

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
"FEDERICOII"**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia e Medicina
Sperimentale.**



**Valutazione della persistenza e aderenza al trattamento
diuretico come prima scelta nell'ipertensione arteriosa.**

Relatore
Ch.mo Prof.
Bruno Trimarco

Candidato:
Dott.ssa Marina Marino

Anno Accademico
2010/2011

Indice

INTRODUZIONE.....	3
OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	5
METODI.....	6
ANALISI STATISTICA.....	9
RISULTATI.....	10
DISCUSSIONE.....	15
CONCLUSIONI.....	18
TABELLE.....	19
FIGURE.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	23

Introduzione

L'utilizzo dei diuretici tiazidici nella terapia dell'ipertensione arteriosa è prescelto da molti come trattamento di prima scelta, sia per l'efficacia di questa classe di farmaci che per il loro basso costo. Tale indicazione, tuttavia, non è unanime in quanto i diuretici tiazidici possono causare alterazioni metaboliche ed un aumento del rischio cardio- e cerebrovascolare.

Il nostro studio sulla terapia antiipertensiva, che ha visto una stretta collaborazione tra i medici di medicina generale e gli specialisti dell'ipertensione arteriosa, ha confrontato l'effetto del trattamento con diuretici tiazidici rispetto ad altri trattamenti considerati terapie di prima scelta, valutando peraltro l'efficacia e gli effetti avversi dei diuretici tiazidici nei pazienti in esame.

L'obiettivo dovrebbe essere indirizzato probabilmente verso la persistenza del trattamento iniziale con diuretici, e potrebbe essere raggiunto attraverso un miglioramento delle procedure di follow up, per esempio come abbiamo recentemente proposto, mediante la realizzazione di reti digitali basate su internet che collegano specialisti dell'ipertensione con medici di medicina generale (1). Il network Campania Salute (CS) è un sistema di rete installato da noi nel 1995 (1). Si tratta di un sistema italiano di rete regionale volto a migliorare la gestione dell'ipertensione arteriosa essenziale, integrando l'attività dei medici di medicina generale (MMG) con specialisti dell'ipertensione. Questa rete include circa 12.000 pazienti ipertesi seguiti da 23 ambulatori di ipertensione, assegnati in diversi ospedali nella Regione Campania, e 60 medici di base, omogeneamente assegnati in ambito regionale, facenti riferimento al Centro Ipertensione dell'Università degli Studi di Napoli Federico II (Centro di Coordinamento). I medici di base sono stati selezionati casualmente tra un pool di medici che indirizzavano i loro pazienti al Centro Ipertensione dell'Università degli Studi di Napoli. Federico II. Attraverso il sistema CS i dati clinici rilevati ad ogni visita potevano essere condivisi tra il Centro di Coordinamento e le unità periferiche. I pazienti ipertesi a basso rischio continuavano il loro follow up nelle unità periferiche, mentre quelli ad alto rischio sono stati seguiti più strettamente dal Centro di

Coordinamento, che valuta anche i danni d'organo e le patologie associate. Le informazioni del paziente sono state poi condivise attraverso l'accesso on line alla banca dati a distanza, integrati da smart card. Quest'ultima appartiene al paziente e contiene il suo numero di identificazione personale (PIN) che consente agli utenti di accedere al file del paziente memorizzato nel database. Ogni medico ha anche il suo codice PIN che gli consente di accedere al database, limitatamente ai files riguardanti il suo paziente. I dati clinici sono stati aggiornati ad ogni visita dal medico di base, da quelli dei centri periferici e da quelli del Centro di Coordinamento. L'accesso al database consente agli utenti di leggere tutti i dati clinici e di laboratorio, nonchè quelli riguardanti il monitoraggio elettrocardiografico (ECG) e le immagini ultrasonografiche cardiache e vascolari. Inoltre la smart card funziona anche come banca dati portatile in cui sono riportati l'identificativo e i dati clinici. Proprio in virtù di una banca dati centrale i dati dei singoli pazienti potevano essere archiviati, aggiornati e recuperati direttamente on line da parte dei partecipanti al progetto. L'accesso limitato ai dati individuali richiedeva il codice di identificazione pre-assegnato sia del paziente che delle relative unità remote. La banca dati centrale utilizzava il Wincare software (TSD Projects, Milano, Italia), che contiene fogli separati per l'anamnesi, l'esame clinico, i dati elettrocardiografici, biochimici, esami ecocardiografici, esami di imaging e monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa. L'ultimo aggiornamento registrato di un singolo paziente poteva anche essere scaricato e memorizzato nella smart card personale. Abbiamo iniziato il progetto CS con l'obiettivo di ottenere una più forte interazione tra medici di base e clinici dell'ipertensione, fornendo un collegamento diretto e rendendo possibili le registrazioni dei pazienti.

