

■ TERAPIA

Diabete e ipertensione, ruolo delle associazioni

Gli eventi cardiovascolari acuti e l'ictus mostrano un pattern fortemente circadiano. La più alta incidenza di eventi si verifica nelle prime ore del mattino, durante le quali vi è un tipico rialzo pressorio. Telmisartan ha dimostrato la sua superiorità nel controllo pressorio durante le prime ore del mattino rispetto a molti altri farmaci antipertensivi, come ramipril, losartan e valsartan. Inoltre, il target pressorio nei pazienti diabetici è più stringente (130/85 mmHg) che per i pazienti con ipertensione non complicata, tuttavia i tassi di controllo pressorio sono ancora più bassi (22%).

Negli ultimi anni, dati provenienti da studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia di un trattamento antipertensivo aggressivo nel ridurre le complicazioni di entrambi i tipi di diabete e le stesse linee guida ESH/ESC sostengono che in pazienti ad alto rischio CV, la terapia di associazione può essere utilizzata dall'inizio perchè è preferibile controllare la pressione arteriosa più precocemente e che sono da preferirsi farmaci che esplicano la loro azione nell'arco delle 24 ore.

Lo studio SMOOTH confronta direttamente due sartani in combinazione fissa con HCTZ in un esteso gruppo di pazienti diabetici, obesi ed ipertesi

utilizzando la misurazione ambulatoria (*Cardiovascular Diabetology* 2007, 6: 28 doi:10.1186/1475-2840-6-28). Obiettivo del trial è infatti di confrontare l'efficacia sul rialzo pressorio mattutino di una combinazione di farmaci antipertensivi, telmisartan/HCTZ rispetto a valsartan/HCTZ in pazienti ipertesi obesi/sovrappeso con diabete di tipo 2.

Sono stati inclusi nello studio 840 pazienti con ipertensione lieve moderata (PAD da seduto 95-109 e/o PAS 140-179 mmHg), pressione media ambulatoria PAD >85 mmHg, diabete tipo 2, obesità o sovrappeso. Dopo 2-4 settimane di run-in con trattamento in singolo cieco con placebo, i pazienti ricevevano una volta al giorno telmisartan 80 mg e valsartan 160 mg con aggiunta di idroclorotiazide 12.5 mg per 6 settimane. La pressione ambulatoria veniva misurata al basale e a 10 settimane.

Lo studio era multicentrico, prospettico, randomizzato, a gruppi paralleli, in aperto con endpoint cieco della durata di 10 settimane.

L'endpoint primario era costituito dalle modifiche rispetto al basale della media ambulatoria (ABPM) di PAS e PAD durante le ultime 6 ore di intervallo tra le dosi. L'endpoint secondario erano le modifiche in altri parametri ABPM.

Un totale di 840 pazienti che rispondavano ai criteri di inclusione ed esclusione sono stati randomizzati a ricevere telmisartan/HCTZ (n=428) o valsartan/HCTZ (n=412). Circa il 10% dei pazienti non ha completato il trattamento, più frequentemente a causa di eventi avversi (telmisartan/HCTZ, n=10 [2.3%]; valsartan/HCTZ, n=17 [4,1%]) o per ritiro del consenso.

► Sintesi dei risultati

► **Endpoint primario:** dopo 10 settimane di trattamento, telmisartan/HCTZ era in grado di abbassare la pressione arteriosa in maniera significativamente maggiore rispetto a valsartan/HCTZ nelle ultime 6 ore di intervallo tra le dosi (*figura 1*).

