Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Ipertensione - la terapia
Data 15 febbraio 2006 alle 18:58:00
Autore R. Rossi

Ressa:
Nel capitolo dedicato all'inquadramento diagnostico avevi proposto una tabella che, in base ai valori di pressione e alla valutazione del rischio cardiovascolare a 10 anni, suggeriva il comportamento da tenere e quando considerare il trattamento.

Rossi:
Attualmente si tende, infatti, a personalizzare la terapia non considerando più solo il parametro pressione in sé, ma valutando il paziente nel contesto del rischio globale (vedi il capitolo relativo).
Questo concetto sta alla base delle attuali linee guida, che variano nei dettagli ma non nella filosofia di fondo (anche se per la verità questo aspetto è meno approfondito nelle ultime linee guida americane).

Ressa:
Quale valore di pressione raggiungere?

Rossi:
La terapia deve tendere a portare i valori di pressione al di sotto di 140/90 mmHg.
Per i diabetici e i nefropatici viene consigliato un target inferiore a 130/80 (o 130/85) mmHg.
Mentre per il diabete esistono prove che trattando aggressivamente la pressione si riducono le complicanze cardiovascolari [1], non altrettanto si può dire per i nefropatici.
Anzi, uno studio in pazienti affetti da nefropatia ipertensiva non è riuscito a dimostrare che la riduzione della pressione a valori inferiori a 130/80 mmHg riduce il peggioramento della funzionalità renale, l'insufficienza renale terminale e i decessi rispetto a chi aveva una pressione media di 140/85 mmHg [2]. Ovviamente uno studio negativo non significa che sia errato cercare di raggiungere un target più basso nei nefropatici. Questo vale probabilmente anche per gli ipertesi con rischio elevato (per esempio quelli con scompenso cardiaco congestizio o con cardiopatia ischemica) anche se vi sono poco evidenze derivanti da studi sperimentali [14,15].Se si considerano i valori ottimali da raggiungere misurati con l'ABPM si dovrebbe tendere a valori target approssimativamente inferiori di 10 mmHg per la PAS e di 5 mmHg per la diastolica rispetto ai valori che si considerano target nello studio del medico [8]. Simile modo di procedere viene raccomandato anche per le pressioni automisurate a domicilio. Quindi si può dire che la media diurna misurata tramite ABPM nel soggetto non diabetico dovrebbe essere < 130/80 mentre nel diabetico dovrebbe essere più bassa (circa < 120-125/75). Questo però se parliamo di valori ottimali. A mio avviso penso siano accettabili anche valori un po' più elevati.
Tuttavia devo dire che i valori di pressione da raggiungere li decide spesso il paziente e non il medico o la linea guida. Osserviamo soggetti nei quali la terapia aggressiva comporta effetti collaterali insopportabili e bisogna negoziare continuamente sia il numero dei farmaci da assumere che i valori di pressione che il paziente stesso considera accettabili [13]. Teniamo conto, tra l'altro, che arrivare ai valori consigliati di pressione per esempio nei diabetici o nei nefropatici non è affatto semplice e spesso si devono usare cocktail farmacologici gravati da effetti collaterali frequenti che portano i pazienti ad autoridursi la terapia. In questi casi direi che possiamo accontentarci anche di obiettivi più realistici e condivisi con i pazienti.

Ressa:
Io, però, prima di cominciare a trattare un iperteso in cui vedo la coesistenza di fattori che peggiorano la sua prognosi globale, gli pongo sempre questa alternativa:" Vuole uscire dallo studio con la prescrizione di una pasticca da prendere per tutta la vita, oppure proviamo a rivederci dopo che abbiamo tentato di modificare "con mezzi naturali" i fattori che peggiorano la sua pressione?"

Rossi:
Perfetto !
La terapia non farmacologica dell'ipertensione si identifica sostanzialmente con le modificazioni dello stile di vita consigliate in tutti i pazienti a rischio cardiovascolare.
Vi sono buone evidenze che tali modificazioni influenzano lo stato di salute e sono in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari.
La dieta deve prevedere un contenuto calorico tale da mantenere un BMI compreso tra 20 e 25. In caso di BMI elevato la dieta deve essere ipocalorica e la riduzione del peso corporeo diluita nel tempo e costante e non ottenuta con diete drastiche che, oltre a possibili squilibri metabolici, comportano sempre un rebound del peso alla sospensione.
Bisogna ridurre l'assunzione di sale (< 6 grammi/die di cloruro di sodio), limitare il consumo di alcolici.Stucchi:
Limitarsi a 2-3 caffè al giorno.