Obiettivo dello studio

I principali obiettivi del nostro studio sono:

- 1. Valutare se un follow up basato su una stretta collaborazione tra medici generici e specialisti dell'ipertensione arteriosa favorisce l'uso dei diuretici come trattamento antiipertensivo di prima scelta.*
- 2. Valutare la sicurezza e l'efficacia per il controllo del rischio cardiovascolare.*

La nostra ipotesi vuole confermare che i diuretici potrebbero essere consigliati come trattamento antiipertensivo di prima scelta, efficace ed economico, su cui basare una terapia ottimale, aggiungendo farmaci di altre classi. Questo approccio potrebbe permettere una effettiva riduzione dei costi della terapia farmacologica antiipertensiva.

Metodi

Si tratta di uno studio multicentrico aperto, randomizzato, mirato a confrontare gli effetti di una strategia antiipertensiva che vede da un lato l'utilizzo di diuretico tiazidico come farmaco di prima scelta, dall'altro l'utilizzo di altri farmaci antiipertensivi. Lo studio è stato condotto in collaborazione con la Società Italiana Medicina Generale (SIMG), Sezione Campania, e la Società Italiana Ipertensione Arteriosa (SIIA), Sezione Campania.

Popolazione di studio. La fase di reclutamento ha avuto una durata di 8 mesi. Durante questo periodo 2600 pazienti sono stati arruolati negli studi di 260 medici con documentata esperienza precedente in studi controllati, effettuati in base ai criteri della buona pratica clinica, e la disponibilità di accesso a Internet. I medici selezionati, sono stati guidati all'utilizzo della banca dati su cui memorizzare le informazioni richieste dei pazienti partecipanti allo studio. Questo periodo di formazione ha avuto una durata di una settimana ed è stato supervisionato dal Centro di Coordinamento. Ai medici è stato richiesto:

- 1) di registrare una storia clinica completa, comprese le abitudini di fumo e alcol
- 2) di raccogliere le misure demografiche e antropometriche (altezza, peso, circonferenza vita alla cresta iliaca),
- 3) di eseguire un esame clinico completo. Alla prima e ad ogni visita successiva, la pressione arteriosa è stata misurata in clinico, in triplice misurazione, utilizzando uno sfigmomanometro manuale in base alle linee guida internazionali.

Criteri di inclusione: pazienti ipertesi con un'età compresa tra i 18 e i 75 anni, con uno stadio I o II di ipertensione essenziale, e precedentemente non trattati o scarsamente controllati. Essi sono stati selezionati dai MMG partecipanti allo studio. Così, sia per i pazienti non trattati, che per quelli con scarso controllo della pressione arteriosa in multiterapia è iniziato il trattamento con un unico farmaco, somministrato alla dose più alta prima di aggiungere farmaci successivi, secondo giudizio del medico.

