elevato introito calorico; riferisce anche di fumare circa 10 sigarette al giorno dall'adolescenza e di bere circa 1-2 bicchieri di vino rosso ai pasti. Assume 3-4 caffè al giorno, ogni volta aggiungendo 1-2 cucchiaini di zucchero. Digestione ed alvo sono riferiti come regolari. Diuresi e minzione sono fisiologiche. Il paziente è sostanzialmente sedentario.

Il paziente riferisce di non aver mai avuto patologie di rilievo nel corso della sua vita e, in atto, di non aver alcun sintomo. Si vanta, anzi, di avere sempre goduto di ottima salute.

► Esame obiettivo

All'esame obiettivo si rilevano (dati salienti): altezza m 1.75; peso Kg 91; indice di massa corporea 29.7 kg/m²; circonferenza dell'addome 103 cm.

La rilevazione della pressione arteriosa indica valori di 154/98 mmHg, la frequenza cardiaca risulta essere di 56 battiti al minuto. Nulla di rilevante per il resto, tranne il riscontro di evidente accumulo di adiposità, con disposizione centrale.

► Approfondimento diagnostico

Il paziente, sulla base dei dati clinici fino ad ora raccolti e di una valutazione superficiale, è stato sempre considerato come un paziente affetto da un basso rischio cardiovascolare e, quindi, non è mai stato ritenuto necessario alcun approfondimento diagnostico. Al contrario, già con l'anamnesi e l'esame obiettivo, nel paziente è facilmente riscontrabile: ipertensione arteriosa, chiaro sovrappeso con disposizione centrale dell'adipe e fumo di sigaretta. Pertanto, in base alle Linee Guida ESH/ESC 2007, ma soprattutto in accordo con la buona pratica clinica, al paziente viene prescritto di eseguire alcuni esami ematochimici e strumentali, tra cui emocromo, sodiemia, potassiemia, creatininemia, azotemia, glicemia a digiuno, colesterolemia totale, HDL e LDL, trigliceridemia, esame urine standard, microalbuminuria nelle 24 ore, elettrocardiogramma. Il paziente torna dopo aver eseguito gli accertamenti prescritti, dai quali risulta (dati salienti):

- Trigliceridemia = 184 mg/dL
- Glicemia a digiuno = 104 mg/dL
- Esame urine: dipstick positivo per proteine nelle urine
- Microalbuminuria: 74 mg/24 ore
- Elettrocardiogramma: nella norma (bradicardia sinusale)

► Inquadramento in itinere

Il paziente, superficialmente considerato a rischio cardiovascolare basso, dopo alcuni, semplici accertamenti risulta invece manifestare un'evidente sindrome metabolica (glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL, cioè alterata glicemia a digiuno; trigliceridemia a digiuno ≥ 150 mg/dL, cioè ipertrigliceridemia; iper-

tensione arteriosa e obesità centrale) oltre a una microalbuminuria. Pertanto, secondo le Linee Guida ESH/ESC, il paziente è a rischio cardiovascolare elevato per la presenza di sindrome metabolica e danno d'organo.

Si programma di eseguire con calma gli ulteriori accertamenti (ecocardiogramma, eco-doppler TSA), in quanto le informazioni cliniche che abbiamo sono già sufficienti per sostanziare la necessità di un trattamento farmacologico efficace.

► Terapia

Pertanto si decide di trattare il paziente con:

- dieta ipocalorica e iposodica;
- astensione dal fumo;
- attività fisica continuativa (almeno 3 volte/settimana) di tipo dinamico;
- enalapril 20 mg (1cp/die)

Si programma di rivedere il paziente dopo 2 mesi circa e si raccomanda anche di eseguire altri esami strumentali.

► Follow-up

Il paziente torna al controllo riferendo che ha perso circa 5 kg, fa 30-40 min di jogging 2-3 volte/settimana mentre i valori pressori oscillano intorno a 145-140/95-90 mmHg (sempre lievemente più alti al mattino). Il paziente ha eseguito i seguenti esami:

- Ecocardiogramma: normali dimensioni dell'atrio sinistro e della radice aortica. Ventricolo sinistro di dimensioni normali con spessori parietali lievemente aumentati. Apparati valvolari normali. Cinesi nella norma. Frazione d'eiezione normale (56%). Non versamento pericardico.

- Eco-color-doppler TSA: ispessimento intimale di 1 mm a livello della carotide interna destra.