Rossi:
Aumentare il consumo di frutta e verdura fresche (sono consigliate 5 porzioni al giorno).
Bisogna raccomandare la riduzione di grassi saturi e privilegiare quelli insaturi. Vanno quindi preferite le carni bianche a quelle rosse, aumentato il consumo di pesce, ridotto l'uso del burro e dei formaggi. Il tutto ovviamente va interpretato con buon senso: non serve consigliare diete insapori e monotone che non hanno alcuna possibilità di essere seguite.
Il paziente va incoraggiato a praticare regolare attività fisica. Possono essere sufficienti almeno 30 minuti di cammino a

passo spedito 3-4 volte alla settimane (meglio se 5-6 volte). Il semplice camminare è un'attività facile da praticare, alla portata di tutti, non richiede attrezzature specifiche (se non la buona volontà), non comporta pericoli particolari di lesioni muscolo-tendinee o traumatiche ed è di solito bene accettato dai pazienti, specie se si consiglia di praticarlo in compagnia.
Da ultimo bisogna consigliare ai fumatori di smettere di fumare. Esistono numerose evidenze che la cessazione del fumo riduce in maniera sostanziale il rischio cardiovascolare e che i benefici sono possibili a qualsiasi età. Si può dire che per il fumo vale il vecchio detto: "Non è mai troppo tardi". Purtroppo non è facile ottenere che un fumatore smetta. Ne è la prova il fatto che sono state proposte numerose strategie terapeutiche per sostenere i fumatori che desiderano smettere, dall'agopuntura all'ipnosi, dalla psicoterapia al counseling di gruppo. Vi sono anche terapie farmacologiche (bupropione, nicotina) con risultati incostanti e incerti.
Per ulteriori particolari circa le modificazioni dello stile di vita rimando al capitolo sul rischio cardiovascolare.

Ressa:
Passiamo ai farmaci, essendo la malattia più frequente al mondo abbiamo molti principi attivi, come effettuare la scelta giusta?Rossi:
Gli studi sperimentali e le meta-analisi sulla terapia farmacologica dell'ipertensione sono così numerosi che sarebbe impossibile anche solo citarli.
Mai come in questo campo è evidente quanto si diceva a proposito dello screening mammmografico: gli studi e le meta-analisi ci danno dei numeri ma la loro interpretazione è spesso fonte di divergenze. Lo studio ALLHAT [3] ne è un esempio lampante. In questo storico RCT (sicuramente il più importante sulla terapia antipertensiva sia per la durata sia per il numero di pazienti) furono arruolati oltre 33.000 soggetti ipertesi > 55 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare associato. I pazienti furono randomizzati in tre gruppi: un gruppo assumeva un diuretico tiazidico (clortalidone), un gruppo assumeva un calcio-antagonista (amlodipina) e il terzo gruppo assumeva un ace-inibitore (lisinopril). Lo studio dimostrò che non vi erano differenze tra i tre trattamenti per l'end-point primario (infarto fatale e non fatale) ma che il tiazidico era superiore agli altri trattamenti per qualche end-point secondario (scompenso cardiaco per il calcio-antagonista e scompenso cardiaco, stroke ed eventi cardiovascolari combinati per l'ace-inibitore).

Ressa:
E dire che i medici che trattavano i pazienti, in primis, col diuretico, venivano etichettati come “parrucconi”, per non dire peggio. Un bel bagno di umiltà, ogni tanto, non fa male.

Rossi:
Pensa che lo studio ALLHAT originariamente prevedeva anche un quarto gruppo (clortalidone versus doxazosina) che però venne interrotto anticipatamente dal comitato etico perché un'analisi ad interim aveva dimostrato un eccesso di ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo in terapia con l'alfa-bloccante, scatenando non poche polemiche tra gli studiosi.Gli autori dello studio ALLHAT concludevano che il tiazidico è equivalente agli altri trattamenti antipertensivi (se non superiore) nel ridurre le complicanze dell'ipertensione e dovrebbe essere il farmaco di prima scelta se non controindicato e se tollerato. L'ALLHAT costituisce la base teorica su cui sono state costruite le ultime linee guida americane (JNC 7) ed è stato oggetto di feroci critiche (che non abbiamo il tempo di esaminare in dettaglio), specialmente da parte degli europei.
Le conclusioni dell'ALLHAT sono confermate anche da una meta-analisi [4] che ha assemblato i risultati di 42 trials sulla terapia antipertensiva per un totale di oltre 190.000 pazienti. Ma, come dicevo prima, gli studi vanno interpretati e la meta-analisi perfetta non è ancora stata inventata. Infatti, a distanza di pochi mesi, un'altra meta-analisi (per un totale di oltre 163.000 pazienti) raggiunge conclusioni divergenti pur basandosi in pratica sugli stessi studi [5]. Per questa seconda meta-analisi non ci sono differenze importanti fra ace-inibitori, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e diuretici in termini di riduzione delle complicanze dell'ipertensione. Anche gli inibitori del recettore dell'angiotensina II (conosciuti come sartani o ARB) sono efficaci, pur essendoci meno studi perché sono di più recente commercializzazione. I calcio-antagonisti sono meno efficaci nella riduzione dello scompenso cardiaco ma più utili per la prevenzione dello stroke.