L'ipertensione è definita in base alle linee guida ESH / ESC 2003 (2). Sono stati effettuati gli esami del sangue e delle urine, secondo le linee guida per l'ipertensione per i Medici di Medicina Generale (MMG) della Regione Campania. Lo screening comprendeva : CBC, creatininemia, sodio, potassio, acido urico, colesterolo totale, trigliceridi, HDL-colesterolo, glicemia, esame delle urine ed elettrocardiogramma. Le LDL sono state calcolate in base ai valori di colesterolo totale, trigliceridi e colesterolo HDL.

Criteri di esclusione: Le donne in età fertile che non usavano metodi contraccettivi riconosciuti, o in stato di gravidanza o di allattamento sono state escluse dal protocollo, in quanto l'uso di molti farmaci antipertensivi è controindicato in gravidanza e allattamento. Sono stati esclusi pazienti che presentavano documentati eventi coronarici o cerebrovascolari nei precedenti 6 mesi, classe NYHA maggiore di 1, storia di insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione secondaria, cancro, malattia renale (creatinina sierica > 2 mg / dl), cirrosi epatica o gravi disfunzioni, o qualsiasi altro problema di salute che poteva interferire con i previsti due anni di follow-up. I dati sono stati memorizzati in un database elettronico situato nel Centro di Coordinamento, al quale i GPS potevano avere accesso per il caricamento giornaliero, utilizzando login e password. Ai pazienti eleggibili è stato richiesto il consenso informato scritto, successivamente riferito al Centro Ipertensione situato nel loro territorio, per la valutazione dei danni rilevati all' ecocardiografia, ecografia carotidea e dip-stick urinario. Tali dati sono stati memorizzati nella banca dati centrale. Dopo la valutazione ecocardiografica , i pazienti che mostravano frazione di eiezione ventricolare sinistra <45% sono stati esclusi dallo studio.

I farmaci sono stati somministrati per via orale. I MMG potevano usare clortalidone (12.5-25 mg / die) nel braccio con il diuretico tiazidico. Nel braccio alternativo, i medici potevano scegliere una appropriata terapia a singolo farmaco (esclusi diuretico tiazidico) o di combinazione. Dopo la randomizzazione, i pazienti sono stati valutati mensilmente presso lo studio del MMG , per l'adeguamento della terapia, per ottenere la normalizzazione della pressione arteriosa (pressione sistolica <140 mmHg e pressione arteriosa diastolica <90 mmHg). Nel braccio dei tiazidici, se non

veniva raggiunta la normalizzazione della pressione arteriosa, era possibile aggiungere eventuali altre classi di farmaci antipertensivi dopo aver raggiunto la dose massima di diuretico tiazidico (clortalidone: 25 mg / die). Normalizzata la pressione arteriosa, questa veniva monitorata dai medici una volta ogni 2 mesi, al rinnovo della prescrizione di farmaci. I valori pressori venivano memorizzati nella banca dati centrale. Ad ogni visita, il GPS registrava la terapia farmacologica, compresi i farmaci concomitanti, valutava l'osservanza del regime antipertensivo assegnato, e monitorava e segnalava gli eventi avversi riportando tutti i dati nel CRF. Dopo due anni dalla randomizzazione, i pazienti venivano controllati per esami del sangue e delle urine e rimandati al Centro Specialista dell'Ipertensione per l'ecocardiografia, ecografia carotidea e dip-stick urinario. Questi dati sono stati registrati nel database centrale. Ad ogni visita, il medico curante ha registrato la terapia farmacologica, compresi i farmaci concomitanti, ha valutato la conformità ai farmaci antipertensivi assegnati, e ha monitorato e registrato gli eventi avversi riportando tutti i dati al CRF. Il Centro Ipertensione del Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, divisione di Terapia Intensiva Coronarica è stato il Centro di Coordinamento, La banca dati centrale è stata conservata presso questo centro, ed i centri specializzati e altri medici hanno avuto accesso remoto ad essa tramite login e password criptata. Il monitoraggio del paziente è stato trasmesso direttamente via Internet al centro di elaborazione. Lo studio ha avuto una durata di 3 anni. I primi otto mesi sono stati utilizzati per il reclutamento e la randomizzazione. Il follow-up ha avuto una durata di 2 anni. L'analisi dei dati è stata effettuata ad interim, non appena l'ultimo paziente reclutato ha completato la valutazione intermedia dopo un anno di follow-up.

