

PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
www.patientandcvr.com

Anno VII - N. 1, 2015

ISSN 2039-8360

FANS E RISCHIO CARDIOVASCOLARE:
UNA RELAZIONE TROPPO SPESSO SOTTOVALUTATA

“ESTATE: NON SEMPRE LA PRESSIONE ARTERIOSA È PIÙ BASSA”
L'IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO PRESSORIO DELLE 24 ORE
NELLA VALUTAZIONE DELLA DURATA DI EFFICACIA ANTIIPERTENSIVA
DEI FARMACI IN COMBINAZIONE

AUTOMISURAZIONE DELLA PRESSIONE
ARTERIOSA: L'IMPORTANZA DELLO STRUMENTO

IPERURICEMIA, DIABETE, IPERTENSIONE E DANNO RENALE:
ASSOCIAZIONI CASUALI?

L'IPERTESO IN PREVENZIONE SECONDARIA: IL RUOLO
DELLA TRIPLICE ASSOCIAZIONE ANTIIPERTENSIVA

Fans e rischio cardiovascolare: una relazione troppo spesso sottovalutata <i>Francesca Crosta, Enrico Occhiuzzi, Antonella Mattei, Raffaella Bocale, Giovambattista Desideri</i>	4
“Estate: non sempre la pressione arteriosa è più bassa”. L’importanza del monitoraggio pressorio delle 24 ore nella valutazione della durata di efficacia antiipertensiva dei farmaci in combinazione <i>Intervista al Prof. Riccardo Sarzani</i>	10
Automisurazione della pressione arteriosa: l’importanza dello strumento <i>Claudio Ferri, Enrico D’Amelio, Livia Ferri, Martina De Feo, Daniele Soddu</i>	15
Iperuricemia, diabete, ipertensione e danno renale: associazioni casuali? (estratto da “Beyond Glycemia” - n. 1, 2015) <i>Roberto Pontremoli, Francesca Viazzi, Paola Fioretto</i>	18
L’iperteso in prevenzione secondaria: il ruolo della Triplice Associazione antiipertensiva <i>Guido Grassi</i>	25

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinergie.com

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico
Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancia
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zanicelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
redazione@edizionisinergie.com

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Cavaglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura

10.500 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L’Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l’autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l’Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2015 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l’autorizzazione dell’Editore.

Fans e rischio cardiovascolare: una relazione troppo spesso sottovalutata

Francesca Crosta¹, Enrico Occhiuzzi¹, Antonella Mattei¹, Raffaella Bocale², Giovambattista Desideri¹,

¹Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente,
Università degli Studi dell'Aquila

²Complesso Integrato Columbus, Roma

Farmaci antinfiammatori non steroidei, comunemente indicati con l'acronimo FANS, sono senza dubbio tra i farmaci più utilizzati al mondo... Nel corso degli ultimi anni un crescente interesse è stato rivolto alla relazione tra assunzione cronica di FANS ed aumentato rischio di eventi cardiovascolari, relazione comprovata da solide evidenze epidemiologiche e sostenuta da robuste interpretazioni fisiopatologiche

I farmaci antinfiammatori non steroidei, comunemente indicati con l'acronimo FANS, sono senza dubbio tra i farmaci più utilizzati al mondo (1,2). Vengono comunemente prescritti dal medico - e non di rado assunti direttamente dal paziente come prodotti di automedicazione - per dominare il dolore e l'infiammazione che accompagnano un ampio spettro di patologie (3). Invero, come per tutti i farmaci, anche l'uso dei FANS deve necessariamente prevedere una attenta valutazione dei potenziali effetti indesiderati che, soprattutto nei casi di assunzione prolungata, possono controbalanciare, e talora addirittura superare, gli innegabili benefici che possono derivare dalla loro assunzione in corso di patologie infiammatorie e/o algogene di varia natura. Nel corso degli ultimi anni un crescente interesse è stato rivolto alla relazione tra assunzione cronica di FANS ed aumentato rischio di eventi cardiovascolari, relazione comprovata da solide evidenze epidemiologiche e sostenuta da robuste interpretazioni fisiopatologiche.

Meccanismo d'azione dei FANS

Il principale meccanismo alla base degli effetti analgesico ed antipiretico dei FANS è da ricondurre alla capacità di questi farmaci di interferire con la sintesi di prostaglandine (1,4,5). Tutte le cellule dell'organismo, esclusi gli eritrociti, sono in grado di produrre prostaglandine a partire dall'acido arachidonico. Le principali classi di prostaglandine sono

la D₂, la E₂, la F₂, presenti nella maggior parte degli organi e dei tessuti, la I₂ - anche nota con il nome di prostaciclina - prodotta dalle cellule endoteliali e il trombossano A₂, prodotto dalle piastrine (5,6). Le prostaglandine E₂ sono potenti vasodilatatori e causano la riduzione delle resistenze periferiche e della pressione, mentre il trombossano è un potente vasocostrittore e svolge un ruolo importante anche nella modulazione dell'aggregazione piastrinica e dell'emostasi; al contrario, la prostaciclina è un potente vasodilatatore ed antiaggregante piastrinico (5,6). Nel rene la prostaciclina, prodotta a livello glomerulare, contribuisce a regolare il flusso renale, il volume di filtrato glomerulare e la produzione di renina mentre a livello midollare la prostaglandina E₂ è essenziale per controllare l'escrezione di sodio e di acqua; queste azioni delle prostaglandine a livello renale rivestono un ruolo che è piuttosto marginale in condizioni fisiologiche ma che diventa di rilevanza enorme laddove la funzione renale sia in qualche misura compromessa, soprattutto in quelle condizioni di ischemia renale che non infrequentemente possono verificarsi in presenza di una riduzione del

Il principale meccanismo alla base degli effetti analgesico ed antipiretico dei FANS è da ricondurre alla capacità di questi farmaci di interferire con la sintesi di prostaglandine.

I FANS tradizionali, infatti, nella generalità dei casi aumentano di circa 4 volte il rischio di complicanze emorragiche dell'ulcera gastrica e duodenale.

volume circolante effettivo, come ad esempio nello scompenso cardiaco, nella cirrosi epatica o nella deplezione sodica conseguente a terapia diuretica (5,6). A livello gastrico le prostaglandine – soprattutto la E₂ e la I₂ - esercitano un efficace effetto di citoprotezione grazie alla loro capacità di migliorare la circolazione, e quindi il trofismo, della mucosa gastrica, di stimolare la produzione di muco e di bicarbonato con contestuale riduzione della produzione di acido, e di favorire la riepitelizzazione della mucosa (7). L'importante coinvolgimento delle prostaglandine nella modulazione della fisiologia renale e gastrointestinale rende ragione di alcuni dei più frequenti effetti indesiderati legati all'assunzione di FANS. La scoperta negli anni '90 dell'esistenza di due isoforme della ciclo-ossigenasi - denominate ciclo-ossigenasi-1 (COX-1) e ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) – ha segnato una svolta importante nella ricerca di farmaci antinfiammatori perché inizialmente sembrò che potesse aprire la porta all'individuazione di molecole sostanzialmente prive degli effetti indesiderati dei FANS tradizionali, soprattutto a livello gastrointestinale (8). I FANS tradizionali, infatti, nella generalità dei casi aumentano di circa 4 volte il rischio di complicanze emorragiche dell'ulcera gastrica e duodenale (5). Circa l'1-2% dei pazienti trattati con FANS per un anno sviluppa questo tipo di complicanze che risultano mortali in circa il 5-6% dei pazienti ricoverati per un sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore (5). Alle due isoforme della ciclo-ossigenasi vennero inizialmente attribuite funzioni nettamente distinte, fisiologiche per la COX-1, espressa costitutivamente in molti tessuti, e patologiche per la COX-2 la cui espressione viene rapidamente indotta da citochine infiammatorie e da mitogeni (5,6). Secondo l'originale "ipotesi COX-2" il sanguinamento gastrointestinale era principalmente dovuto all'inibizione della sintesi delle prostaglandine E₂ e I₂ da parte della COX-1 dell'epitelio gastroduodenale e del trombassano A₂ da parte della COX-1 piastrinica (9). Questa ipotesi, invero non completamente esatta vista la successiva dimostrazione di un importante ruolo protettivo della COX-2 nei confronti della mucosa gastrointestinale (10), ha rappresentato il razionale per lo sviluppo di farmaci che potessero avere gli effetti terapeutici dei FANS senza averne, tuttavia, la gastrolesività. Tappa fondamentale di questo percorso è stato il chiarimento delle caratteristiche

strutturali della COX-1 e della COX-2 (11,12). Le due isoforme della ciclo-ossigenasi sono tra loro piuttosto simili dal punto di vista strutturale con un tunnel idrofobico che consente l'accesso del substrato lipidico all'interno della struttura proteica dell'enzima (6,11,12). Il tunnel idrofobico della COX-2 è tuttavia più largo e possiede una tasca laterale non presente nella COX-1. Ciò ha consentito di sintetizzare molecole, note come coxib, in grado di inserirsi nel tunnel idrofobico della COX-2, ma non della COX-1, rendendolo non più accessibile al substrato lipidico (6). Numerosi studi clinici controllati condotti con i diversi coxib hanno dimostrato come l'effetto analgesico e antinfiammatorio di questi farmaci fosse realmente gravato da una minore incidenza di effetti collaterali gastrointestinali rispetto a quanto osservato in corso di trattamento con i FANS tradizionali (5,6) ma al contempo hanno evidenziato un consistente, e del tutto inatteso, aumento del rischio cardiovascolare (13). La plausibile interpretazione fisiopatologica di questa potenziale lesività cardiovascolare dei coxib va soprattutto ricercata nella dimostrazione che COX-2, enzima inizialmente quasi demonizzato, svolge importanti azioni fisiologiche a livello dell'endotelio, oltre che della mucosa gastrointestinale. La COX-2 endoteliale, infatti, è in grado di produrre prostaciclina, efficace vasodilatatore ed antiaggregante che antagonizza l'effetto proaggregante del trombassano A₂ (6). In condizioni fisiologiche la quota di prostaciclina prodotta dalla COX-2 ha un ruolo marginale nel bilancio netto antitrombotico in ragione della preponderante attività della COX-1 come fonte di prostaciclina. All'opposto, in presenza di un processo aterosclerotico la produzione di prostaciclina da parte della COX-2, la cui espressione viene indotta dalle molecole infiammatorie che animano la flogosi vascolare aterogena, diventa fondamentale, anche in relazione al concomitante aumento della produzione di trombassano A₂ (6). Questa importante quota della biosintesi di prostaciclina viene inevitabilmente ridotta, sia pur in maniera variabile, dall'assunzione di FANS tradizionali o di coxib. L'aumentata ritenzione idrosalina dovuta al blocco della COX-2 a livello della midollare renale, con tutte le conseguenze emodinamiche che da ciò possono derivare, e la perdita dell'effetto protettivo a livello cardiaco derivante dall'upregolazione dell'espressione di COX-2 in condizioni di ischemia miocardica rappresentano ulteriori determinanti degli effetti negativi a livello cardiovascolare che possono derivare dall'assunzione di FANS tradizionali e coxib sia pur in misura diversa da molecola a molecola (14,15). Come spesso accade quando si cerca di forzare fino all'estremo il blocco di un sistema biochimico che si ritiene dannoso, senza considera-

re che così non può mai essere per sistemi che si sono evoluti nel corso di millenni con la storia dell'uomo, si finisce per pagare lo scotto di tanto ardire, nel caso specifico in termini di effetti indesiderati. Quanto più ci si sposta verso il blocco selettivo della COX-1 tanto più tende ad aumentare il rischio di sanguinamenti gastrointestinali (6) mentre quanto più ci si sposta verso il blocco selettivo della COX-2 tanto più tende ad aumentare il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari (6). Un ulteriore elemento da considerare quando si approccia al trattamento con FANS è la possibilità che alcuni di questi farmaci interferiscano con l'azione cardioprotettiva dell'aspirina (16). Alcuni FANS, infatti, competono per il legame allo stesso canale ciclo-ossigenasico sulle piastrine impedendo, in tal modo, l'inibizione irreversibile della COX-1 piastrinica da parte dell'aspirina. Questo effetto, evidente in caso di un uso continuativo ma non per un uso saltuario, potrebbe quindi contribuire ad una quota più o meno rilevante di quell'aumento del rischio cardiovascolare legato all'uso di alcuni FANS (5,6,13).