Ressa:
Un po' di confusione, o sbaglio?

Rossi:
Il motivo sta nel modo diverso in cui sono stati condotti i due studi. A parte questo sono state mosse critiche ad entrambe (ne accenno in seguito).
Queste differenze di interpretazione si ritrovano, poi, nelle varie linee guida, tanto che mi verrebbe da concludere. "Linea guida che provi...risultato che trovi".
Nel 2003 e nel 2004 sono state pubblicate le linee guida americane (JNC 7), le linee guida europee e quelle inglesi: ognuna di esse fornisce delle raccomandazioni diverse sui farmaci ipotensivi di prima scelta!Ressa:
Sentiamo

Rossi:
Secondo il JNC 7 [6] i diuretici tiazidici sono insuperati nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari dell'ipertensione e dovrebbero essere i farmaci di scelta nell'ipertensione lieve (< 160/100 mmHg). Se i tiazidici non sono tollerati o sono controindicati possono essere usati aceinibitori, betabloccanti, calcioantagonisti e ARB.
Se un solo farmaco non basta a controllare la pressione si possono associare due o più farmaci. Se la pressione iniziale è > 160/100 mmHg le linee guida consigliano di iniziare con un tiazidico associato ad un altro farmaco e di aggiungere eventualmente un terzo ed un quarto farmaco fino al controllo.

Ressa:
A parte questo, secondo me è fondamentale valutare il paziente nella sua interezza, ponendo molta attenzione alla

coesistenza di alcuni fattori.

Rossi:
E' vero, ci sono delle condizioni specifiche che consigliano l'uso di alcune classi di farmaci piuttosto di altre, anche se in caso di mancato controllo si possono aggiungere tutti gli altri farmaci.
Cosi i diuretici trovano indicazione nello scompenso cardiaco, nell'alto rischio coronarico, nel diabete e nella prevenzione secondaria dello stroke; i betabloccanti nello scompenso cardiaco, post-infarto, alto rischio coronarico, diabete; i calcioantagonisti nell' alto rischio coronarico, e nel diabete; gli acenibitori nello scompenso cardiaco, post-infarto, alto rischio coronarico, diabete, nefropatie croniche, prevenzione secondaria dello stroke; gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II nello scompenso cardiaco, diabete, nefropatie croniche; lo spironolattone nello scompenso cardiaco.Ressa:
E le linee guida inglesi?

Rossi:
Queste linee guida [8] adottano un approccio diverso alla scelta del farmaco iniziale: nei pazienti non di razza nera e più giovani (< 55 anni) consigliano di iniziare con un aceinibitore(o un ARB) o un betabloccante, nei pazienti di razza nera o più anziani (> 55 anni) raccomandano un calcioantagonista o un diuretico (regola AB/CD).
Nel caso la pressione non fosse controllata con un solo farmaco consigliano l'associazione aceinibitore (o ARB) + calcioantagonista o diuretico oppure betabloccante + calcioantagonista o diuretico. Se si rendesse necessario aggiungere un altro farmaco le combinazioni consigliate sono: aceinibitore (o ARB) + calcioantagonista + diuretico oppure betabloccante + calcioantagonista + diuretico. In caso di ipertensione resistente aggiungere un alfabloccante oppure spironolattone o un altro diuretico di una classe diversa.
In una nota si fa notare che l'associazione betabloccante + diuretico potrebbe indurre la comparsa di una maggior percentuale di casi di diabete rispetto alle altre combinazioni.
Ressa:
Veniamo per ultimo a quelle europee...

Rossi:
Le linee guida europee [7] affermano che tutti i farmaci antipertensivi hanno pari dignità perché i benefici della terapia dipendono non dal tipo di farmaco usato ma dalla riduzione della pressione. La scelta dei farmaci deve quindi basarsi sulle condizioni cliniche del paziente, sulle controindicazioni, sulla tolleranza e sul costo. Anche queste linee guida prevedono delle indicazioni elettive per ogni classe di antipertensivi.

Ressa:
Immagino non ci sia molta differenza rispetto a quanto dicono gli americani.

Rossi:
In effetti le diversità non sono eclatanti: i diuretici tiazidici sono consigliati quando vi sia uno scompenso cardiaco, negli anziani, soprattuuto se vi è ipertensione sistolica isolata; la furosemide è consigliata in caso di insufficienza renale e scompenso cardiaco; lo spironolattone nello scompenso e nel post-infarto; i betabloccanti nella cardiopatia ischemica, nello scompenso, in gravidanza o in caso di tachiaritmie; i calcioantagonisti diidropirdinici negli anziani, nella ipertensione sistolica isolata, nell'angina, in gravidanza, quelli non diidropiridinici nell'angina, nelle arteriopatie, nelle aritmie sopraventricolari; gli aceinibitori nello scompenso cardiaco, nel post-infarto, nelle nefropatie diabetiche e non diabetiche; gli antagonisti del recettore dell'angiotensina hanno indicazioni simili agli aceinibitori e inolte sono consigliati se questi provocano tosse; gli alfabloccanti nella ipertrofia prostatica.
Ressa:
A questo punto, tiriamo le somme.