Aspetti etici : Abbiamo cercato di ridurre al minimo la terapia in base ai possibili effetti collaterali che si osservano di solito nella clinica pratica. Infatti, tutti i trattamenti e dosaggi sono stati quelli che di solito sono adottati dal medico di medicina generale nella pratica quotidiana. Pertanto, non ci siamo aspettati alcun rischio aggiuntivo per i pazienti arruolati nello studio. Le complicazioni che sono associate al trattamento con tiazidici sono state prevenute mediante l'uso di dosi massime che

sono nel basso range di effetto terapeutico, e vicino al regime che viene correntemente utilizzato nella pratica quotidiana.

Analisi statistica

L'analisi della distribuzione è stata effettuata per rilevare le deviazioni dalla normalità e, quando necessario, è stata adottata la trasformazione di registro. Sono state effettuate statistiche descrittive delle condizioni di base dei due gruppi mediante ANOVA o il test chi quadrato, con il calcolo esatto del 2 code p-value, o con il metodo MonteCarlo. E' stata anche effettuata la regressione lineare per la valutazione del greggio dei rapporti rilevanti (ad esempio tra la pressione arteriosa e la massa ventricolare sinistra). L'ipotesi di equivalenza dell'aderenza alla terapia è stata esplorata attraverso l'analisi di regressione logistica e la regolazione per i fattori confondenti rilevanti che sono stati identificati nel corso delle procedure descrittive. Il fattore di inflazione della varianza è stato calcolato per il gruppo di covariate, basato su un modello lineare, e le variabili con l'inflazione della varianza > 1.3 , se presenti, sono state escluse step-by-step, secondo una procedura a ritroso, qualora non veniva alterato il significato fisiopatologico del modello. Se una qualsiasi collinearità residua rimaneva, l'analisi fattoriale veniva effettuata per l'estrazione delle componenti principali e il modello di regressione veniva rianalizzato usando le componenti principali. L'analisi logistica ha consentito la quantificazione della probabilità di aderenza al trattamento durante la terapia a base di diuretici, rispetto a trattamenti alternativi standard, il calcolo del coefficiente di regressione esponenziale corrispondente per regolare il rischio relativo e l'intervallo di confidenza al 95%. Le statistiche Wald sono state utilizzate per stimare il peso relativo delle variabili indipendenti nel modello finale logistica.

Risultati

Le due popolazioni (A e D) selezionate per lo studio non sono risultate differenti per aspetti clinici e di laboratorio (Tabella1).

Dopo il primo anno di follow-up il 67,6% dei partecipanti è risultato essere in controllo ottimale della pressione arteriosa (PA <140/90 mmHg): 67,4% in D e 67,9% in A(ns).

Il 67,7% dei pazienti che hanno iniziato con D e il 59,3% di coloro che hanno iniziato con i medici hanno avuto modifiche della terapia: (C2 <0,001, OR = 1.439, 95% CI 1.203 -1.719) durante il primo anno di follow-up.

La terapia antipertensiva è stata distribuita come segue: diuretici, 17,2 e 15,9% (ns), Calcio antagonisti 4,7 e 6,8% (C2 = 0,032), β -bloccanti 7,1 e 8,6% (ns), anti-RAS 8,18 e 25,2% (c2 <0001), Ca antagonisti + diuretici 10,4 e 8,9% (ns), β -bloccante + diuretico 13,0 e del 10,7% (ns), anti-RAS + diuretici 43,4 e del 34,3% (c2 <0,001), rispettivamente, D vs A.