Pertanto si discute con il paziente sull'importanza delle modifiche dello stile di vita, cercando di motivarlo a incrementare ulteriormente l'attività fisica.

Inoltre si aggiunge lercanidipina 10 mg alla terapia con enalapril 20 mg, utilizzando una combinazione fissa. Il paziente, memore del precedente schema terapeutico, chiede se non sarebbe meglio utilizzare i due farmaci separatamente in modo da assumerne uno alla mattina e l'altro alla sera. È così necessario spiegare al paziente che, in accordo con le Linee Guida ESH/ESC, è preferibile utilizzare una combinazione fissa rispetto a una combinazione estemporanea e che, in una terapia cronica, se si utilizzano farmaci che hanno una adeguata copertura delle 24 ore, non ha alcuna base scientifica separare la somministrazione.

► Follow-up dopo ulteriori due mesi

Il paziente torna dimagrito di circa 10 kg, riferendo di fare jogging 3-4 volte la settimana (a volte corre anche per 45-60 min).

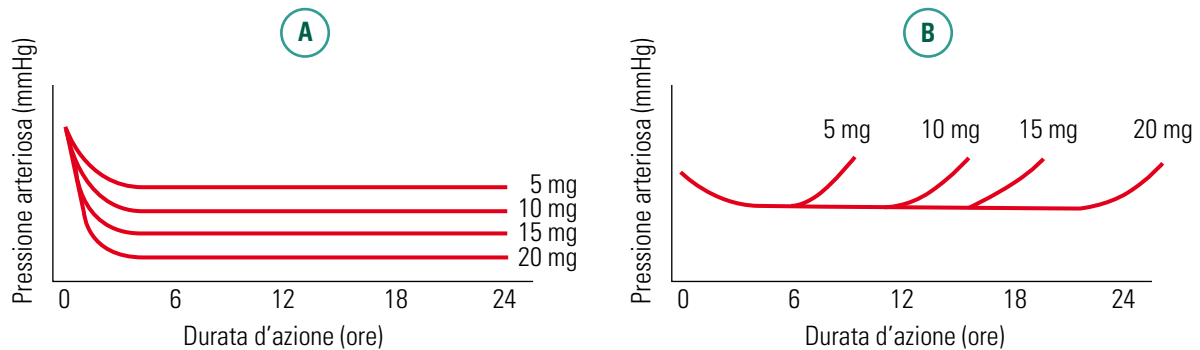
Ha assunto regolarmente la terapia senza particolari effetti collaterali, riscontrando valori intorno a 130-80 mmHg.

► Discussione

Questo paziente è un classico esempio di iperteso mal gestito, sia per quanto riguarda l'inquadramento clinico, ma soprattutto la scelta terapeutica. Molto spesso, l'ipertensione arteriosa è considerata un problema di secondaria im-

Figura 1

Differenti caratteristiche delle curve dose-risposta dei farmaci antipertensivi



I farmaci del tipo "A" hanno una emivita sufficientemente lunga per coprire le 24 ore (sia per caratteristiche farmacocinetiche che per l' utilizzo di sistemi di "slow release") anche alle basse dosi e pertanto possono essere somministrati a diverso dosaggio. Al contrario i farmaci di tipo "B" sono caratterizzati da una curva dose-risposta piatta. Infatti l'aumento della dose (da 5 a 20 mg) non determina un aumento della riduzione della pressione arteriosa, ma solo una miglior copertura delle 24 ore. Pertanto i farmaci con queste caratteristiche devono essere somministrati a dosaggio pieno.

portanza mentre in realtà è sempre necessario eseguire un approfondimento clinico per valutare eventuali patologie associate e il danno d'organo, aspetti clinici cruciali sia per la prognosi che per la scelta terapeutica.

Questo paziente ha duplice familiarità per ipertensione arteriosa e per diabete mellito, è fumatore, sedentario e ha obesità centrale. Pertanto è facilmente intuibile che si tratta di un soggetto a rischio elevato. Il paziente è già fortunato ad avere solo una sindrome metabolica senza avere ancora sviluppato un diabete mellito. Ovviamente in questo caso è cruciale impostare uno stile di vita adeguato, ma anche la terapia farmacologica deve essere mirata a obiettivi ben precisi.