Rossi:
Propongo dei criteri di scelta diversi da quelli degli studi clinici. Pur accettando il punto di vista delle linee guida europee che tutti i farmaci sono uguali due criteri ragionevoli di scelta potrebbero essere:
·il costo della terapia (in obbedienza al principio che non si deve usare un farmaco costoso se ve n'è disponibile uno più economico di pari efficacia)
·le preferenze del paziente
Pertanto nel paziente non complicato e con pressione < 160/100 si può iniziare con un tiazidico. Se non si ottengono i risultati sperati si può associare un aceinibitore (ora ne sono disponibili anche in formulazione generica) e si possono rivalutare i beta-bloccanti nei giovani (vedi in seguito).
Se i farmaci proposti non sono sufficienti si ricorre alle altre classi di farmaci realizzando veri e propri cocktail. In caso di indicazioni specifiche si usano i farmaci adatti (come visto precedentemente). Bisogna considerare che la monoterapia controlla solo una parte degli ipertesi. Nello studio ALLHAT la percentuale di pazienti controllati con un solo farmaco superava il 40% ma devo dire che l'esperienza personale mi porta a ritenere che nella pratica essa sia più bassa, attorno al 30%.

Ressa:
Personalmente amo molto i betabloccanti e i diuretici i quali, da soli o associati, mi controllano la maggior parte dei miei ipertesi; in alternativa (se falliscono) provo gli ace inibitori da soli o con diuretico; per ultimo lascio i calcio antagonisti che uso da soli esclusivamente negli arteriopatici periferici e negli anziani con sistolica isolata.
In caso di fallimento dei betabloccanti, in pazienti "adrenalinici", uso la clonidina.Rossi:
Si, però attenzione che forse non tutti i betabloccanti sono uguali.
Per esempio l'atenololo è un betabloccante da molti anni usato nel trattamento dell'ipertensione, ma una recente metanalisi che ha valutato gli studi in cui il farmaco è stato paragonato al placebo o ad altri trattamenti non fornisce risultati molto confortanti e insinua qualche dubbio circa il suo uso come betabloccante di scelta nel trattamento

dell'ipertensione [16].
La cosa è abbastanza sorprendente perché per esempio nello studio UKPDS l'atenololo si era dimostrato efficace tanto quanto l'aceinibitore nei diabetici. Quest'ultima meta-analisi non deve ovviamente portare ad emarginare i beta-bloccanti, anche perché l'esperienza ci ha dimostrato che domani potrà essere pubblicato uno studio che dice tutto il contrario. E ci si può comunque sempre indirizzare verso altri beta-bloccanti, non necessariamente i più recenti e costosi. C'è da dire che già una revisione precedente [17] consigliava di preferire, nell'ipertensione, i beta-bloccanti non cardioselettivi (propanololo, nadololo, sotalolo). Per aumentare la confusione ti dirò che qualcuno [18] mette in dubbio radicalmente il concetto che i betabloccanti debbano essere farmaci di prima scelta nell'ipertensione primaria. Anzi, a ben guardare, già metanalisi precedenti [21,22] avevano evidenziato una inferiorità dei betabloccanti rispetto ai diuretici a basse dosi. Secondo altri autori i beta-bloccanti sono efficaci negli ipertesi giovani mentre in quelli anziani sono inferiori agli altri antipertensivi [26].

Ressa:
Insomma mi stai dicendo che i betabloccanti non dovrebbero più essere considerati farmaci di prima scelta?

Rossi:
Non lo dico io ma il NICE, l'istituto inglese che valuta l'erfficacia dei vari interventi terapeutici. Nella sue linee guida 2006 [30] il NICE consiglia, nei pazienti giovani, un aceinibitore (oppure un sartano) mente negli anziani vanno preferiti i diuretici e i calcio-antagonisti. I betabloccanti possono essere considerati di seconda scelta in alcuni pazienti se esistono condizioni particolari (per esempio post-infarto, aritmie, scompenso cardiaco, iperattività adrenergica). L'impostazione del NICE però è stata in parte criticata, non per quanto riguarda la posizione sui betabloccanti, ma per gli altri criteri di scelta [31].
Una revisione Cochrane conclude che effettivamente i beta-bloccanti non dovrebbero più essere considerati farmaci di prima scelta nel trattammento dell'ipertensione, perchè sono poco efficaci nel ridurre lo stroke e non hanno effetto nei confronti della cardiopatia ischemica rispetto al placebo, ma soprattutto perchè mostrano un trend peggiore rispetto a tutti gli altri farmaci antipertensivi. Tuttavia queste conclusioni derivano per la maggior parte da studi in cui era stato usato l'atenololo quindi non sappiamo se per beta-bloccanti diversi sia lo stesso nè se questi farmaci hanno effetti diversi nei giovani rispetto agli anziani [32].