FANS e rischio cardiovascolare

Le prime evidenze di una possibile lesività cardiovascolare dei FANS derivano proprio da quegli studi clinici controllati che, unitamente ad efficaci campagne di marketing, avevano rapidamente portato ad un'ampia diffusione dell'uso dei coxib nella pratica clinica in sostituzione dei FANS tradizionali (13). Un primo segnale in tal senso arrivò nel 2000 dallo studio VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) che aveva lo scopo di dimostrare in pazienti con artrite reumatoide la buona tollerabilità gastrointestinale del rofecoxib rispetto al naprossene (17). Dopo un periodo medio di trattamento di 9 mesi si osservò un riduzione del 50% del rischio di complicanze gastrointestinali nei pazienti trattati con rofecoxib ma anche un concomitante aumento del rischio di infarto miocardico, ictus e morte (rischio assoluto 1,1% vs 0,5%; +0,6% IC 95% 0,3-1%) (17). Questa inattesa evidenza venne ascritta, almeno in parte, all'esclusione di ogni terapia antiaggregante - anche se a posteriori si scoprì che per alcuni pazienti arruolati nello studio vi era una precisa indicazione alla terapia con aspirina - e/o a un possibile effetto *aspirin-like* del naprossene. Un secondo e definitivo segnale di allar-

I FANS, siano essi tradizionali o coxib, rappresentano una famiglia di farmaci piuttosto eterogenea, anche per quel che riguarda l'elemento che maggiormente dovrebbe caratterizzare gli uni rispetto agli altri, la selettività per la COX-

L'uso prolungato di certi antidolorifici della famiglia dei FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei, è associato a un aumento del rischio di infarto, ictus e morte per eventi cardiovascolari.

me per l'uso del rofecoxib arrivò dallo studio Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX (APPROVE) in cui il farmaco veniva confrontato con il placebo con l'obiettivo di dimostrarne una presunta azione preventiva sulle recidive di adenomi del colon (18). L'incidenza di eventi cardiovascolari (infarto miocardico, morte improvvisa, angina instabile) e cerebrovascolari risultò superiore nei pazienti trattati con rofecoxib rispetto a quelli trattati con placebo (2.4% vs 0.9% e 1.2% vs 0.5% rispettivamente). Il rofecoxib venne ritirato dal commercio perchè dal sospetto si era passati alle evidenze certe di una non trascurabile lesività cardiovascolare del farmaco (18). Lo studio Celecoxib Long-term Arthritis Safety (CLASS), finalizzato a valutare la tollerabilità gastrointestinale di celecoxib rispetto a due FANS tradizionali, l'ibuprofene e il diclofenac, non confermava, invero, i risultati dello studio VIGOR, dimostrando una analoga incidenza di eventi cardiovascolari nei due gruppi di trattamento, indipendentemente dalla concomitante assunzione di aspirina (19). A dire il vero, nessuno degli studi clinici sopra citati aveva gli eventi vascolari come end-point primario, con le ovvie implicazioni sul potere statistico degli stessi. Al contrario, lo studio Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) (20) e il programma Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) (21) avevano entrambi come end-point prespecificato l'incidenza di eventi cardiovascolari. Nello studio TARGET, che arruolò 18325 pazienti con osteoartrite randomizzati ad assumere lumiracoxib o naprossene o ibuprofene, non venne osservata alcuna differenza tra pazienti trattati con coxib e pazienti trattati con FANS tradizionali in termini di eventi cardiovascolari, indipendentemente dalla concomitante assunzione di aspirina (20). Analogamente, nel programma MEDAL che comprendeva tre diversi studi per un totale di 34701 pazienti - 24913 con osteoartrite e 9787 con artrite reumatoide - randomizzati al trattamento con etoricoxib o diclofenac, l'incidenza di eventi aterotrombotici risultò analoga nei due gruppi di trattamento (21). I risultati di questi e di altri studi condotti sia con i FANS tradizionali che con i coxib - anche considerando le inevitabili differenze tra i diversi studi in termini di outcome prespecificati, di potenza, di schema di trattamento e di caratteristiche dei pazienti reclutati - in sostanza produceva-

no la solida evidenza che i FANS, siano essi tradizionali o coxib, rappresentano una famiglia di farmaci piuttosto eterogenea, anche per quel che riguarda l'elemento che maggiormente dovrebbe caratterizzare gli uni rispetto agli altri, la selettività per la COX-2 (5,6). Questa presunta selettività rappresenta, infatti, una variabile continua e non dicotomica, con una evidente sovrapposizione di target enzimatico tra alcuni FANS tradizionali e alcuni coxib (5,6). Non sorprende, quindi, che una recente metanalisi elaborata dai Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration e che ha considerato 280 studi di confronto tra FANS e placebo (per un totale di 124.513 partecipanti pari a 68.342 anni/persona) e 474 studi di confronto tra diversi FANS (per un totale di 229.296 partecipanti pari a 165.456 anni/persona) abbia dimostrato non trascurabili differenze in termini di influenza sugli outcome cardiovascolari considerati tra i diversi FANS (22) (Fig. 1). Gli eventi vascolari maggiori (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte per cause vascolari), sono risultati più frequenti di circa un terzo in corso di trattamento con un coxib o con diclofenac principalmente a causa dell'aumento degli eventi coronarici maggiori (rate ratio coxib 1.76, I.C. 95% 1.31-2.37; $p=0,001$; rate ratio diclofenac 1.70, I.C. 95% 1.19-2.41; $p=0,0032$). Anche il trattamento con ibuprofene è risultato associato ad un aumento significativo degli eventi coronarici maggiori (rate ratio 2.22, I.C. 95% 1.10-4.48; $p=0,0253$) ma non degli eventi vascolari maggiori (rate ratio 1.44, I.C. 95% 0.89-2.33). I casi di morte per cause vascolari sono risultati anch'essi aumentati in modo significativo in corso di trattamento con coxib (rate ratio 1.58, I.C. 95% 1.00-2.49; $p=0,0103$) e diclofenac (rate ratio 1.65, I.C. 95% 0.95-2.85, $p=0,0187$) con un trend sia pur non significativo in corso di trattamento con ibuprofene (1,90, 0,56-6,41; $p=0,17$) mentre non è stato osservato alcuno aumento in corso di trattamento con naprossene (rate ratio 1,08, I.C. 95% 0,48-2,47; $p=0,80$). Questa peculiarità di naprossene rispetto agli altri FANS tradizionali e ai coxib è coerente

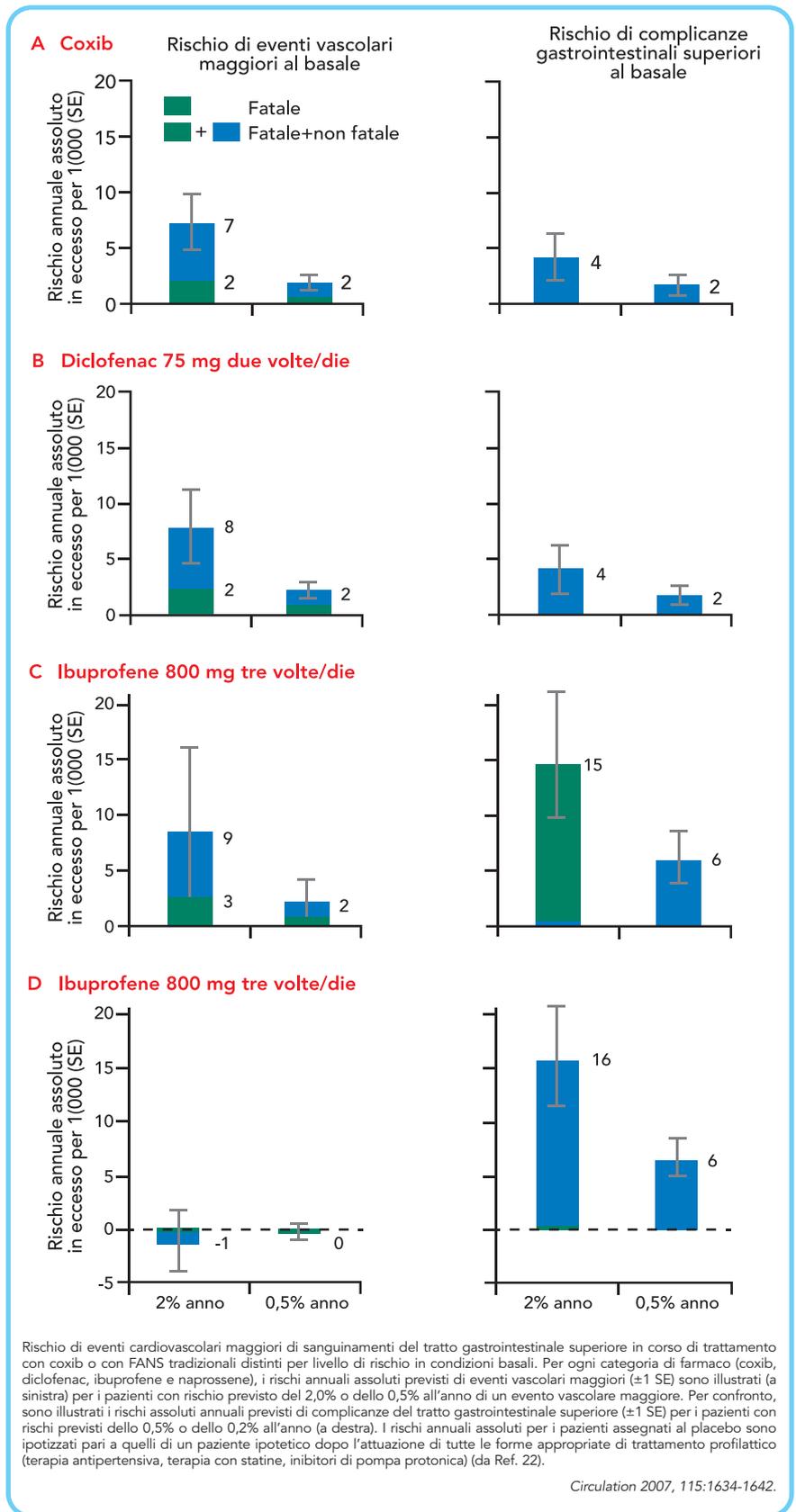


Figura 1

con gli studi sperimentali che dimostrano che questa molecola è in grado di produrre in alcuni individui un'inibizione della COX-1 sufficientemente prolungata e intensa da determinare l'inibizione piastrinica, inibizione che potrebbe attenuare eventuali effetti vascolari avversi legati all'inibizione della COX-2 (23). La rilevanza di questi dati è stata ribadita da una nota informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco che sottolinea come "l'uso prolungato di certi antidolorifici della famiglia dei FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei, è associato a un aumento del rischio di infarto, ictus e morte per eventi cardiovascolari" (24). L'eccesso di eventi vascolari maggiori attribuibili a questi farmaci in una popolazione a basso rischio cardiovascolare può essere stimato in circa 3 o 4 eventi per 1.000 pazienti trattati per un anno. Questo valore è confrontabile all'eccesso di complicanze gastrointestinali stimato, in una popolazione a basso rischio di queste complicanze, in circa 2-5 eventi per 1.000 pazienti trattati con FANS tradizionali per un anno. Ovviamente si tratta

di stime che, in quanto tali, possono sostanzialmente differire da paziente a paziente in relazione al diverso profilo di rischio del singolo individuo. In linea generale sarebbe auspicabile minimizzare l'esposizione al FANS sia in termini di durata del trattamento che di dose usata, compatibilmente ovviamente con il controllo della sintomatologia. Di notevole utilità può risultare il ricorso ad un approccio a gradini, quale quello consigliato dall'American Heart Association riportato anche in una patient page di libero accesso online che prevede, in caso di fallimento della terapia non farmacologica (terapia fisica, esercizio, calo di peso, applicazione di caldo o freddo) il ricorso in prima battuta all'uso del paracetamolo o dell'acido acetilsalicilico o del tramadolo o, per periodi di tempo limitati, agli analgesici narcotici (25) (Fig. 2). Lo step successivo prevede l'utilizzo di FANS non selettivi e quindi FANS con bassa selettività per

In caso di fallimento della terapia non farmacologica (terapia fisica, esercizio, calo di peso, applicazione di caldo o freddo) il ricorso in prima battuta all'uso del paracetamolo o dell'acido acetil salicilico o del tramadolo o, per periodi di tempo limitati, agli analgesici narcotici.

Approccio a gradini per la gestione del dolore muscoloscheletrico nei pazienti con malattia cardiovascolare nota o ad aumentato rischio cardiovascolare

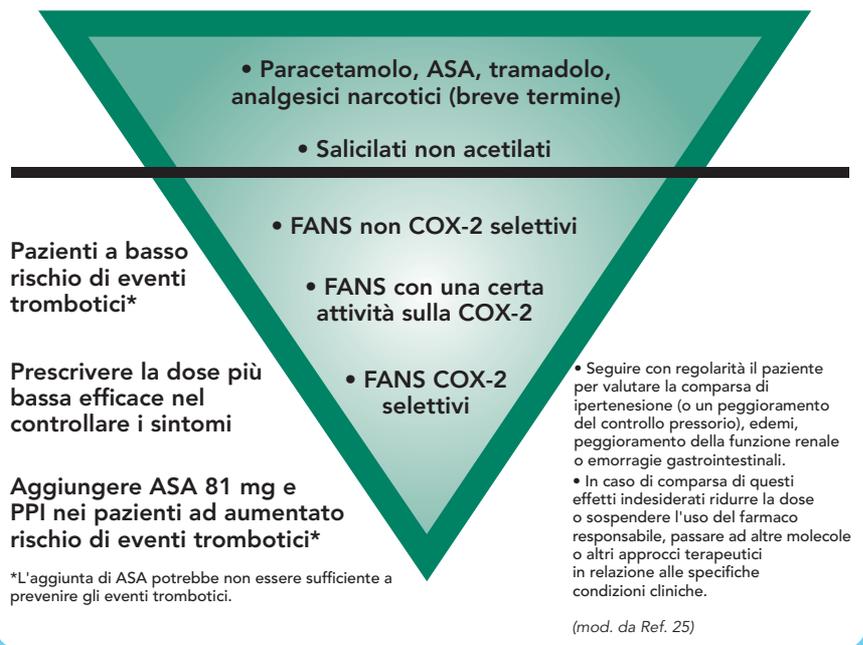


Figura 2

la COX-2, quali il naprossene, mentre i più selettivi COX-2 inibitori dovrebbero rappresentare l'ultima scelta. Nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare deve essere considerata la concomitante somministrazione di aspirina – che comunque potrebbe non annullare il rischio di complicanze aterotrombotiche - e di un inibitore della pompa protonica (25). In tutti i casi il paziente deve essere attentamente monitorato, soprattutto per quel che riguarda il peggioramento del controllo della pressione arteriosa e della funzione renale, la comparsa di edemi o di emorragie gastrointestinali che, ove presenti, impongono una riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento per passare a farmaci diversi o ad altre alternative terapeutiche (25). Queste posizioni sono in linea con quelle espresse dall'Agenzia Europea del Farmaco che sottolineano come 1) la cardiopatia ischemica e le malattie cardiovascolari accertate e l'insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA II-IV) costituiscano delle controindicazioni per tutti gli inibitori selettivi della COX-2; 2) per i pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo) o per i pazienti con arteriopatia periferica deve essere effettuata una attenta valutazione del rischio prima di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2; 3) poiché il rischio

cardiovascolare tende ad aumentare con la durata del trattamento - in linea generale diventa significativo dopo 18 mesi di assunzione - è bene usare il più basso dosaggio efficace per il più breve periodo di tempo necessario (26). L'attuale disponibilità dell'associazione preconstituita tramadolo+paracetamolo fornisce al clinico una ottima opportunità terapeutica in quanto consente di ottenere una efficace azione analgesica combinata ad una ottima tollerabilità (27) nel pieno rispetto di quanto suggerito dalle raccomandazioni internazionali (22). Il diverso meccanismo di azione delle molecole presenti nell'associazione consente, infatti, un sinergismo d'azione tale da garantire un'ottima efficacia terapeutica in un ampio spettro di condizioni cliniche e, parallelamente, una riduzione della dose dei farmaci a tutto vantaggio del rapporto costo/benefici (27). Queste caratteristiche della combinazione tramadolo+paracetamolo ne fanno un possibile risorsa terapeutica anche quando la sintomatologia dolorosa è più intensa e rendono ragione della crescente attenzione che la comunità scientifica sta rivolgendo all'uso della terapia di combinazione con farmaci a basse dosi nella gestione degli stati dolorosi (28).