Per quanto riguarda l'entità di riduzione dei valori pressori, in considerazione dell'elevato livello di rischio del paziente, è necessario scendere decisamente al di sotto dei classici 140-90 mmHg⁽¹⁾. Per quanto riguarda la scelta dei farmaci, la te-

rapia precedentemente impostata era condivisibile per quanto riguarda la scelta dell'ACE-inibitore (il paziente presenta sindrome metabolica e microalbuminuria) ma errata sia per quanto riguarda il dosaggio dell'ACE-inibitore sia per quanto riguarda il tipo di associazione.

► Il dosaggio degli ACE-inibitori

Molto spesso gli ACE-inibitori vengono somministrati a dosaggi diversi, con l'intento di modulare l'efficacia antipertensiva. In realtà questo concetto si dovrebbe applicare solo a quei farmaci che hanno una curva dose-risposta in termini di efficacia ipotensiva, e cioè che all'aumento della dose corrisponde un parallelo aumento della riduzione dei valori pressori (figura 1)⁽²⁾. Questa caratteristica riguarda i diuretici, i beta-bloccanti, gli α 1-antagonisti e i calcioantagonisti. Viceversa per i farmaci quali gli ACE-inibitori, che presentano una curva dose-risposta piatta, la differenza tra le

varie dosi non è nell'efficacia ipotensiva, ma nella durata d'azione (in altri termini, l'entità assoluta della riduzione della pressione arteriosa indotta da una dose bassa di ACE-inibitore è simile a quella di una dose alta, mentre la differenza è nella durata d'azione) (figura 1). Pertanto, nel caso di farmaci quali gli ACE-inibitori, non è razionale utilizzarli in terapia antipertensiva a dosi basse, in quanto non riduciamo la loro potenza antipertensiva, ma solo la durata d'azione⁽²⁾. In questo paziente la posologia di ramipril alla dose di 5 mg era insufficiente per coprire le 24 ore. Pertanto, è ovvio che il paziente osservasse una maggior riduzione della pressione arteriosa durante le ore diurne in quanto l'efficacia si esauriva dopo 10-12 ore. Avere spostato la somministrazione nelle ore notturne non aveva alcun significato perché l'effetto si esauriva al mattino. L'unica opzione clinicamente corretta sarebbe stata quella di somministrare l'ACE-

inibitore a una dose adeguata.

È per questo motivo che è stato scelto di introdurre in terapia l'enalapril alla dose di 20 mg, una posologia che garantisce un controllo dei valori pressori migliore rispetto al ramipril, anche se eventualmente somministrato alla dose corretta di 10 mg.

► La terapia di associazione

Per ottenere un migliore controllo dei valori pressori in questo paziente era stata somministrata un'associazione di un ACE-inibitore con un beta-bloccante. In linea teorica questa decisione è stata corretta in quanto una delle misure terapeutiche fondamentali è quella di utilizzare una corretta terapia di associazione. Tuttavia, la terapia di combinazione non dovrebbe essere eseguita associando in modo acritico, o persino casuale, le varie classi di farmaci antipertensivi. Ad esempio, l'associazione ACE-inibitore/betabloccante non ha un effetto additivo sulla riduzione dei valori pressori in quanto queste classi di farmaci non hanno un meccanismo d'azione sinergico poiché entrambe inibiscono il sistema renina-angiotensina, pur con un meccanismo d'azione diverso. Gli ACE-inibitori infatti bloccano la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II⁽³⁾ mentre i betabloccanti inibiscono l'attivazione del SRA mediata dal sistema nervoso simpatico (che è un meccanismo beta-mediato)⁽⁴⁾. Ovviamente l'inibizione del SRA esercitata dagli ACE-inibitori è molto più potente, mentre i beta-bloccanti hanno solo un effetto di modulazione: tuttavia la caratteristica di andare ad agire sullo stesso sistema ne riduce fortemente il meccanismo additivo

sul controllo dei valori pressori.

Per questo motivo è stato deciso di associare all'ACE-inibitore un calcioantagonista di tipo diidropiridinico, una combinazione estremamente efficace non solo per quanto riguarda il controllo dei valori pressori, ma anche sulla riduzione degli eventi clinici, come dimostrato dagli studi ASCOT⁽⁵⁾ e ACCOMPLISH⁽⁶⁾.

La decisione di utilizzare la lercanidipina in combinazione con l'enalapril ha questo rationale: innanzi tutto la lercanidipina è un calcioantagonista efficace, ben tollerato e con un ottimo profilo metabolico, capace di migliorare il profilo lipidico e glicidico⁽⁷⁾; inoltre, in accordo con le linee guida, è sempre preferibile utilizzare una combinazione fissa, se disponibile⁽¹⁾.