Ressa:
Beh, bisogna davvero dire che le sorprese non finiscono mai.

Rossi:
Un problema che si farà sempre più grave sarà l'interpretazione dei trials e delle analisi. Per esempio alcuni rimproverano alla metanalisi che dimostrava la superiorità dei tiazidici che ho citato prima [4] il fatto di aver effettuato dei paragoni indiretti fra i vari farmaci; altri sottolineano che nella metanalisi che conclude per una equivalenza dei farmaci [5] si considerano in un unico blocco tiazidici e betabloccanti, così che i primi sarebbero in partenza svantaggiati.
Ti stupirà anche sapere che forse l'effetto nefroprotettivo degli aceinibitori e dei sartani nella nefropatia diabetica sarebbe non provato e probabilmente sovrastimato nelle nefropatie non diabetiche [19].

Ressa:
Ma qui diventa sempre più confuso e non si sa più a chi credere… E noi dovremmo aggiornare il Manuale ogni mese!

Rossi:
C'è qualcuno che ritiene che se i trials sugli antipertensivi fossero interpretati in modo rigoroso (cioè valutando primariamente l'end-point primario e non enfatizzando più del dovuto gli end-point secondari) dovremmo concludere che non vi sono grosse differenze tra i vari ipotensivi in termini di impatto sulle principali complicanze dell'ipertensione [20].

Ressa:
Un po' quello che, in soldoni, dicono le linee guida europee…Certo che il mestiere dei poveri medici diventa sempre più complicato.
Passiamo ora ad esaminare la terapia di associazione. Naturalmente i farmaci non si usano e tanto meno associano a casaccio!Rossi:
Alcune associazioni di antipertensivi vanno usate con cautela, come per esempio i calcioantagonisti + alfabloccanti (pericolo di gravi ipotensioni ortostatiche), mentre associare un aceinibitore in un paziente già in terapia diuretica richiede prudenza iniziale (usare dosi ridotte) per il pericolo di accentuare l'effetto prima dose.
Una associazione da sconsigliare è quella tra betabloccanti e calcioantagonisti non diidropiridinici perché entrambi i farmaci sono dotati di effetto bradicardizzante.
L'associazione aceinibitore + ARB è ancora controversa però comincia già ad essere prescritta dagli specialisti in alcuni casi di scompenso cardiaco [9] o di nefropatia non diabetica [10], anche se forse sarebbe opportuno attendere altre conferme.

Ressa:
Poi ci sono alcuni timori infondati circa l'uso di certi antipertensivi in talune condizioni morbose, ce ne indichi qualcuno?

Rossi:
Penso ti riferisca ai tiazidici nei diabetici.
Il diabete non è una controindicazione all'uso dei tiazidici. Tuttavia molti fanno notare che nello studio ALLHAT vi era una maggior comparsa di diabete di nuova insorgenza nel gruppo trattato con clortalidone rispetto agli altri trattamenti. Nonostante ciò gli outcomes non erano peggiori con il tiazidico [27]. Qualcuno ha parlato di semplice effetto cosmetico

(dovuto alla relativa ipovolemia causata dal diuretico), altri hanno fatto notare che lo studio, pur essendo in assoluto il più lungo tra tutti i trials sulla terapia antipertensiva (circa 8 anni), è comunque troppo breve per poter osservare le complicanze di questi nuovi casi di diabete, che necessitano di più tempo per manifestarsi. In realtà è anche vero che la differenza nei nuovi casi di diabete tra clortalidone e altri farmaci, nell'ALLHAT, tende con gli anni, a ridursi e addirittura dopo i 4 anni la tendenza si inverte tra clortalidone e amlodipina.. Inoltre nello studio SHEP [23] dopo un follow-up di oltre 14 anni i diabetici trattati con clortalidone erano quelli che avevano una mortalità inferiore del 20%. Si può pensare addirittura che il diabete associato al tiazidico sia un diabete lieve che non causa una maggiore mortalità.
A mio avviso i tiazidici sono farmaci molto ben tollerati e sicuri e si possono usare tranquillamente nel diabetico. Come criterio prudenziale si può prevedere un monitoraggio più frequente per evidenziare un peggioramento (secondo la mia esperienza raro) dell'equilibrio glicemico.Ressa:
Poi ci sono le controindicazioni all'uso.