Conclusioni

Alla luce di quanto sopra esposto risulta evidente che quando si approccia all'uso dei FANS per periodi di tempo prolungato - l'aumento del rischio di eventi cardiovascolari comincia a diventare significativo dopo 18 mesi di trattamento - è fondamentale procedere sempre ad una accurata valutazione del rapporto costo/benefici del trattamento e far ricadere le proprie scelte sui farmaci più sicuri, alle dosi più basse efficaci prevenendone un uso per il più breve periodo di tempo. Il dolore è probabilmente il problema clinico più antico con cui i medici si sono dovuti confrontare e la sua gestione ha rappresentato una sfida per il genere umano sin dalle origini. Lenire il dolore è certamente un obbligo morale oltre che deontologico, ma farlo in sicurezza lo è al pari.

Bibliografia

1. Atchison JW, Herndon CM, Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(9 Suppl A):S3-S19.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333.
3. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1491-1502.
4. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;11(2):81s-110s.
5. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001;345(6):433-442.
6. Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular

consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities *J Clin Invest* 2006;116:4-15.

7. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself? *Physiol Rev.* 2008;88: 1547-1565.
8. Vane JR. Towards a better aspirin. *Nature* 1994;367:215-216.
9. Seibert, K., et al. 1995. Mediation of inflammation by cyclooxygenase-2. *Agents Actions* 46:41-50.
10. Devchand, P.L., and Wallace, J. 2005. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *Br J Pharmacol* 145:275-282.
11. Picot, D., Loll, P.J., and Garavito, M. 1994. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* 367:243-249.
12. Luong, C., et al. 1996. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat Struct Biol* 3:927-933.
13. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br Med J* 2011;342:c7086.
14. Jugdutt BI. Cyclooxygenase inhibition and adverse remodeling during healing after myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:288-291.
15. Bunting S, Gryglewski R, Moncada S, Vane JR. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins* 1976;12:897-913.
16. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Eng J Med* 2001;345:1809-1817.
17. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1520-1528.
18. Baron JA, Bresalier RS, Sandler R et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
19. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized, controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
20. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435):639-40.
21. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-1781.
22. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013; 382(9894): 769-779.
23. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, et al. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004; 109: 1468-71.
24. Fans e rischi cardiovascolari. *Pillole dal mondo* 333; agosto 2013; <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/fans-e-rischi-cardiovascolari>.
25. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2007;115:1634-1642.
26. Note informative EMEA, febbraio 2005.
27. Morón Merchante I, Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, et al. Tramadol/Paracetamol fixed-dose combination for chronic pain management in family practice: a clinical review. *ISRN Family Med.* 2013 Apr 11;2013:638469. doi: 10.5402/2013/638469
28. Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, Langford R, et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res.* 2012;5:327-46.

“Estate: non sempre la pressione arteriosa è più bassa”

L'importanza del monitoraggio pressorio delle 24 ore nella valutazione della durata di efficacia antiipertensiva dei farmaci in combinazione

Intervista al Prof. Riccardo Sarzani

Professore di Medicina Interna all'Università Politecnica delle Marche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Ancona

Il dato più sorprendente è stato proprio quello relativo alla pressione notturna che si è rilevata, contrariamente alle aspettative, più elevata nei mesi estivi che in quelli invernali

Il Professor Sarzani è il Responsabile del Centro Ipertensione Arteriosa e Malattie Cardiovascolari, Centro di Riferimento per la Regione Marche, nonché “Hypertension Excellence Centre” della European Society of Hypertension ed è il Coordinatore della Sezione Umbro-Marchigiana della Società Italiana dell’Ipertensione Arteriosa (SIIA). La Clinica di Medicina Interna e Geriatria, a cui appartiene, è parte dell’Università Politecnica delle Marche ed è convenzionata con l’IRCCS-INRCA di Ancona mantenendo però il Centro Ipertensione presso gli Ospedali Riuniti di Torrette di Ancona.

Tra le varie attività medico-scientifiche del Prof. Sarzani, ha destato grande interesse un lavoro pubblicato nel 2012 che traducendo il titolo in italiano, suona come: “ Estate non significa sempre più bassa: stagionalità della pressione arteriosa nelle 24 ore, nelle ore diurne ed in quelle notturne” (Ref. 1)

Può spiegarci brevemente in cosa consiste lo studio e quale fosse il suo obiettivo?

Lo studio è stato disegnato per verificare se la diffusa “credenza” che d’estate i valori pressori siano più bassi, fosse reale o meno. A 742 pazienti ipertesi sono stati monitorati i valori pressori diurni, notturni e delle 24h paragonando i 2 mesi più caldi (Luglio-Agosto) con i 2 più freddi (Dicembre-Gennaio). Inoltre è stata anche ana-

lizzata la percentuale dei pazienti dipper che son quelli che presentano il fisiologico calo notturno della pressione arteriosa e son stati considerati i pazienti con “ipertensione arteriosa isolata notturna”. Il dato più sorprendente è stato proprio quello relativo alla pressione notturna che è si è rilevata, contrariamente alle aspettative, più elevata nei mesi estivi che in quelli invernali, con una maggiore prevalenza di ipertensione isolata notturna (Fig. 1A).

Inoltre abbiamo visto come in estate sia più elevata la percentuale di pazienti non-dippers, ovvero quelli che non mostrano il fisiologico calo notturno della pressione arteriosa (Fig. 1B).

I dati raccolti sulla terapia farmacologica assunta dai pazienti ipertesi suggeriscono che sia stata la riduzione dei dosaggi alla base della loro ridotta efficacia notturna. In altre parole, specie per alcuni farmaci se si riduce il dosaggio, si riduce anche nettamente, almeno in alcuni pazienti, la durata di efficacia azione nell’arco delle 24 ore. Inoltre anche la somministrazione serale di uno o due farmaci potrebbe contribuire ad un miglior controllo pressorio senza dare sintomi “estivi” in ortostatismo

In estate sia più elevata la percentuale di pazienti non-dippers, ovvero quelli che non mostrano il fisiologico calo notturno della pressione arteriosa.

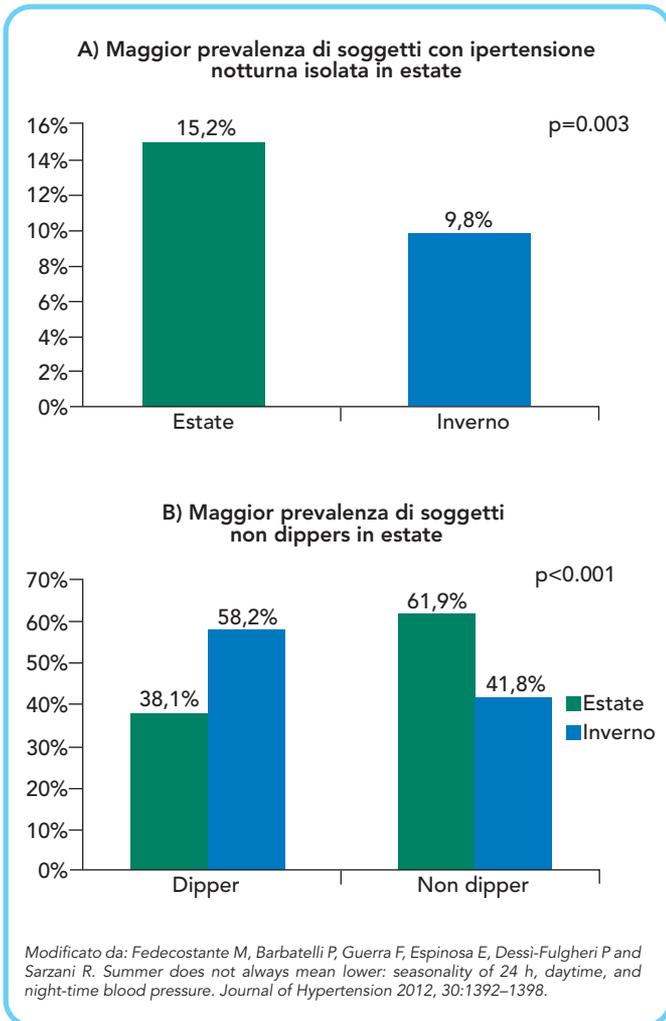


Figura 1

associati al massimo effetto dopo l'assunzione ("picco" della risposta ipotensivante).

Ci sono pazienti più a rischio di avere un innalzamento dei valori pressori notturni durante l'estate?

Nello studio l'innalzamento della pressione notturna durante i mesi estivi si è verificata in tutte le tipologie di iperteso preso in considerazione. Va comunque sottolineato come le maggiori variazioni pressorie tra i valori notturni e quelli diurni sia stata osservata nei pazienti anziani e in quelli trattati con antipertensivi ma che non raggiungevano il target pressorio (Fig. 2).

Quali possono essere le implicazioni cliniche di questi sbalzi pressori durante le ore notturne?

Abbiamo a disposizione ormai molte evidenze che ci indicano come i valori pressori notturni siano quelli più strettamente associati agli eventi cardiovascolari (Fig. 3).

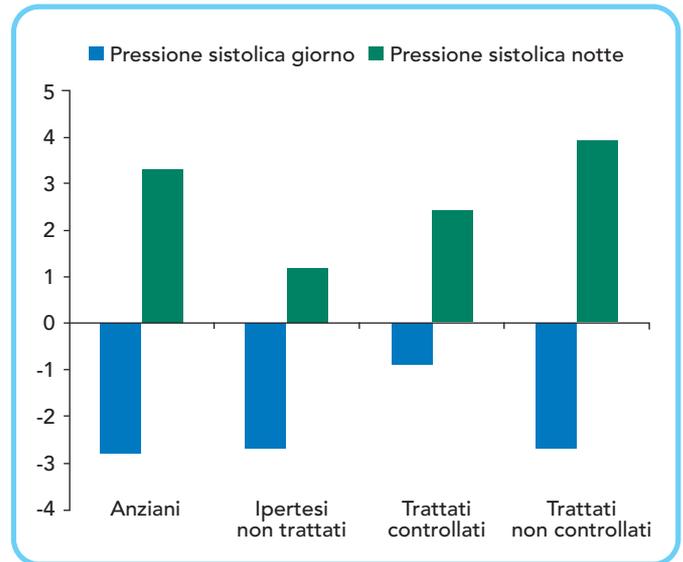


Figura 2

Infatti i valori pressori notturni hanno un valore prognostico molto più alto non solo della pressione che misuriamo in ambulatorio ma anche rispetto alla pressione delle 24-h. Questo significa che anche in estate "non dobbiamo abbassare la guardia" riducendo troppo frettolosamente il dosaggio di farmaci antipertensivi, se non addirittura di sospendere la terapia. Dobbiamo usare farmaci che coprano bene le 24 ore e che abbiano possibilmente un ridotto effetto al "picco" di efficacia, poco dopo la assunzione del farmaco, mantenendo l'efficacia a

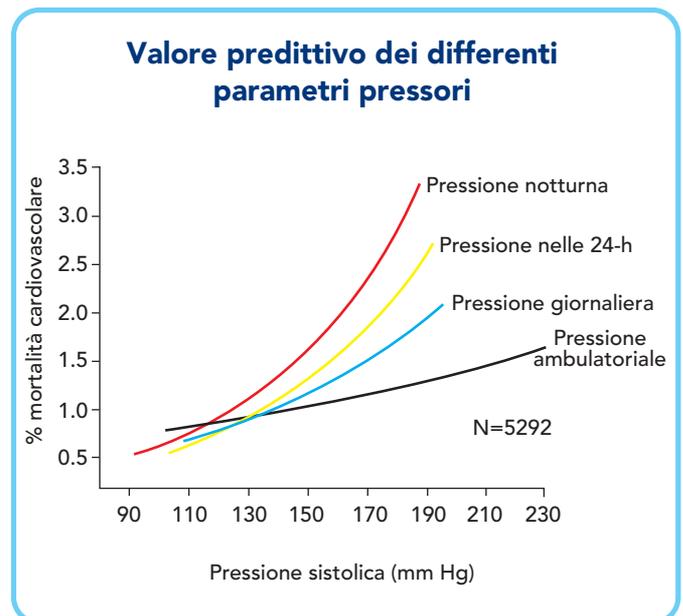


Figura 3

maggior distanza dall'assunzione una volta al giorno ("valle" dell'effetto pressorio). Come già detto, anche spostare la somministrazione alla sera di uno o più farmaci è consigliabile per minimizzare eventuali sintomi diurni (ortostatici in genere) associati alla terapia e migliorare il controllo della pressione arteriosa notturna.

Quindi esistono delle strategie terapeutiche che sono maggiormente efficaci in Estate?