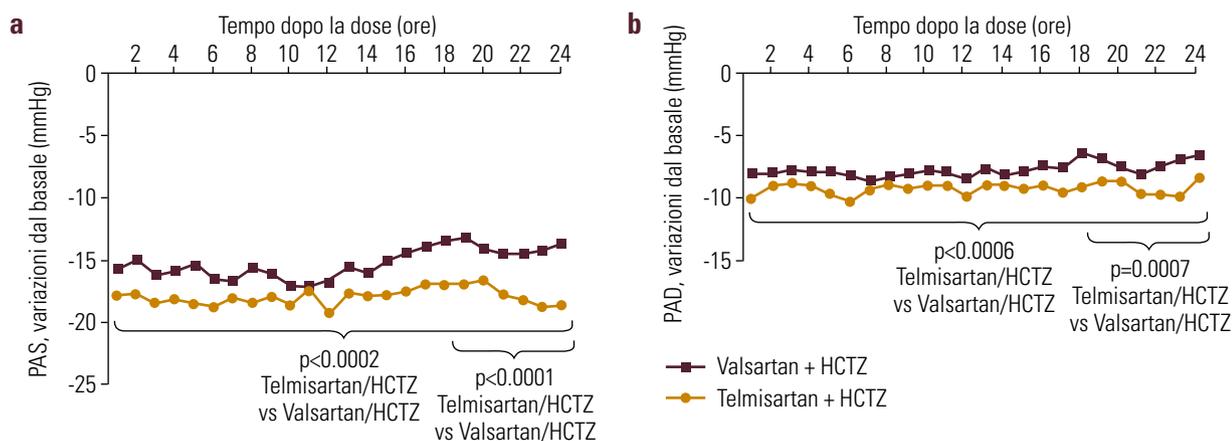
► **Endpoint secondari:** le modifiche rispetto al basale nella media oraria per PAS e PAD dopo 10 settimane di trattamento con telmisartan/HCTZ o valsartan/HCTZ sono illustrate nella *figura 1* e le ulteriori riduzioni con telmisartan/HCTZ versus valsartan/HCTZ durante i vari periodi delle 24 ore sono mostrati in *figura 2*.

Telmisartan/HCTZ ha prodotto una più significativa riduzione della pressione media delle 24h rispetto a valsartan/HCTZ durante le 24 ore di intervallo tra le dosi (PAS 3.0 mmHg, p=0.002; PAD 1.6 mmHg, p=0.0006). Inoltre, durante le ore del mattino, durante il giorno e la notte, i pazienti che ricevevano telmisartan/HCTZ raggiungevano una riduzione più significativa nella media ambulatoria sia sistolica che diastolica rispetto a chi riceveva valsartan/HCTZ (p<0.003).

La modifiche rispetto alla media di

Figura 1

Variazioni dal basale delle medie orarie di PAS (a) e PAD (b) dopo trattamento con telmisartan o valsartan + HCTZ



PAS/PAD sono state -18.4/-9.7 mmHg nei pazienti trattati con telmisartan/HCTZ e -14.5/-7.7 mmHg nei pazienti trattati con valsartan/HCTZ. Il risultato corrisponde ad una differenza significativa a favore di telmisartan/HCTZ di 3.9 mmHg (IC 95% -5.8, -2.1) nella PAS (p<0.0001) e 2.0 mmHg (IC 95% -3.2, -0.8) nella PAD (p=0.0007). In generale, la pressione media era 139.1/82.4 mmHg (valsartan/HCTZ) e 135.6/81.2 mmHg (telmisartan/HCTZ).

L'incidenza di eventi avversi è stata bassa, con un solo evento riportato da 158 pazienti in trattamento con telmisartan/HCTZ (36.9%) e 151 (36.7%) in trattamento con valsartan/HCTZ. Non vi sono differenze significative nell'incidenza di eventi avversi nei due gruppi.

In questo ampio studio multicentrico su pazienti sovrappeso o obesi con ipertensione e diabete di tipo 2, telmisartan in combinazione con HCTZ si è

dimostrato significativamente più efficace di valsartan/HCTZ nelle ultime 6 ore di intervallo tra le dosi e nella media delle 24 ore. Entrambi i trattamenti si sono dimostrati ben tollerati. Lo studio conferma la superiorità di telmisartan rispetto a valsartan, anche quando en-

trambi sono utilizzati in combinazione fissa con idroclorotiazide. Il miglioramento del controllo pressorio nelle prime ore del mattino è presumibilmente dovuto alla emivita plasmatica di 24 ore di telmisartan mentre valsartan ha una emivita di 16 ore.

Figura 2

Riduzioni addizionali di PAS e PAD durante vari intervalli tra dosi di 24 ore dopo trattamento per 10 settimane con telmisartan o valsartan + HCTZ