Rossi:
Le controindicazioni principali da non dimenticare ai vari antipertensivi sono le seguenti:
Tiazidici: Iperuricemia sintomatica, insufficienza renale, grave ipopotassiemia
Betabloccanti:Asma, BPCO, bradicardia, blocca AV di 2° e 3° grado, arteriopatia periferica
Calcioantagonisti non diidropiridinici: Scompenso cardiaco congestizio, blocco AV di 2° e 3° grado, gravi bradicardie
Aceinibitori: stenosi arteria renale, gravidanza, iperpotassiemia
(non controindicati fino a valori di cretininemia di 2 - 2,5 mg/dL)
Antagonisti del recettore dell'angiotensina II: nefropatie vascolari, gravidanza
(non controindicati fino a valori di cretininemia di 2 - 2,5 mg/dL)
Alfabloccanti: incontinenza urinaria
In ogni caso è sempre consigliabile consultare la scheda tecnica di ogni singolo farmaco per una panoramica completa sulle comntroindicazioni e le precauzioni per l'uso. Anzi penso che a noi medici, anche per i farmaci che usiamo più spesso, ogni tanto una ripassatina del genere non farebbe per nulla mala. Repetita juvant dicevano gli antichi.
Ressa:
Approfondiamo un aspetto che mi sta a cuore: quello dei tiazidici nell' insufficienza renale.

Rossi:
Generalmente si ritiene che i tiazidici siano sconsigliati per valori di creatinina >= 1,4 mg/dl, non tanto perchè possano aggravare l'insufficienza renale quanto perchè perdono di efficacia.
In realtà questa è un atteggiamento largamente diffuso e si basa su premesse di tipo fisiopatologico ma cozza un poco con i risultati per esempio dell'ALLHAT.
Analisi a posteriori di questo studio [24,25] evidenziano che i tiazidici non sono inferiori agli altri trattamenti per quanto riguarda la comparsa di uremia terminale o di eventi cardiovascolari anche nei soggetti con ridotta funzionalità renale.

Ressa:
Allora, come la mettiamo?

Rossi:
Mah, va bene che si tratta di analisi a posteriori ma penso che non possano essere ignorate. Se ti ricordi anche i beta-bloccanti erano sconsigliati nello scompenso cardiaco sulla base di valutazioni di tipo fisiopatologico, adesso è cambiato tutto. Non vorrei che domani succedesse lo stesso anche per i tiazidici nella insufficienza renale, magari se i dati dell'ALLHAT saranno confermati da altri studi.

Ressa:
Spesso ci contattano pazienti che giudicano "gravi" valori pressori che fanno sorridere, parlano di "crisi ipertensiva".Rossi:
Non c'è accordo in letteratura su quali siano i valori di pressione oltre i quali si può parlare di crisi ipertensiva. A seconda degli autori i valori vanno da 200 a 220 mmHg per la PAS e da 110 a 125 mmHg per la PAD. In realtà è improprio parlare di crisi ipertensive mentre si dovrebbe distinguere tra:
·emergenze ipertensive
·urgenze ipertensive

Le emergenze vengono definite come situazioni acute in cui ad elevati valori pressori si associano segni di danno d'organo. Non è tanto il valore della pressione quanto la presenza di danno acuto d'organo che le caratterizza. In questi casi bisogna ridurre la pressione del 25% circa in 2-4 ore: il paziente va subito ospedalizzato e si devono usare farmaci per via infusiva.
I segni clinici che caratterizzano le emergenze ipertensive sono: segni neurologici (cefalea ingravescente, stato confusionale, disturbi visivi, disartria, paresi, coma), segni cardiaci (angor, insufficienza ventricolare sinistra, edema polmonare acuto), segni oculari (emorragie ed essudati retinici ad insorgenza acuta), rapido deterioramento della funzione renale.

Le urgenze sono invece situazioni in cui ad elevati valori pressori non si associano segni di danno d'organo acuto e il paziente è asintomatico. In questi casi non vi è alcuna dimostrazione che la riduzione brusca della pressione sia utile [11].
Anzi la pratica, purtroppo ancora molto in voga, di usare la nifedipina ad azione pronta per via sublinguale può produrre severa ipotensione, infarto, stroke, disturbi della conduzione cardiaca e morte per cui dovrebbe essere abbandonata [12].
Nelle urgenze ipertensive la pressione va ridotta gradualmente, nel giro di 24-48 ore, con farmaci per os: si possono usare aceinibitori, calcioantagonisti a lunga durata d'azione, betabloccanti o diuretici.
Una proposta operativa potrebbe essere la seguente:

·nelle emergenze predisporre subito per il ricovero; nell'attesa può essere utile somministrare nitrato sublinguale, furosemide per via venosa 20-40 mg se coesistono segni di scompenso ventricolare sinistro, aspirina se vi è angor.
·nelle urgenze ipertensive se si tratta di un paziente non trattato si può usare il captopril 25 mg due volte al giorno; se si tratta di un paziente già in trattamento conviene indagare sulla adesione alla terapia e aggiungere un farmaco di una classe diversa o aumentare la dose dei farmaci già in uso. E' opportuno ricontrollare il paziente a distanza di alcune ore e il giorno successivo.Ressa:
Non parliamo, poi, dei sanguinamenti nasali, sempre interpretati come segni di crisi ipertensiva, puntualmente confermata da valori pressori elevati in un paziente il quale, alla vista del sangue, ha di solito una bella scarica adrenalinica.