Purtroppo non vi sono studi controllati randomizzati specifici su questo topic. Il nostro studio sulla stagionalità assieme ad altri due che abbiamo pubblicato su pazienti in sovrappeso /obesi (Ref. 2) (Fig. 4A e 4B) e su pazienti con ridotta funzione renale (Ref.3) (Fig. 5A e 5B) servono a sottolineare come il paziente debba essere adeguatamente monitorato non limitandosi alla sola osservazione

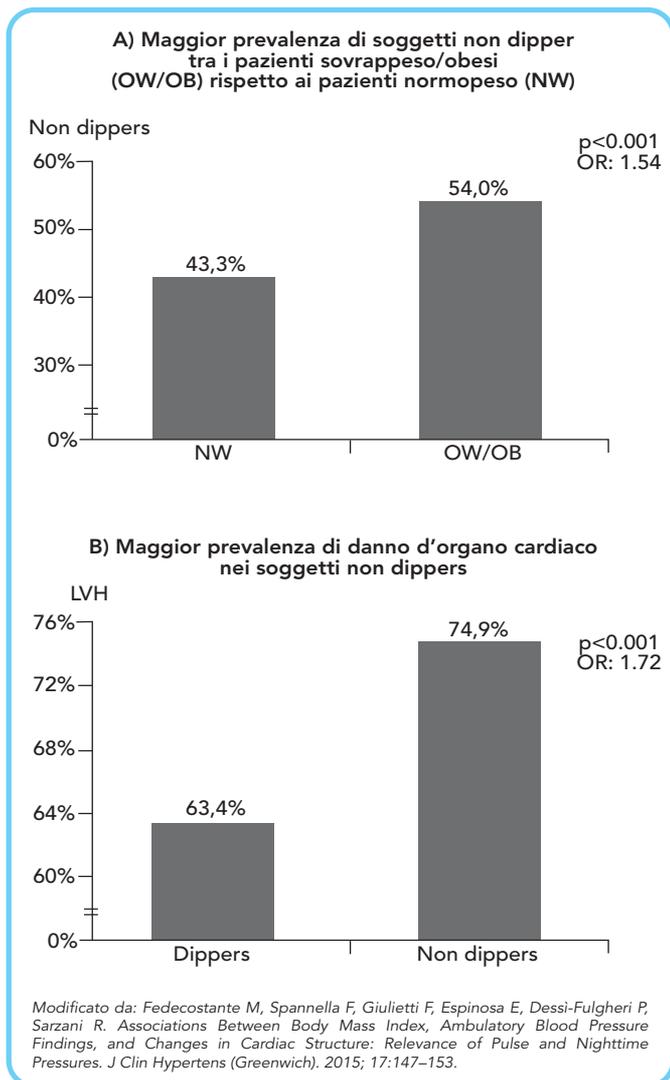


Figura 4

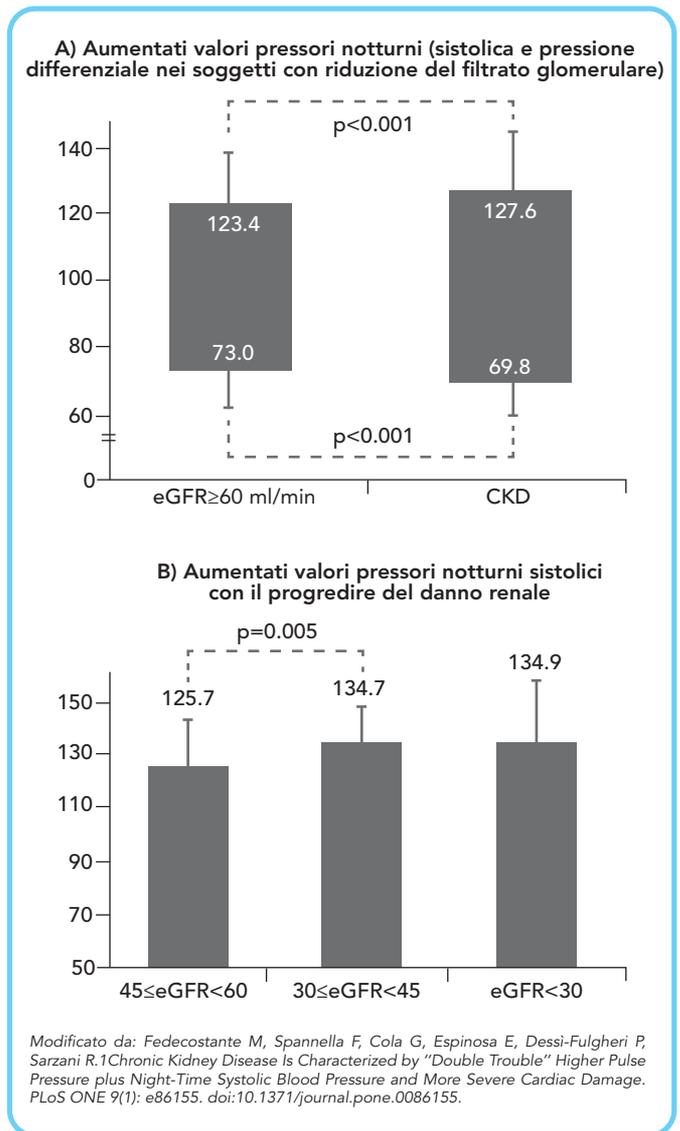


Figura 5

del valore pressorio diurno. E' chiaro quindi che anche in estate bisogna privilegiare le terapie con comprovate evidenze di efficacia nella riduzione pressoria notturna e soprattutto quei farmaci che, specie in combinazione, permettono un adeguato controllo pressorio REALE nelle 24 ore.

Nello studio ASCOT ad esempio, l'associazione ACE inibitore calcioantagonista diidropiridinico (perindopril e amlodipina per la precisione) ha determinato un miglior

Anche in estate bisogna privilegiare le terapie con comprovate evidenze di efficacia nella riduzione pressoria notturna... e che permettono un adeguato controllo pressorio REALE nelle 24 ore.

Un'associazione che risponde a queste caratteristiche... è quella tra il perindopril, un ACE inibitore con un favorevole profilo di risposta pressoria nelle 24 ore e l'amlodipina per una migliore copertura delle 24 ore rispetto alle classiche associazioni con HCT.

controllo dei valori pressori notturni rispetto all'associazione beta-bloccante e diuretico (atenololo e idroclorotiazide) (Fig. 6). Ovviamente, a "parità" di efficace controllo della pressione delle 24 ore e notturna, si preferiranno soprattutto quelle terapie di combinazione che hanno dimostrato anche di ridurre la mortalità oltre che gli eventi cardiovascolari. Quindi, in sintesi:

- Preferibile un'associazione preconstituita di due o anche tre farmaci assieme (in arrivo prossimamente anche in Italia) in modo tale da assumere una sola compressa aumentando nettamente aderenza e persistenza al/nel trattamento.
- Preferire una somministrazione serale specie nel periodo estivo più caldo.
- Un'associazione che risponde a queste caratteristiche è, ad esempio, quella tra il perindopril, un ACE inibitore con un favorevole profilo di risposta pressoria nelle 24 ore e l'amlodipina per una migliore copertura delle 24 ore rispetto alle classiche associazioni con HCT anche in considerazione dei dati clinici di protezione cardiovascolare e mortalità.

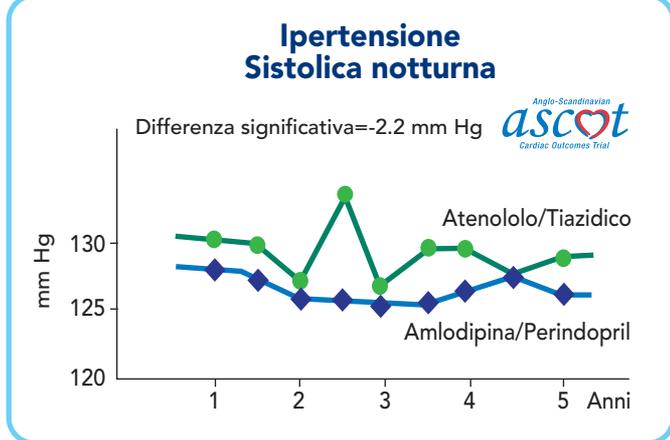
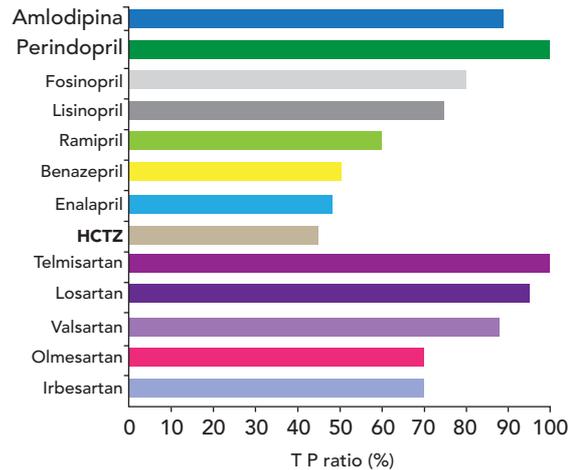


Figura 6

24 hour antihypertensive efficacy: trough-to-peak ratio



1. Physicians Desk Reference. NJ: Medical Economics Company; 2008. 2. Diamant H and Vincent HH. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 1999;13:405-412. 3. Martell M, Gill B, Marin R, et al. Trough to peak ratio of once-daily lisinopril and twice-daily captopril in patients with essential hypertension. *J HUM Hypertens.* 1998;12:69-72. 4. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension.* 2000;42:282-290.

Figura 7

te ed associarsi a sintomatologia che porta alcuni pazienti a ridurre o sospendere la terapia. Un altro esempio di buona associazione che abbia questi criteri è quella del perindopril con l'indapamide, un diuretico tiazidico-simile con un'ottimale copertura delle 24 ore cosa che l'idroclorotiazide non ha (Ref. 4).

Bibliografia

1. Summer does not always mean lower: seasonality of 24 h, daytime, and night-time blood pressure. Fedecostante M, Barbatelli P, Guerra F, Espinosa E, Dessi-Fulgheri P, Sarzani R. *J Hypertens.* 2012 Jul;30(7):1392-8.
2. Associations between body mass index, ambulatory blood pressure findings, and changes in cardiac structure: relevance of pulse and nighttime pressures. Fedecostante M, Spannella F, Giulietti F, Espinosa E, Dessi-Fulgheri P, Sarzani R. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015 Feb;17(2):147-53.
3. Chronic kidney disease is characterized by "double trouble" higher pulse pressure plus night-time systolic blood pressure and more severe cardiac damage. Fedecostante M, Spannella F, Cola G, Espinosa E, Dessi-Fulgheri P, Sarzani R. *PLoS One.* 2014 Jan 23;9(1):e86155.
4. Ambulatory blood pressure in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: efficacy of first-line combination perindopril/indapamide therapy. Asmar R, Garcia-Puig J, Gosse P, Karpov YA, De Leeuw PW, Magometschnigg D, Matos L, Schmieder R. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(4):371-80.

Automisurazione della pressione arteriosa: l'importanza dello strumento

Claudio Ferri, Enrico D'Amelio, Livia Ferri*, Martina De Feo, Daniele Soddu
 Università dell'Aquila - Dipartimento MeSVA - Cattedra e Scuola di Medicina Interna - Ospedale San Salvatore
 U.O.C. Medicina Interna e Nefrologia
 * Università di Roma "La Sapienza" - Il Facoltà di Medicina e Chirurgia

La più rilevante tra le novità presenti nelle ultime Linee Guida per la gestione del paziente iperteso redatte dalla Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH)/ Società Europea di Cardiologia (ESC) (1) è quella relativa all'attribuzione di un fondamentale valore clinico - sia diagnostico, sia prognostico - alla pressione domiciliariamente automisurata dal paziente

I vantaggi dell'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

Forse la più rilevante tra le novità presenti nelle ultime Linee Guida per la gestione del paziente iperteso redatte dalla Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH)/ Società Europea di Cardiologia (ESC) (1) è quella relativa all'attribuzione di un fondamentale valore clinico - sia diagnostico, sia prognostico - alla **pressione domiciliariamente automisurata dal paziente** (o comunque misurata a domicilio non da un medico, ma ad esempio da un familiare). Tale misurazione, nel dettaglio, non è più solo confinata dalle Linee Guida agli apparecchi derivati dal nobilissimo sfigmomanometro di Riva-Rocci, divenuto residuale a causa della presenza del mercurio, oppure aneroidi; bensì allargata all'uso di apparecchi elettronici, purché validati (1,2). E' solo grazie agli apparecchi validati, infatti, che si possono ottenere misurazioni corrette, anche ripetute in orari e situazioni disparate (1,2).

L'attenzione prestata alla pressione automisurata, in particolare, deriva dal fatto che le **pressioni arteriose cosiddette extra-cliniche ("out-of-office")** - includenti sia la pressione arteriosa ambulatoria che la pressione arteriosa domiciliare - sono superiori rispetto alla pressione arteriosa clinica per quanto attiene la diagnosi corretta di ipertensione arteriosa e del suo livello, la valutazione del rischio cardiovascolare individuale, la variabilità pressoria e, ultima, ma non per ultima, la risposta alla terapia antiipertensiva (1).

Per quanto attiene, nel dettaglio, l'automisurazione domiciliare, essa ha rilevanti indicazioni (Fig. 1), relative sia alla correttezza della diagnosi, che del raggiungimento del buon controllo pressorio che, infine, dell'evitamento più efficace di un eccessivo controllo della pressione arteriosa (1,2). Usare

correttamente l'automisurazione è, infatti, fondamentale anche al fine di evitare fenomeni ipotensivi che - particolarmente nell'**anziano iperteso** - sono spesso pericolosi - anche per le funzioni cognitive - almeno tanto quanto il controllo insufficiente e/o incostante del livello pressorio (3,4). Ciò ha particolare valenza nel vivere quotidiano del paziente iperteso, soprattutto quando la terapia diuretica e/o la riduzione dell'apporto idrico e/o l'incremento della temperatura con le oscillazioni stagionali conducano una terapia precedentemente ottimale a divenire eccessiva. In questi casi, l'automisurazione domiciliare consentirà facilmente di prevenire astenia, lipotimie e sincopi ortostati-

Linee Guida ESH/ESC 2013: Indicazioni diagnostiche per l'automisurazione pressoria

Indicazioni diagnostiche per la misurazione domiciliare ed ambulatoria nelle 24 ore

Sospetto di ipertensione arteriosa da camice bianco

- Ipertensione clinica di grado I
- Ipertensione clinica in soggetti senza danno d'organo e con rischio cardiovascolare ridotto

Sospetto di ipertensione arteriosa mascherata

- Pressione clinica normale-alta
- Pressione clinica normale in soggetti con danno d'organo asintomatico o con rischio cardiovascolare elevato
- Identificazione dell'effetto "camice bianco" nel paziente iperteso
- Considerazione della variabilità pressoria intravisa e tra visite
- Ipotensione autonoma, posturale, post-prandiale, indotta da "pennichella" o farmaci
- Ipertensione clinica o sospetta pre-eclampsia in gravidanza
- Identificazione dei veri e falsi resistenti alla terapia

Le nuove indicazioni alla misurazione out-of-office, cioè automisurata ed ambulatoria nelle 24 ore, nelle Linee Guida ESH/ESC relative al paziente iperteso del 2013. Modificato da ref. 1

Figura 1

L'apparecchio per la misurazione della pressione deve essere oscillometrico, completamente automatizzato e dotato di un manicotto di dimensioni adeguate per il braccio del paziente.

che e non, grazie alla pronta interazione del paziente con il medico ed al conseguente eventuale adeguamento della terapia. Al di là del paziente anziano e del più efficace evitamento dei fenomeni ipotensivi, comunque, l'automisurazione pressoria domiciliare presenta per la popolazione globale dei pazienti ipertesi una indubbia serie di ulteriori vantaggi (Tab. 1).