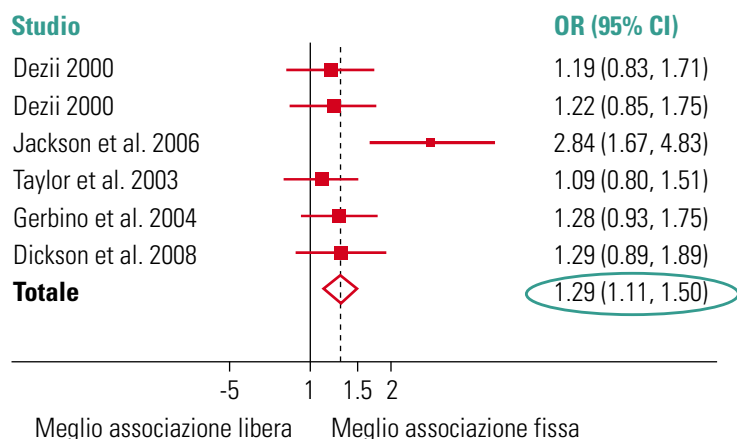
Una considerazione importante da fare circa lo schema terapeutico precedentemente impiegato da questo paziente è che, per

migliorare lo scarso controllo dei valori pressori nelle 24 ore, era stato deciso di sfalsare l'orario di somministrazione dei due farmaci nella convinzione che la somministrazione di un farmaco al mattino e uno alla sera potesse garantire una migliore efficacia antipertensiva. Nella realtà clinica, se utilizziamo farmaci con una durata d'azione ottimale per coprire le 24 ore, far assumere un farmaco al mattino e uno alla sera, invece di assumere insieme i farmaci al mattino (come invece dovrebbe essere fatto nella maggior parte dei casi), può determinare solo un rischio maggiore di non aderenza alla terapia farmacologica.

Una metanalisi della Cochrane ha analizzato in modo specifico se somministrare un farmaco al mattino o alla sera possa modificare non solo il controllo dei valori pressori, ma anche la morbidità cardiovascolare e la mortalità totale⁽⁸⁾. La meta-

Figura 2

Aderenza al trattamento e persistenza in terapia



La metanalisi di Gupta et al indica che le associazioni fisse sono utili nella pratica clinica in quanto migliorano la compliance al trattamento e come conseguenza un maggior numero di pazienti non abbandona la terapia⁽¹⁰⁾.



nalisi ha interessato 1993 pazienti, i cui dati sono stati estrapolati da 21 studi clinici controllati. I risultati hanno chiaramente dimostrato che non esiste alcuna differenza per quanto riguarda la mortalità totale e cardiovascolare, la morbilità cardiovascolare e i valori pressori sistoliche misurati al mattino.

Pertanto, l'utilizzo di una associazione estemporanea, oltretutto con l'indicazione di assumere i farmaci in momenti diversi della giornata, non ha alcuna utilità per quanto riguarda il controllo dei valori pressori, ma espone solo il paziente a un rischio concreto di una significativa riduzione della compliance alla terapia.

Due recenti metanalisi^(9,10), infatti, hanno chiaramente dimostrato che l'utilizzo delle associazioni fisse aumenta in modo significativo l'aderenza al trattamento rispetto all'utilizzo di associazioni estemporanee (figura 2). Se consideriamo che la non aderenza al tratta-

to farmacologico è la causa più importante del mancato controllo dei valori pressori nella popolazione generale, è facile intuire il ruolo importante delle combinazioni fisse di farmaci antipertensivi per

ottenere una migliore compliance alla terapia e di conseguenza un migliore controllo dei valori pressori e quindi una maggiore efficacia nella prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Bibliografia

1. Mancia G et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105-87.
2. Taddei S, Bruno RM, Ghiadoni L. The correct administration of antihypertensive drugs according to the principles of clinical pharmacology. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11(1): 13-20.
3. Dzau VJ. Mechanism of action of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in hypertension and heart failure. Role of plasma versus tissue ACE. *Drugs* 1990; 39 (Suppl 2): 11-16.
4. Garrett BN, Kaplan NM. Plasma renin activity suppression: duration after withdrawal from beta-adrenergic blockade. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1316-18.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al, for the ACCOMPLISH Trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
7. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003; 63(22): 2449-72.
8. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5;(10): CD004184.
9. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-19.
10. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399-407.