Rossi:
L'epistassi non viene di solito annoverata tra le emergenze ipertensive. E' frequente che ad un paziente con epistassi recatosi in PS vengano riscontrati valori pressori elevati, ma è più probabile che questi siano la conseguenza e non la causa del sanguinamento.
In questi casi è inutile ridurre in modo brusco la pressione. Se però vi è un notevole rialzo pressorio ed epistassi posteriore grave è ragionevole considerare un rapporto di causa-effetto e preoccuparsi di trattare in modo rapido anche l'ipertensione.

Stucchi:
E l'emorragia congiuntivale (o occhio rosso senza sintomi), è collegata all'ipertensione?

Rossi:
Anche se spesso così crede il paziente (e magari anche qualche medico) direi che di solito l'emorragia congiuntivale non è legata all'ipertensione. Sono invece quasi sempre conseguenze di piccoli traumi o di colpi di tosse, ma possono anche essere spontanee. Non hanno significato patologico (solo raramente possono dipendere da una malattia emorragica) e si riassorbono in pochi giorni senza terapia.Ressa
Per ultima parliamo della ipertensione in gravidanza.

Rossi:
L'ipertensione complica la gravidanza in una percentuale variabile dal 6% all'8% dei casi.

Possiamo trovarci di fronte a quattro situazioni:
·una ipertensione cronica che è pre-esistente alla gravidanza
·una pre-eclampsia o eclampsia, un grave disordine caratterizzato dalla comparsa di ipertensione e proteinuria (pre-eclampsia), cefalea, encefalopatia ipertensiva e possibili crisi convulsive nelle forme gravi (eclampsia)
·una ipertensione cronica che si complica con una pre-eclampsia
·una ipertensione gestazionale, detta anche ipertensione non proteinurica della gravidanza

Benché spesso citato l'edema non è più considerato un criterio per la diagnosi di pre-eclampsia.
Si considerano elevati valori di pressione superori a 140/90 mmHg (come al di fuori della gravidanza).
Alcuni fattori possono predisporre alla pre-eclampsia: gravidanza gemellare, diabete gestazionale, nefropatie pre-esistenti, storia di pressione elevata prima del concepimento o in gravidanze precedenti.
Le pazienti vanno attentamente seguite sia per evidenziare segni iniziali di pre-eclampsia sia per diagnosticare tempestivamente segni di alterazione dell'accrescimento fetale.
Le opzioni terapeutiche dipendono da caso a caso: nelle forme lievi può essere sufficiente il monitoraggio attento dell'evoluzione clinica, se si rende necessaria la terapia farmacologica si possono usare alfametildopa, betabloccanti, calcioantagonisti diidropiridinici.
Sono assolutamente controindicati gli aceinibitori e i sartani.
Dopo il parto le pazienti che hanno sviluppato una pre-eclampsia o eclampsia o una ipertensione gestazionale spesso rimangono ipertese e richiedono un trattamento. In alcuni casi però è possibile, dopo un certo periodo e se la pressione è ben controllata, tentare la sospensione della terapia a patto di effettuare controlli frequenti della pressione.Ressa:
Rimane da approfondire un altro aspetto, quello dell'ipertensione negli anziani....

Rossi:
In una revisione della letteratura [28], che si proponeva di esaminare l'efficacia della terapia antipertensiva negli anziani, si è trovato che vi sono evidenze forti che giustificano il trattamento per valori di pressione sistolica >= 160 mmHg mentre non ci sono trials sugli anziani per valori compresi tra 140 e 159 mmHg e in questo caso le raccomandazioni di trattare derivano solo da studi di tipo osservazionale che mostrano come il rischio cardiovascolare aumenti con l'aumentare della pressione. Secondo la stessa revisione gli studi trovati suggeriscono l'uso di tiazidici e calcio-anatgonisti a lunga durata d'azione come farmaci di prima scelta da usare negli anziani. In ogni caso, in questi soggetti, la decisione se attuare o meno una terapia per valori di pressione sistolica 140-159 mmHg deve basarsi sulla valutazione globale del rischio cardiovascolare, sulle preferenze del paziente, sulla tollerabilità della terapia, sulle condizioni clinche generali e sull'età, in quanto diverso è il caso di un anziano di 65 anni in buona salute da quello di un noventenne con varie patologie coesistenti.
Sui grandi anziani poi è buona cosa pensare due volte prima di prescrivere un trattamento per un'ipertensione lieve-moderata.: in uno studio di tipo osservazionale [29] su persone >= 85 anni è stato trovato che avere la pressione inferiore a 140 mmHg è associato ad un rischio di morte maggiore che averla un più elevata, tra 140 e 159 mmHg e anche che il rischio non aumentava per valori superiori a 160 mmHg rispetto a valori di 140-159 mmHg.
Ovviamente il dato va preso con le dovute cautele in quanto, trattandosi di uno studio osservazionale, non è certo che siano stati considerati tutti i possibili fattori confondenti. Tenuto conto però dell'età dei partecipanti, il follow-up è stato molto lungo e i risultati devono far riflettere. Dal punto di vista filosofico si potrebbe quasi dire che se una persona arriva a 85-90 anni con una pressione sistolica un poco più alta di quella ritenuta normale dalle linee guida, forse è meglio