E' evidente, tuttavia, che come ogni altro atto medico, anche quello di automisurare la pressione arteriosa possa essere gravato da diverse problematiche (Tab. 2), soprattutto derivanti da possibili errori di metodo e dalle pecche di una apparecchiatura non correttamente selezionata tra le molte, forse troppe, disponibili (5).

L'importanza dell'apparecchio usato per l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

Per avere un risultato ottimale è necessario che le misurazioni pressorie effettuate dal paziente siano standardizzate. In parti-

Vantaggi derivanti dall'automisurazione domiciliare della pressione

- Scomparsa dell'effetto cosiddetto da "camicie bianco"
- Facilità della misura pressoria
- Possibile ripetibilità della misura pressoria nel tempo e nello spazio
- Definizione dei ritmi della pressione arteriosa nel tempo
- Valutazione degli effetti della terapia, almeno durante i periodi di veglia
- Basso costo dell'apparecchio
- Possibilità di stampare e/o memorizzare i valori misurati
- Valutazione anche della frequenza cardiaca e rilievo almeno grossolano di eventuali aritmie
- Possibilità di teletrasmissione delle misurazioni effettuate

Tabella 1

Potenziali svantaggi derivanti dall'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

- Presenza sul mercato di molte apparecchiature non validate
- Errori nel metodo (bracciale inadeguato e/o posizionato erroneamente) involontariamente commessi dal paziente
- Ansia suscitata dall'automisurazione pressoria con tendenza alla sua eccessiva ripetizione
- Automedicazione conseguente ad un rilievo pressorio giudicato "anormale"

Tabella 2

colare, l'apparecchio deve essere oscillometrico, completamente automatizzato e dotato di un manicotto di dimensioni adeguate per il braccio del paziente. I popolari apparecchi da polso, in tal senso, non sono ancora pienamente utilizzabili e, ne consegue, il loro uso va scoraggiato. Ciò almeno fino a quando non sarà possibile avere degli apparecchi sicuramente validati anche per i distretti distali all'arteria omerale.

In questo contesto, pertanto, è per ora indispensabile che il paziente usi solo apparecchi automatici da braccio, validati per questo tipo di uso. Sui siti www.dableducational.org oppure www.ipertensionearteriosa.net è possibile, d'altra parte, è facilissimo per chiunque trovare la lista degli apparecchi validati, molti altrettanto facilmente reperibili a basso costo in negozi di elettromedicali e farmacie ben fornite. L'uso di un apparecchio automatico ed oscillometrico da braccio (o da polso, ma solo quando avremo maggiori certezze e validazioni per questo distretto), validato da società scientifiche, è pertanto il nodo cruciale su cui ruota tutto il corposo castello di vantaggi (Tab. 1) che derivano dall'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa.

Il suddetto uso, nel dettaglio, permette di evitare gli errori più comuni commessi dai pazienti ipertesi, primo di tutti il posizionamento del bracciale, effettuato in modo errato da circa 1/3 pazienti, in genere perché non viene correttamente centrata l'arteria omerale. Esistono, a questo proposito, dei dispositivi - dotati di bracciali specifici - che sono in grado di superare in pieno questo problema, garantendo quindi una misurazione sempre accurata. Ciò consente di evitare quegli errori - anche minimali - che possono implicare però severe ripercussioni prognostiche considerando che anche 1 solo mmHg di differenza, ad esempio, nella pressione sistolica è seguito nelle popolazioni ipertese da un consistente incremento dell'incidenza di eventi cardiovascolari, soprattutto cerebrovascolari, nell'arco di un decennio (1).

Non rimediabile, infine, se non facilmente dietro consiglio del medico curante, è l'abitudine errata che molti pazienti hanno - magari usando un eccellente apparecchio elettronico - di misurare la pressione arteriosa sempre alla stessa ora e senza porre particolare attenzione alla pressione del risveglio mattutino. E' questa misurazione mattutina della pressione arteriosa, infatti, che più di tutte le altre indica l'effettiva copertura delle 24 ore da parte della terapia antiipertensiva. Pertanto, così come non ha logica misurare la pressione solo, poniamo, nel pomeriggio, non ha logica misurarla solo oppure raramente al mattino. Ci vuole, in sintesi, un giusto mezzo, semmai privilegiando e non escludendo - perché si ha fretta di andare al lavoro, ad esempio - il primo mattino.

Conclusioni

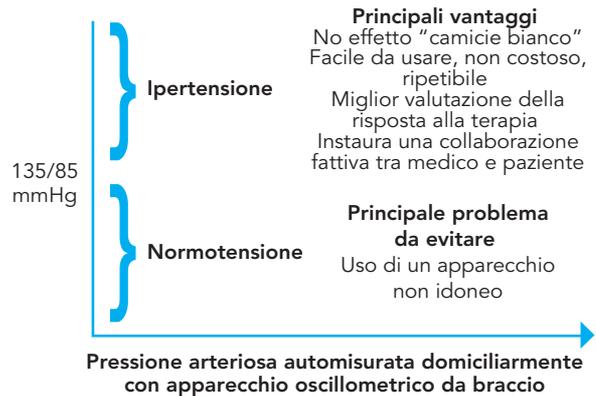
L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa da parte del paziente è dimostratamente efficace nel migliorare il controllo

La scelta dell'apparecchio, in sintesi, costituisce ad oggi una sorta di singolo cardine su cui far ruotare tutti gli altri aspetti relativi all'implementazione di una metodica vantaggiosa per il paziente e per il medico quale l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa.

pressorio del paziente iperteso (Fig. 2) e nel ridurne così il rischio cardiovascolare (6). Sebbene tale metodica sia di facilissima esecuzione, né il medico né il paziente devono indulgere nella tentazione di usare apparecchi che, magari meno costosi, non siano validati da società scientifiche di riconosciuta eccellenza. La lista degli apparecchi automatici ed oscillometrici validati è, d'altra parte, pubblicata in almeno due ben noti siti web aperti alla consultazione pubblica.

In questo ambito, malgrado l'automodulazione della terapia conseguente all'automisurazione sia stata recentemente (6) suggerita come un ulteriore freccia nella faretra del raggiungimento di un migliore controllo pressorio, tale automodulazione va in atto assolutamente scoraggiata. Resta, invece, la raccomandazione relativa all'apparecchiatura utilizzata, che deve essere rigorosamente validata. La scelta dell'apparecchio, in sintesi, costituisce ad oggi una sorta di singolo cardine (Fig. 3) su cui far ruotare tutti gli altri aspetti relativi all'implementazione di una

Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

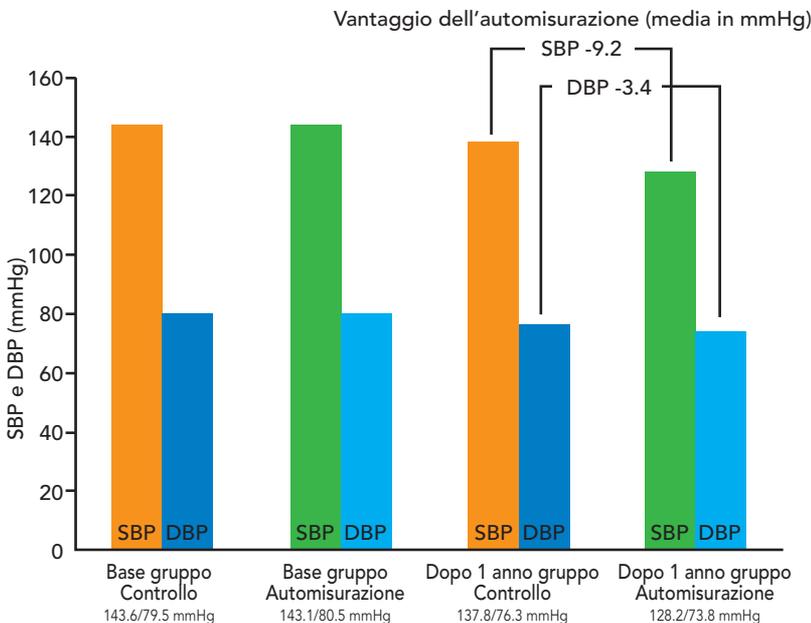


Efficacia e vantaggi dell'automisurazione pressoria domiciliare nel migliorare il controllo pressorio: i problemi possono essere diversi, ma il principale è senz'altro relativo all'uso di apparecchi non idonei e non validati.

Figura 3

metodica vantaggiosa per il paziente e per il medico quale l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa.

L'automisurazione pressoria migliora il controllo della pressione arteriosa



La randomizzazione ad automisurazione pressoria domiciliare oppure misurazione pressoria da parte del medico di 552 pazienti ipertesi ad elevato o molto elevato rischio cardiovascolare era seguita, dopo 1 anno di, da un migliore controllo pressorio sistolico (SBP) e diastolico (DBP) nel gruppo con automisurazione verso il gruppo di controllo senza automisurazione. Modificata da ref. 6

Figura 2

Bibliografia

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Simes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC 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.* 2013;31(7):1281-357.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-785.
- Xin W, Lin Z, Mi S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2013 Jul 22. [Epub ahead of print]
- Pimenta E, Oparil S. Management of hypertension in the elderly. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(5):286-96.
- Parati G, Palatini P, Ferrucci A: Misurazione della pressione arteriosa al domicilio. *Raccomandazioni della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa.* In: *Ipertensione Arteriosa e Prevenzione Cardiovascolare* 2012, vol 19, 4: 197-201
- Mc Manus R et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 27;312(8):799-808.

Iperuricemia, diabete, ipertensione e danno renale: associazioni casuali?

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 1, 2015

Roberto Pontremoli¹, Francesca Viazzi¹, Paola Fioretto²

¹ Università degli Studi e I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

² Università di Padova, Dipartimento di Medicina, Clinica Medica 3

Esiste un'associazione tra iperuricemia e patologie ad alto rischio cardiovascolare. Alcuni recenti studi suggeriscono inoltre che la riduzione farmacologica dei valori di uricemia potrebbe contribuire a prevenire lo sviluppo di queste patologie

Abstract

Studi recenti hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione tra iperuricemia e patologie ad alto rischio cardiovascolare, quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e malattia renale cronica. Tale osservazione pone il quesito di quali siano i meccanismi fisiopatologici che sottendono tali associazioni. Mentre inizialmente si considerava l'aumento dei valori di acido urico come conseguenza di queste patologie, approfondimenti sul piano fisiopatologico, sperimentale e clinico hanno consentito di definirne un rapporto di tipo causale alla base di tali associazioni.

Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa, l'iperuricemia cronica sembrerebbe favorire la vasocostrizione arteriolare con conseguente ispessimento ed irrigidimento della parete muscolare liscia dei vasi favorendo l'aumento progressivo dei valori pressori. Con un meccanismo di tipo pro-ossidante, inoltre, l'acido urico è in grado di aumentare la resistenza insulinica e favorire lo sviluppo di condizioni quali ipertrigliceridemia e steatosi epatica, che comunemente si riscontrano nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. L'iperuricemia è stata in passato considerata una delle componenti della sindrome metabolica, le cui manifestazioni cliniche si associano ad insulinoresistenza. Risultano interessanti, inoltre, i dati emersi da recenti studi che mostrano come i livelli di acido urico possano essere collegati direttamente al danno renale tramite meccanismi operanti sia a livello cellulare che tissutale. A sostegno di questi ipotesi è l'osservazione che tali condizioni sembrerebbero in parte prevenibili riducendo l'esposizione ad alti

livelli di acido urico mediante l'utilizzo di terapia ipouricizzante.

La dimostrazione di un nesso di causalità tra acido urico e complicanze cardio-renali permetterebbe di annoverare l'acido urico tra gli importanti e facilmente accessibili fattori di rischio cardiovascolare, con notevoli vantaggi in ambito di prevenzione primaria di eventi quali ictus e infarti che rappresentano ad oggi una delle principali cause di mortalità e morbilità nella popolazione generale.

Introduzione

La relazione tra lievi aumenti dei livelli di acido urico e malattie cardiovascolari è divenuta più evidente negli ultimi anni in seguito al drammatico aumento nella prevalenza di condizioni quali obesità, diabete, ipertensione arteriosa e malattia renale cronica. Una recente metanalisi condotta su studi di tipo prospettico ha dimostrato un aumento del 41% del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa nei soggetti con iperuricemia lieve, indipendentemente dagli altri fattori di rischio tradizionali. Tale associazione è più evidente nei giovani e nelle donne (1). I livelli plasmatici di acido urico sembrano associarsi anche alla presenza di sindrome metabolica (2,3) e dei suoi componenti (4), tanto che è stato proposto di includere l'iperu-

I livelli di acido urico sono predittivi dello sviluppo di ipertensione arteriosa indipendentemente da funzionalità renale, insulino resistenza o altri possibili fattori confondenti.

ricemia tra i criteri di definizione della sindrome. Altri studi tuttavia non hanno confermato questa associazione in pazienti diabetici (5,6). Una recente metanalisi ha dimostrato che per ogni aumento di 1 mg/dl di uricemia vi è un incremento del 17% del rischio di sviluppare diabete tipo 2 nella popolazione generale (7). Studi recenti hanno confermato il ruolo predittivo dell'uricemia nei confronti del diabete di nuova insorgenza in soggetti normali (8) ed in popolazioni di ipertesi ad elevato (9) e basso rischio (10).