lasciar fare alla natura e non volerlo trattare a tutti i costi con una terapia farmacologica che potrebbe non portare a grandi benefici e nello stesso tempo provocare effetti collaterali inaccettabili. Negli anziani, soprattutto in quelli molto avanti negli anni, la necessità di ogni farmaco somministrato va attentamente soppesata perchè se è vero che le linee guida ci orientano nello scegliere la via migliore da percorrere, non sempre danno la risposta adatta al singolo paziente che abbiamo davanti.
Comunque anche lo studio HYVET sembra giustificare il trattamento nei grandi anziani con pressione sistolica > 160 mmHg [33]. Per un approfondimento si rimanda alla pillola relativa:
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3945.

Ressa:
Ancora una cosa: che fare di fronte ai non rari pazienti che sembrano non rispondere anche alla associazione di 3 o più farmaci?

Rossi:
Problema in effetti spinoso; l'abbiamo trattato in altra sede e, per non ripetere, a quella rimandiamo:
http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=3696

AGGIORNAMENTO 2009

Secondo una revisione Cochrane non vi sono prove che arrivare a valori di pressione arteriosa inferiori a 140/90 mmHg porti ad una riduzione della mortalità e della morbidità, neppure nei diabetici e nei nefropatici.

Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub2

BIBLIOGRAFIA

1. UKPDS Study Group (UKPDS 39). BMJ 1998;317:713
2. AASK Study.JAMA 2002; 288:2421
3. Studio ALLHAT. JAMA 2002; 228:2981-2987
4. JAMA 2003; 288:2421
5. Lancet 2003; 362:1527
6. JNC 7. JAMA 2003; 289:3560
7. Journal of Hypertension 2003; 21:1011
8. British Hypertension Society.BMJ 2004; 328:634
9. Studio CHARM. Lancet 2003; 362:759-781
10.Studio COOPERATE. Lancet 2003; 361:117-24
11.Grossman E et al. Drug Saf 1998; 19:99
12.Grossman E et al. JAMA 1996; 276:1328
13.Campbell NC & Murchie P. BMJ 2004; 329:523
14.Nissen SE et al for the CAMELOT Investigators.JAMA 2004; 292:2217-2225.
15.Pepine CJ. JAMA 2004; 292:2271-2273
16.Carlberg B et al.Lancet 2004; 364: 1684-89
17.Wright JM. CMAJ 2000; 163:188-192
18. Lindholm LH et al. Should Beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005 Oct 29; 366: 1545-1553
19. Casas JP et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes : systematic review and meta-analysis. Lancet 2005 Dec 10; 366: 2026-2033
20. EQM. Battaggia A e Vaona A. Liberare la zia scema dalla soffitta rende inutili le metanalisi?
In www.pillole.org/public/aspnuke/downloads.asp?id=141
21. Psaty BM et al.Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA 1997; 277:739
22. Messerli F et al. Are Beta blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 1998; 279:1903.
23. Kostis JB et al. Chlorthalidone based treatment improves long-term outcomes associated with isolated systolic hypertension, especially among patients with diabetes. Am J Cardiol 2005; 95:29
24. Renal Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Treated With an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or a Calcium Channel Blocker vs a Diuretic. A Report From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)
Arch Intern Med. 2005 Apr 25; 165:936-946.
25. Rahman M et al. for the ALLHAT Collaborative Research Study Group. Cardiovascular Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Stratified by Baseline Glomerular Filtration Rate . Ann Intern Med 2006 Feb 7; 144: 172-180
26. Khan N et al. Re-examining the efficacy of ß-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ 2006 Jun 6; 174: 1737-1742
27. Whelton PK et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical Outcomes in Antihypertensive Treatment of Type 2 Diabetes, Impaired Fasting Glucose Concentration, and Normoglycemia. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) . Arch Intern Med. 2005 Jun 27;165:1401-1409

28. Sarwat I. Chaudhry et al. Systolic Hypertension in Older Persons. JAMA. 2004 Sept 01; 292:1074-1080
29. Rastas S et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. J Am Geriatr Soc 2006 Jun;
54:912-8.
30. http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=CG034fullguideline
31. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2683
32. Wiysonge CS et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002003.
33. Beckett NS et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 2008 May 1; 358:1887-1898.