Nel corso degli ultimi anni, si è andata inoltre consolidando l'evidenza che elevati livelli di acido urico sono correlati ad un maggior rischio di eventi renali (11). I meccanismi patogenetici che sottendono questa associazione riguardano prevalentemente lo sviluppo di vasocostrizione a livello dell'arteriola afferente glomerulare indotta dall'inibizione della produzione di ossido nitrico e dall'attivazione del sistema renina - angiotensina.

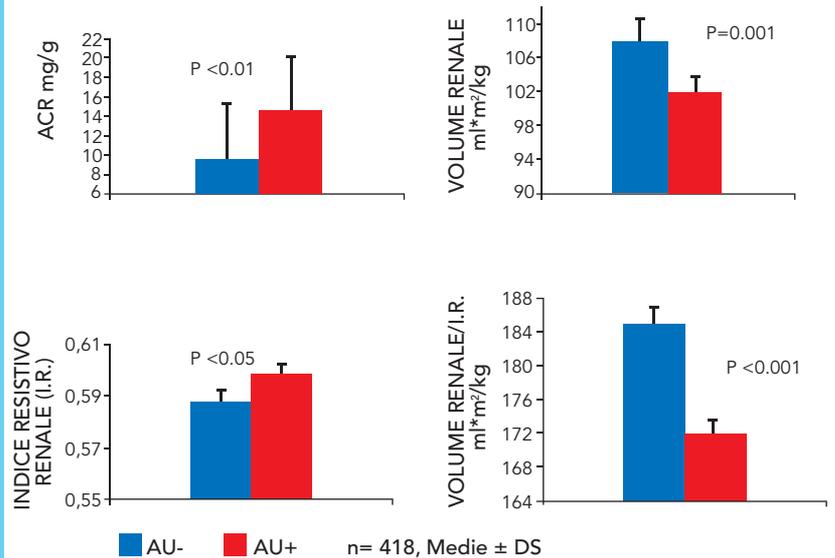
Inoltre l'iperuricemia asintomatica è stata associata alla presenza di danno d'organo subclinico, in particolare: a livello cardiaco si associa ad ipertrofia ventricolare sinistra (12); a livello renale ad aumento degli indici di resistenza all'esame ultrasonografico con doppler, riduzione del volume renale e riscontro di albuminuria (13) (Fig. 1).

Data l'esistenza di tali associazioni, risulta pertanto evidente l'importanza di stabilire se da un punto di vista patogenetico le correlazioni sopra descritte possano essere causali o casuali. La comprensione delle basi fisiopatologiche di tali associazioni consentirebbe, infatti, di considerare l'iperuricemia asintomatica non solo un semplice predittore ma un vero e proprio fattore di rischio per le complicanze cardiorenali con importanti ripercussioni anche di tipo terapeutico. In questa rassegna verranno discusse le principali evidenze sull'associazione tra iperuricemia asintomatica, ipertensione, diabete e malattia renale cronica e verranno presentati i risultati degli studi sperimentali e clinici che sembrano indicare come questa associazione possa avere un razionale di tipo fisiopatologico (Fig. 2).

Acido urico ed ipertensione arteriosa

Risalgono agli anni '50-'60 i primi studi clinici che hanno evidenziato una correlazione tra elevati livelli di acido urico e ipertensione arteriosa (14). D'altra parte l'associa-

Iperuricemia ed alterazioni morfofunzionali renali subcliniche nell'ipertensione essenziale



Livelli di ACR (albuminuria), Indice resistivo renale, volume renale e rapporto fra volume renale e indice resistivo nell'ipertensione essenziale non trattata in base ai valori di uricemia inferiori (AU-) e superiori (AU+) alla mediana.

Modificato da Ref. 13

Figura 1

zione tra ipertensione e gotta è documentata da molti anni in letteratura (15,16). Dai dati più recenti si stima che il 20-40% di pazienti ipertesi presentino iperuricemia agli esami ematochimici, anche in assenza di sintomatologia correlata. In pazienti in terapia con diuretici questa percentuale aumenta (17).

Recentemente studi di coorte e di intervento condotti in pazienti con iperuricemia sintomatica e non sintomatica hanno suggerito un possibile ruolo dell'acido urico come precursore di insorgenza di ipertensione arteriosa e non come conseguenza di quest'ultima. Nell'Olivetti Heart Study ad esempio, i livelli basali di uricemia sono risultati i più potenti predittori di insorgenza di ipertensione; in questo studio ad ogni incremento di 1 mg/dl di uricemia era associato ad un incremento del 23% del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa nell'arco dei dodici anni di follow up (18). In modo analogo, Perlstein and coll. (19) hanno dimostrato come i valori basali di uricemia erano correlati allo sviluppo di ipertensione nell'arco di oltre 10 anni di follow up. Recentemente uno studio di coorte condotto in Cina ha confermato, sia nei maschi che nelle femmine, una correlazione fra i valori di acido urico e l'insor-

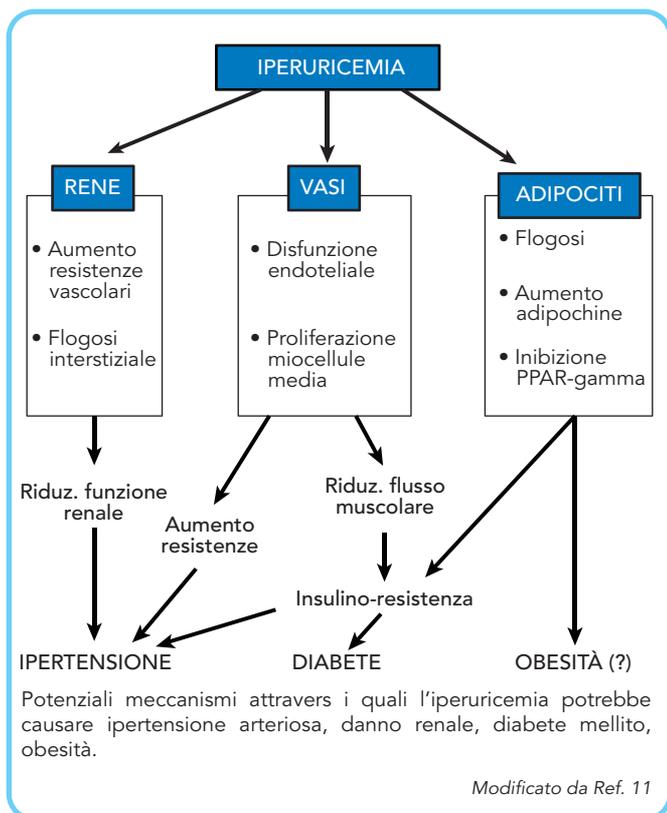


Figura 2

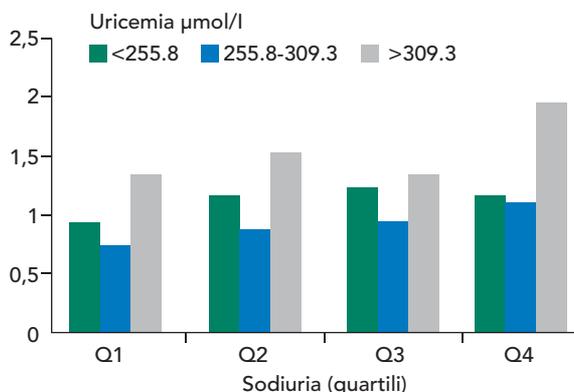
genza sia di ipertensione arteriosa che di sindrome metabolica (20).

Diverse condizioni cliniche possono portare a lievi aumenti dei livelli di acido urico: in presenza di insufficienza renale cronica, per riduzione della filtrazione di urato a livello glomerulare ed aumentato riassorbimento ad opera del tubulo prossimale; in presenza di patologie del piccolo intestino, poiché esso opera il 15% dello smaltimento di acido urico; in caso di sovraccarico delle vie metaboliche di smaltimento delle purine, in caso di accelerato ricambio o lisi cellulare, ed infine, più comunemente, come conseguenza di un eccessivo apporto dietetico di sostanze precursori, quali carne e pesce, ovvero in seguito di elevato consumo di alcool, cibi o bevande ad alto contenuto di fruttosio, che comporta un accelerato metabolismo delle purine (21). Per quanto riguarda l'associazione con l'ipertensione arteriosa, Johnson fu il primo a proporre un meccanismo fisiopatologico a sup-

Numerosi studi clinici e alcune metanalisi dimostrano una correlazione iperuricemia e sviluppo di diabete di tipo 2.

porto della causalità nella relazione iperuricemia-ipertensione (22). Nell'animale da esperimento, l'induzione di iperuricemia lieve mediante somministrazione di acido oxonico è in grado di determinare nel lungo termine un aumento della pressione sistemica, presumibilmente secondario ad un attivazione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone ed al simultaneo decremento nella produzione di Ossido Nitrico. Queste alterazioni possono essere prevenute dalla riduzione farmacologica dei livelli di acido urico (23). D'altra parte, il persistere di iperuricemia lieve determina, a livello renale e sistemico, l'attivazione di fattori di crescita che inducono proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, ispessimento di parete, perdita di elasticità con l'instaurarsi di un'ipertensione sodio-sensibile (24). A supporto del ruolo dell'iperuricemia come precursore dello sviluppo di ipertensione nella popolazione adulta, sono stati condotti interessanti studi in popolazioni pediatriche ad elevato rischio cardiometabolico. Viazi e coll. hanno infatti dimostrato che i livelli di acido urico sono predittivi dello sviluppo di ipertensione arteriosa indipen-

Incidenza di ipertensione in base all'apporto sodico con la dieta (sodiuria) ed ai valori di uricemia



Valori di hazard ratio (aggiustato per fattori confondenti) per l'incidenza di ipertensione arteriosa in base all'apporto sodico ed ai valori di uricemia basale. Vengono confrontati il gruppo a più basso apporto sodico (primo quartile) e valori più bassi di uricemia (primo terzile). I risultati sono aggiustati per età, indice di massa corporea, genere, consumo di alcool, fumo di sigaretta, familiarità per ipertensione, filtrato glomerulare, glicemia, colesterolemia e creatininemia.

Modificato da: Forman JP, et al. *Circulation*. 2012 Jun 26;125:3108-3116

Figura 3

dentemente da funzionalità renale, insulino resistenza o altri possibili fattori confondenti (25).

Nello studio PREVEND, su un campione di oltre 5000 soggetti normotesi seguiti per un followup medio di 10 anni, il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa era proporzionale all'apporto di sodio con la dieta ed alle modificazioni dell'uricemia nel tempo. Interessante notare che l'associazione tra uricemia e sodiuria comportava un aumento del rischio di sviluppare microalbuminuria, una condizione che comporta una maggiore probabilità di eventi cardiovascolari e renali (Fig. 3). Va inoltre ricordato come nell'adulto vi sia una relazione diretta tra iperuricemia lieve e danno d'organo ipertensivo a livello renale, cardiaco e vascolare periferico (25). Un interessante studio ha dimostrato che i soggetti ipertesi con livelli di acido urico più elevato presentano inoltre un incremento delle resistenze vascolari renali, indicative di iniziale compromissione angiosclerotica (26).

Acido urico e diabete mellito

Analogamente a quanto osservato a proposito della relazione tra iperuricemia e ipertensione arteriosa, alcune evidenze sperimentali hanno portato ad ipotizzare un nesso di causalità tra i valori di uricemia e l'insorgenza di diabete mellito di tipo 2 (10).

E' stata infatti descritta un'associazione tra la presenza di sindrome metabolica o diabete di tipo 2 e steatosi epatica, ipertrigliceridemia e iperuricemia (25). Dal punto di vista fisiopatologico, il meccanismo alla base di tali correlazioni prende origine dall'analisi dei meccanismi di metabolizzazione del fruttosio (26). Il fruttosio infatti è in grado di influenzare il catabolismo nucleotidico stimolando a livello epatico la conversione di ATP in ADP mediata da fruttochinasi; l'AMP prodotto dalla degradazione dell'ATP viene a sua volta deaminato ad acido urico determinandone l'accumulo (27). Queste ipotesi sono state confermate da studi epidemiologici che confermano una significativa associazione tra il consumo di bevande zuccherate, particolarmente ricche di fruttosio, e la prevalenza di iperuricemia, gotta, ipertensione e diabete e malattie renali nella popolazione (28).

Inoltre l'iperuricemia può causare un'aumentata produzione di trigliceridi e l'accumulo di acidi grassi a livello epatico, fino alla

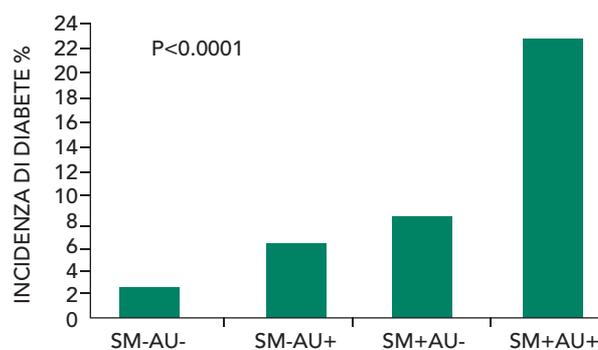
I farmaci glicosurici, recentemente introdotti nella pratica clinica per la terapia del diabete di tipo 2, hanno tra gli altri effetti ancillari favorevoli, la capacità di ridurre l'uricemia promuovendo l'escrezione urinaria di acido urico a livello del tubulo renale.

condizione di steatosi epatica non alcolica. Numerose osservazioni supportano il concetto che l'acido urico possa contribuire allo sviluppo di insulino resistenza. Lo stress ossidativo indotto dall'acido urico, dovuto ad una diminuita produzione di ossido nitrico, può infatti interferire con i meccanismi di internalizzazione del glucosio da parte delle cellule, oltre ad esercitare un effetto tossico diretto sulle beta cellule pancreatiche (29).

Studi condotti sull'animale da esperimento supportano questa ipotesi (30); ratti resi iperuricemici sviluppavano steatosi epatica, incremento ponderale e insulino resistenza. Inoltre queste alterazioni potevano essere prevenute dal trattamento con farmaci ipouricemizzanti.

In ambito clinico numerosi studi e alcune metanalisi dimostrano una correlazione iperuricemia e sviluppo di diabete di tipo 2 (8). Recentemente in una coorte di ipertesi non

Insorgenza di Diabete mellito in base alla presenza/assenza di Sindrome Metabolica e/o iperuricemia lieve asintomatica in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale



Vengono confrontati il gruppo di pazienti con valori più bassi di uricemia (primo quintile suddiviso per genere) e senza sindrome metabolica a quello con i valori più elevati e sindrome metabolica.

HR, hazard ratio; UA+, Quintile superiore di uricemia (suddiviso per genere); UA-, Quintile inferiore di uricemia (suddiviso per genere); MS+, presenza di sindrome metabolica; MS-, assenza di sindrome metabolica.

Modificato da Ref. 10

Figura 4

diabetici seguiti per oltre 10 anni (10) i valori di uricemia basali risultavano essere potenti predittori dello sviluppo di diabete, indipendentemente da numerosi fattori confondenti (Fig. 4).

Acido urico e sviluppo di danno renale

Il concetto che l'iperuricemia sia un fattore di rischio indipendente di malattia renale cronica è supportato da diversi studi condotti in popolazione con e senza ipertensione arteriosa. In particolare, uno studio di follow-up di sette anni, effettuato su un ampio campione di popolazione, ha dimostrato che i pazienti con acido urico elevato avevano un rischio di sviluppare malattia renale cronica del 26% più elevato, indipendentemente da altri fattori di rischio, fra cui il valore di GFR basale (31). Studi successivi quantificavano in un 7% l'aumento di rischio di malattia renale associato per ogni mg/dl di incremento di acido urico (32).

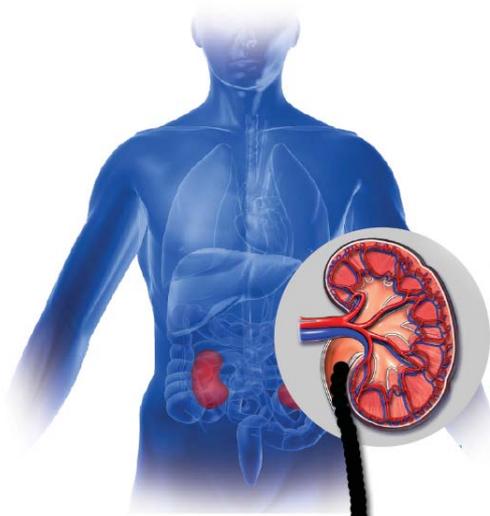
Infine, nei pazienti con diabete di tipo 2, l'iperuricemia risulta correlata sia alla micro che alla macroalbuminuria (33) e, nei trapiantati renali, ad un più elevato rischio di rigetto (34).

Terapia ipouricemizzante e nefropatia

Nonostante le evidenze presentate a favore di un ruolo causale dell'acido urico nella progressione del danno renale, esistono pochi studi di intervento che dimostrino un effetto favorevole della terapia ipouricemizzante nella prevenzione primaria. Ad oggi vi sono ancora controversie nel definire il

limite di valori di acido urico da trattare in assenza di sintomatologia, anche se il parere degli esperti è piuttosto unanime nell'indicare un valore tra 6 e 7 mg/dl come il limite al di sopra del quale è prudente intervenire.

Tra le evidenze a favore dell'efficacia della terapia ipouricemizzante nella prevenzione del danno renale va ricordato un grosso studio condotto su oltre 9000 veterani affetti da iperuricemia (35), che dimostra una diminuzione di mortalità per tutte le cause di circa il 25% in presenza di trattamento con allopurinolo. Altri piccoli studi evidenziano una diminuzione dei valori di pressione arteriosa in soggetti in terapia con allopurinolo. Goicoechea e coll. hanno descritto una significativa riduzione della velocità di perdita del GFR nonché una riduzione del rischio cardiovascolare in un gruppo di pazienti con malattia renale cronica (36). E' poco chiaro tuttavia è se questo sia dovuto alla diminuzione dei livelli di acido urico o al miglioramento della funzione endoteliale attribuibile al farmaco stesso. E' interessante ricordare come il Losartan abbia un effetto uricosurico in quanto, inibendo URAT1 a livello tubulare, blocca una delle principali vie di riassorbimento dell'acido urico. Tale meccanismo è di interesse in quanto sia nello studi RENAAL (37), condotto su 1342 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e nefropatia conclamata, che LIFE, condotto in pazienti ipertesi (38) i soggetti che ricevevano Losartan traevano beneficio in termini di protezione nefrocardiovascolare dal decremento dei livelli di acido urico nel sangue.



Potenziali effetti dei farmaci ipoglicemizzanti SGLT2 Inibitori o "glicosurici"

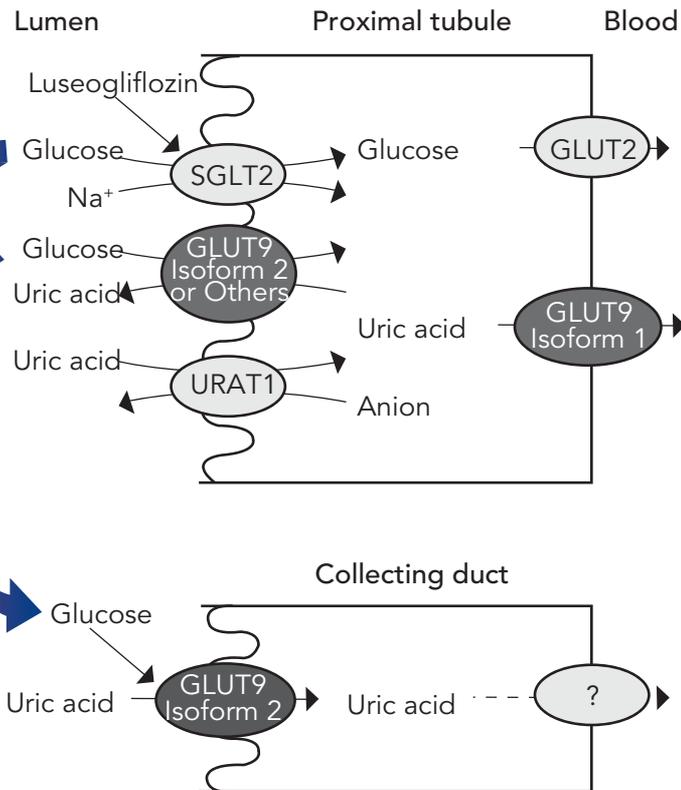
Potenziali benefici	Potenziali rischi
<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia insulino-indipendente • Riduzione HbA1c • Riduzione di: <ul style="list-style-type: none"> - Glicemia a digiuno - Glicemia post-prandiale - Weight • Pressione Arteriosa • Uricemia (aumento uricosuria) 	<ul style="list-style-type: none"> • Funzione Renale in pazienti a rischio • Effetto diuretico <ul style="list-style-type: none"> - Ipovolemia - Ipotensione - Disidratazione • Metabolismo osseo • Infezioni uro-genitali

Escrezione diretta di glucosio e relative calorie

Glicosuria

Figura 5

Meccanismo d'azione dell'effetto uricosurico dei farmaci SGLT2-Inibitori



L'effetto uricosurico dei farmaci inibitori del cotrasportatore del glucosio (SGLT-2 inibitori) si esplica attraverso la specifica inibizione del trasportatore SGLT9 a livello del tubulo renale.

Modificata da ref. 41

Figura 6

Tra le opzioni terapeutiche in ambito di farmaci ipouricemizzanti è necessario ricordare il febuxostat, un nuovo e più selettivo inibitore della Xantina-ossidasi. Alcuni studi suggeriscono che anche febuxostat possa fornire un effetto di nefroprotezione. È stato infatti recentemente dimostrato che in pazienti cardiocirurgici (39) con danno renale lieve, ed anche in pazienti con danno renale avanzato (40), la terapia con febuxostat si associava, nei primi sei mesi di trattamento, ad un significativo miglioramento del filtrato glomerulare associato ad una riduzione dell'albuminuria. Di particolare interesse a questo proposito, la recente acquisizione che un'innovativa classe di farmaci ipoglicemizzanti recentemente introdotti nella pratica clinica per la terapia del diabete di tipo 2, i cosiddetti "glicosurici", abbia tra i suoi numerosi effetti "ancillari" favorevoli, la peculiarità di ridur-

re i valori di uricemia, promuovendo l'escrezione urinaria di acido urico mediante l'inibizione specifica di un cotrasportatore glucosio-urato (SGLT-9) a livello del tubulo renale (41, Fig. 5). In particolare in uno studio randomizzato e controllato condotto su oltre 1500 pazienti con diabete di tipo 2 seguiti per due anni, la terapia con Empagliflozin (impiegata in "add on" a metformina), si è rivelata in grado di ridurre significativamente i valori di uricemia (-0.9 mg/dl circa) rispetto a Glimepiride. Questo risultato è ancor più rilevante quando si consideri che empagliflozin, grazie all'effetto glicosurico, era in grado di ridurre parallelamente la glicemia ed i valori di pressione arteriosa, (42).

Conclusioni

L'iperuricemia asintomatica è una condizione che frequentemente si associa all'ipertensione arteriosa e al diabete di tipo 2. Recentemente importanti evidenze sperimentali e cliniche supportano un ruolo causale tra i valori di uricemia e il rischio di sviluppare ipertensione e diabete. Numerosi e complessi meccanismi patogenetici potrebbero essere alla base di tali associazioni. A sostegno di un nesso causale fra acido urico e tali patologie, alcuni studi sembrano indicare che la riduzione farmacologica dei valori di uricemia potrebbe contribuire a prevenire lo sviluppo di queste

due patologie. Qualora questi risultati fossero confermati da studi di numerosità e durata adeguate l'uricemia potrebbe a buon diritto essere considerata non solo un potente predittore di eventi ma un vero e proprio fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e renali.

Bibliografia

1. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63:102-10.
2. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120:442-447.
3. Ishizaka N, Ishizaka I, Toda E, Nagai R, Yamakado M., Association between serum uric acid, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in japanese individuals. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2005; 25:1038-1044.
4. Lin SD, Tsai DH, Hsu SR. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *J Chin Med Assoc* 2006; 69: 512-516.

5. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K: Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001; 19: 1209-1215.
6. Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76:68-74.
7. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:1737-42.
8. Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med.* 2010; 123:957-61.
9. Wiik BP, Larstorp AC, Høiegggen A, Kjeldsen SE, Olsen MH, Ibsen H, Lindholm L, Dahlöf B, Devereux RB, Okin PM, Wachtell K. Serum uric acid is associated with new-onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Am J Hypertens.* 2010; 23:845-51.
10. Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care.* 2011; 34:126-8.
- 11 Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008; 359:1811–21 (Review).
- 12 Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Serum Uric Acid and Target Organ Damage in Primary Hypertension *Hypertension* 2005;45:1-6.
13. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, et al. Mild Hyperuricemia and Subclinical Renal Damage in Untreated Primary Hypertension *Am J Hypertens* 2007; 20:1276–1282.
14. Ruilope LM, Pontremoli R. Current Serum uric acid and cardiovascular diseases *Medical Research & Opinion* Vol. 29, Supplement 3, 2013, 25-31.
15. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-28.
16. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med* 2012;125:679-87.
17. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Eng J Med* 1966;275:457-64.
18. Mazza A, Pessina AC, Pavei A, et al. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1097-104.
19. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study. *Hypertension* 2006;48: 1031-6.
20. Zhang W, Sun K, Yang Y, et al. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin Chem* 2009;55:2026-34.
21. Feig D. The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Hypertension in the Young *The Journal of Clinical Hypertension* 2012 Vol 14, 6.
22. Feig D, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, Johnson RJ. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* 2004 Jul;66(1):281-7.
23. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3553–3562.
24. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41:1287–1293.
25. Viazzi F, Antolini L, Giussani M, et al. Serum Uric Acid and Blood Pressure in Children at Cardiovascular Risk. *Pediatrics* 2013; 132, 1.
26. Johnson R, Nakagawa T, Sanchez-Lozada L. G. Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307-3315.
27. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48:993–999.
28. Abdelmalek MF, Lazo M, Horská A, et al.; Fatty Liver Subgroup of Look AHEAD Research Group. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology* 2012;56:952–960.
29. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev.* 2009; 30:96-116.
30. Curhan GC, Forman JP. Sugar-sweetened beverages and chronic disease. *Kidney Int.* 2010; 77:569-70.
31. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2407–13.
32. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1204–11.
33. Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1865–9.
34. Akalin E, Ganeshan SV, Winston J, et al. Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 2008;86:652–8.
35. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al. Allopurinol and mortality in hyperuricemic patients. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:804–6.
36. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1388–93.
37. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension.* 2011;58:2–7.
38. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2008;21:1157–62.
39. Sezai A, Soma M, Nakata K, et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH Trial). *Circ J.* 2013;77(8):2043-9.
40. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, et al. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res.* 2014 doi: 10.1038/hr.2014.107.
41. Y. Chinoa,b, Y. Samukawac, S. Sakaid, Y. Nakaic, J Yamaguchib, T. Nakanishia, and I. Tamaia, SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria *Biopharm. Drug Dispos.* 35: 391–404, 2014
42. M. Ridderstråle, K. Robert Andersen, C. Zeller, G. Kim, H. J Woerle, U. C. Broedl, on behalf of the EMPA-REG H2H-SU trial investigators Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *thelancet.com diabetes-endocrinology* Published online June 16, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70120-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70120-2)

L'iperteso in prevenzione secondaria: il ruolo della Tripla Associazione antipertensiva

Guido Grassi

Clinica Medica, Ospedale San Gerardo Università Milano Bicocca, Milano

La terapia di associazione basata su tre farmaci antipertensivi è di comune riscontro nella pratica clinica quotidiana, essendo adottata in circa il 30% dei pazienti ipertesi trattati

Le più recenti linee guida sulla diagnosi e terapia dell'ipertensione arteriosa redatte dalla Società Europea di Ipertensione Arteriosa/Società Europea di Cardiologia e dal Joint National Committee Americano (JNC VIII) (1-2) sottolineano quale prima ed essenziale priorità della terapia antipertensiva quella di ottenere un ottimale controllo pressorio del paziente iperteso trattato. Le Linee Guida citate, basandosi sulle numerose evidenze raccolte nel corso degli anni, riconoscono che per raggiungere tale obiettivo la monoterapia non è una strategia terapeutica adeguata e che molto spesso si rende necessario un intervento terapeutico basato su due o tre farmaci antiperten-

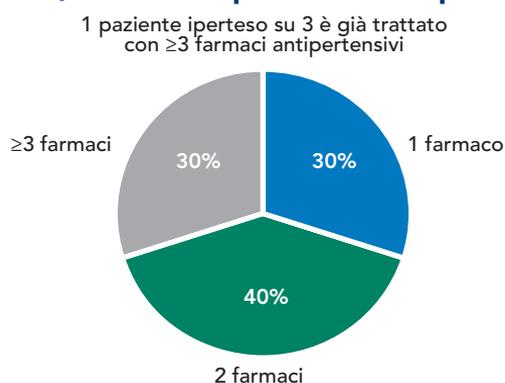
L'associazione precostituita di 3 farmaci antipertensivi più promettente è quella basata sull'impiego di perindopril/indapamide/amlodipina.

sivi. Recenti evidenze raccolte in oltre 16.000 pazienti ipertesi dimostrano che la terapia di associazione basata su tre farmaci antiipertensivi è di comune riscontro nella pratica clinica quotidiana, essendo adottata in circa il 30% dei pazienti ipertesi trattati (Fig. 1) (3).

L'associazione Perindopril/Indapamide/Amlodipina.

L'associazione precostituita di 3 farmaci antipertensivi più promettente è quella basata sull'impiego di perindopril/indapamide/amlodipina. Il background di impiego di questa tripla associazione si fonda sui risultati conseguiti in 2 trial clinici di grande risonanza condotti nell'arco degli ultimi anni. Lo studio ADVANCE, basato sull'impiego di due dei tre componenti l'associazione (perindopril/indapamide) ha dimostrato che l'associazione farmacologica riducendo in valori pressori in pazienti ipertesi a rischio cardiovascolare molto elevato permette una riduzione altamente significativa del rischio cardiovascolare (-18%, $P < 0.03$) (4). Lo studio ASCOT, basato sull'associazione amlodipina/perindopril, ha consentito di ottenere, ancora una volta in pazienti ipertesi a rischio cardiovascolare molto elevato, una maggiore protezione cardiovascolare rispetto al terapia standard (betabloccante e diuretico tiazidico), riducendo gli eventi mortali del 24% ($P < 0.001$) (5).

Percentuali di pazienti ipertesi in trattamento con uno, due e tre o più farmaci antipertensivi

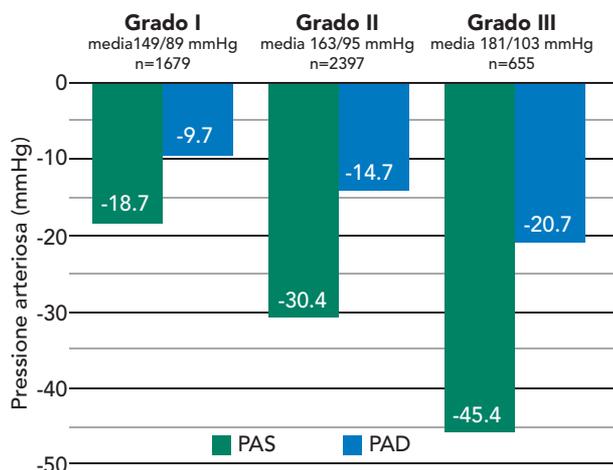


Dati dello studio internazionale di Thoenes e collaboratori.

Figura modificata da voce bibl. 3.

Figura 1

Efficacia antipertensiva della triplice associazione perindopril/indapamide/amlopidine a seconda della severità dello stato ipertensivo nello studio PIANIST



PAS: pressione arteriosa sistolica,
PAD: pressione arteriosa diastolica.

P<0.001 per tutte le riduzioni

Figura modificata da voce bibl 6

Figura 2

Due peculiarità della triplice associazione meritano di essere brevemente ricordate. La prima riguarda il fatto che l'efficacia antipertensiva del composto è modulabile in relazione alla severità del quadro clinico e tanto maggiore quanto più elevata la severità della patologia (Fig. 2) (6). La seconda peculiarità è l'elevata tollerabilità legata al fatto che i tre principi attivi neutralizzano reciprocamente i loro potenziali effetti collaterali grazie alle loro singole caratteristiche farmacologiche.

Due peculiarità della triplice associazione meritano di essere brevemente ricordate. La prima riguarda il fatto che l'efficacia antipertensiva del composto è modulabile in relazione alla severità del quadro clinico e tanto maggiore quanto più elevata la severità della patologia. La seconda peculiarità è l'elevata tollerabilità legata al fatto che i tre principi attivi neutralizzano reciprocamente i loro potenziali effetti collaterali grazie alle loro singole caratteristiche farmacologiche.

Meccanismi di interazione favorevole tra i diversi componenti della triplice associazione responsabili dell'elevato profilo di tollerabilità del composto, CCB: calcio-antagonisti

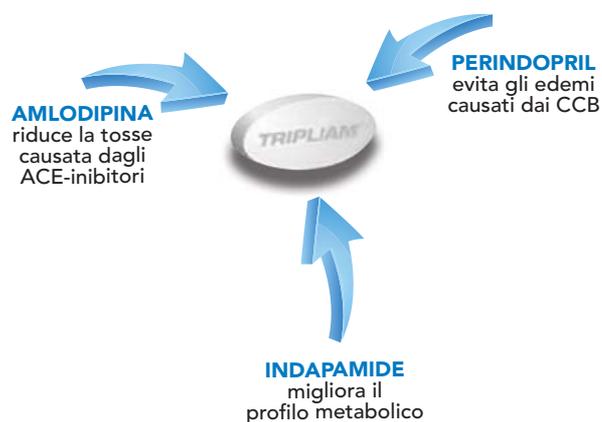


Figura 3

procamente i loro potenziali effetti collaterali grazie alle loro singole caratteristiche farmacologiche (Fig. 3).

La verifica pratica: il caso clinico.

Una paziente di 61 anni non fumatrice giunge all'osservazione ambulatoriale per una storia clinica datata diversi anni di ipertensione arteriosa. Circa un anno fa la paziente è stata ricoverata per infarto miocardico della parete anteriore con esecuzione di angioplastica primaria e posizionamento di stent a livello della coronaria discendente anteriore sinistra. Attualmente la paziente è in buon compenso emodinamico con riscontro da diversi anni di diabete mellito di tipo 2 in buon controllo glicemico con metformina 1gr bid. Attuale terapia composta da ramipril 10 mg/die, idroclorotiazide 12.5 mg, metoprololo 50 mg ed acido acetilsalicilico 100 mg/die.

All'esame obiettivo si rileva un peso corporeo pari a 70 kg con indice di massa corporea di 28 kg/m². Reperti obiettivi cardiopolmonari nella norma. Valori pressori clinic 160/90 mmHg, frequenza cardiaca ritmica 70 bpm. Gli esami ematochimici confermano una funzione renale conservata, profilo metabolico glucidico controllata dalla terapia e presenza di microalbuminuria all'esame spot delle urine. Riscontro di ipercolesterolemia (240 mg/dl) con frazione HDL conservata nei limiti. Segni elettrocar-

ECG durante l'esame del 2014/10/09



Figura 4

Ecocardiogramma (LV – M-mode) durante l'esame del 10.09.2014

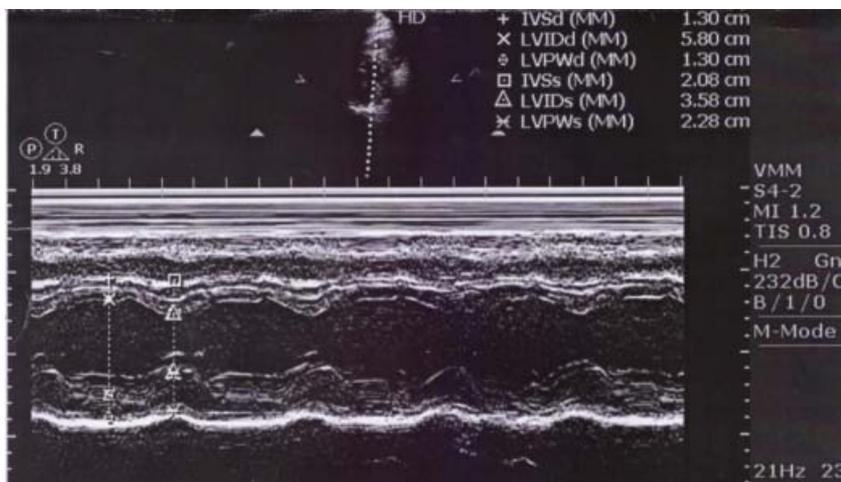


Figura 5

diografici di ipertrofia ventricolare sinistra (Fig. 4), con riscontro ecocardiografico di ipertrofia ventricolare sinistra di tipo concentrico, non anomalie contrattili miocardiche, funzione diastolica ventricolare sinistra conservata (Fig. 5). Il riscontro di valori pressori non controllati dalla terapia attuale, associato alla considerazione che la paziente in esame richiede, in base alla raccomandazione delle linee guida attuali, un ottimale controllo pressorio (<140/90

mmHg) rappresentano il razionale della scelta del medico di sostituire parte della terapia farmacologica attuale (ramipril e idroclorotiazide) con la triplice associazione perindopril 10mg/ indapamide 2.5 mg/ amlodipina 5 mg. E' anche impostata una terapia con statine (rovustatina 10 mg/die). Il follow-up della paziente dimostra, come illustrato nella Tab. 1, un progressivo raggiungimento dei valori pressori target nell'arco delle 8 settimane di osservazione, con netta riduzione della microalbuminuria. Anche il profilo lipidico e la trigliceridemia risultano migliorati dopo l'impostazione della terapia con statine. La nuova triplice terapia farmacologica di associazione si è rivelata ben tollerata dalla paziente e scevra di effetti collaterali.

Commento al caso clinico.

Nelle linee guida europee del 2007 (7) l'utilizzo di più basse soglie pressorie di intervento antiipertensivo si accompagnava alla raccomandazione di utilizzare, nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, obiettivi pressori più aggressivi, e cioè < 130/80 mmHg, anziché di limitarsi a raggiungere livelli di pressione inferiori a 140/90 mmHg, come in tutti gli altri pazienti ipertesi. In armonia con l'atteggiamento più conservatore descritto per le soglie pressorie di intervento farmacologico, le più recenti linee guida (1-2) hanno anche elevato gli obiettivi pressori del trattamento. Viene infatti oggi raccomandato di 1) ridurre la pressione al di

sotto di 140/90 mmHg in tutti i pazienti, indipendentemente dal livello del rischio e 2) di accontentarsi di scendere tra i 140 e i 150 mmHg di pressione sistolica nei pazienti anziani. Tre parziali eccezioni alle raccomandazioni precedenti vanno peraltro ricordate. La prima è che, sulla base dell'evidenza scientifica disponibile, gli obiettivi pressori vengono in effetti identificati come inferiori a 85 mmHg di pressione diastolica (anziché inferiori a 90 mmHg) nel paziente diabetico. La seconda eccezione è che le linee guida europee contemplano la

**Valori di frequenza cardiaca
e di pressione arteriosa sistodiastolica
alle viste di follow-up**

	Dopo 2 settimane	Dopo 4 settimane	Dopo 8 settimane
Frequenza cardiaca (bpm)	72	70	70
Pressione arteriosa (mmHg)	140/82	134/82	130/80

Tabella 1

possibilità di ridurre, nel paziente anziano, la pressione sistolica sotto i 140 mmHg, se la terapia risulta essere ben tollerata (1). La terza eccezione, infine, è che, sempre secondo le linee guida europee, valori inferiori a 130/80 mmHg possono essere considerati nel paziente con nefropatia diabetica o non diabetica in presenza di elevati livelli di proteinuria (1). Ciò perché l'entità della proteinuria è in connessione assai stretta con la pressione arteriosa, una sua riduzione a valori anche spiccatamente inferiori a 130/80 mmHg accompagnandosi a una spiccata caduta dell'escrezione urinaria proteica. Proprio a queste due ultime eccezioni si riferisce il caso clinico in esame, che dimostra inoltre l'utilità dell'impiego della triplice associazione in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. Nel caso specifico il rischio cardiovascolare elevato è rappresentato dalla storia anamnestica di presso infarto, dalla presenza di diabete mellito, dislipidemia nonché dalla presenza di danno d'organo cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra) e renale (microalbuminuria) (1).

L'efficacia documentata in questo caso clinico della tri-

L'efficacia documentata in questo caso clinico della triplice associazione perindopril/indapamide/amlodipina si riflette in:

- controllo pressorio,
- regressione del danno d'organo renale,
- elevata tollerabilità della triplice terapia di associazione che ne assicura da parte della paziente una elevata aderenza terapeutica.

plice associazione perindopril/indapamide/amlodipina si riflette in tre risultati importanti. Il primo è l'ottimizzazione del controllo pressorio, con il raggiungimento di valori sistodiastolici raccomandati dalle più recenti linee guida nel paziente diabetico con danno renale, e cioè una pressione il più vicina possibile ai 130/80 mmHg (1). Il secondo è la regressione del danno d'organo renale, come testimoniato dalla riduzione spiccata della microalbuminuria. A questo successo terapeutico concorrono due fattori. Il primo specifico è il migliore controllo pressorio ed il secondo specifico legato agli effetti nefroprotettivi diretti dell'Ace inibitore perindopril e del calcio-antagonista amlodipina. Il terzo ed ultimo traguardo terapeutico è l'elevata tollerabilità della triplice terapia di associazione che ne assicura da parte della paziente una elevata aderenza terapeutica.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al: 2013 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* 2013; 31: 1281-1357.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, et al: 2014 evidencebased guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eight Joint national Committee (JNC8). *JAMA* 2014; 311: 507-520.
3. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, et al. Antihypertensive therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24:336-344.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al for the ADVANCE collaborative group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus /the ADVANCE trial. A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethizide 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. Toth K, for the PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high risk hypertensives: results of the PIANIST study (perindopril/indapamide plus amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Dis* 2014;14:137-145.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, 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: 1105-1187.