Tra i 2409 pazienti arruolati, 2.077 soggetti sono stati considerati valutabili e inclusi nell'analisi di efficacia, 1051 (50,6%) pazienti nel gruppo diuretico (gruppo D) e 1026 (49,4%) nel gruppo in altre classi di farmaci antipertensivi (gruppo A). Tra la popolazione iniziale, 332 soggetti sono stati esclusi dallo studio perché non hanno eseguito la visita di controllo o perché il proprio medico di famiglia non ha riportato alcun dato nel CRF. Tra la popolazione dei valutabili, nessun soggetto è stato escluso da qualsiasi aspetto della analisi di efficacia.

Nella Tabella 1 sono riportate le caratteristiche demografiche di base e di laboratorio della popolazione analizzata dicotomizzate per gruppo di trattamento. I pazienti nel gruppo D sono stati più spesso donne e hanno mostrato livelli plasmatici più elevati di colesterolo totale e HDL-colesterolo e un più basso livello plasmatico di K. Non sono state riscontrate differenze riguardo altri parametri clinici o di laboratorio tra i due gruppi di pazienti in esame.

Dopo due anni dalla randomizzazione, i pazienti hanno eseguito controlli per gli esami del sangue e delle urine e hanno fatto riferimento al Centro Ipertensione per l'ecocardiografia, ecografia carotidea e dip-stick urinario.

Durante il follow-up i medici hanno modificato la terapia anti-ipertensiva (Figura 1) nel 61,5% dei pazienti (ovvero nel 79,1% dei pazienti del gruppo D e nel 43,9% dei pazienti del gruppo A ; $\chi^2 < 0,0001$).

Le ragioni che hanno portato alla modifica della terapia sono state:

- scarso controllo della pressione arteriosa (61,4% nel gruppo D, 39,4% nel gruppo A; $\chi^2 < 0,0001$),
- effetti collaterali (10,3% nel gruppo D, 3,4% nel gruppo A; $\chi^2 < 0,0001$),
- intolleranza al farmaco (7,3% nel gruppo D, 1,1% nel gruppo A; $\chi^2 < 0,0001$).

Le caratteristiche cliniche e di laboratorio riguardanti l'efficacia del campione analizzato al termine del follow-up sono riportati nella Tabella 2.

Alla fine del follow-up, la terapia antiipertensiva è risultata così distribuita:

- β -bloccanti (21,1% del gruppo D contro il 24,3% del gruppo A; NS),
- AT1-antagonisti (35,2% versus gruppo D 38,9% del gruppo A; NS),
- ACE-inibitori (29,9% versus gruppo D 28,7% del gruppo A; NS),
- calcio-antagonisti (17,2% versus gruppo D 18,8% del gruppo A; NS),
- diuretici (51,6% versus gruppo D 29,7% del gruppo A, $p < 0,0001$).

Inoltre, il numero medio di farmaci prescritti è risultato differente tra i due gruppi di studio: infatti, ai pazienti del gruppo D sono stati prescritti 1,55 farmaci contro 1,4 nel gruppo A ($p < 0,001$). Un controllo ottimale della pressione arteriosa (BP < 140/90 mmHg e/o 135/75 mmHg nei soggetti diabetici) è stato raggiunto nel 55,1% dei pazienti nel gruppo D e nel 53,8% di quelli del gruppo A (NS). Durante il follow-up sono stati registrati 44 eventi cardiovascolari e, in particolare, 12 casi di ictus e 32 CAD (2,3% nel gruppo D e 1,6% nel gruppo A, NS).

Con il nostro sistema di rinvio abbiamo ottenuto un miglior controllo della pressione arteriosa, dato che i migliori risultati complessivi si sono ottenuti seguendo il paziente all'interno della rete. Infatti, al termine del periodo di osservazione, il 51% dei pazienti nel gruppo CS presentava valori di pressione arteriosa al di sotto di 140/90 mmHg, una percentuale compatibile con quella dei pazienti inclusi negli studi clinici.

Il numero medio di farmaci prescritti è risultato differente tra i due bracci dello studio e in particolare i pazienti del gruppo D ha ricevuto 1,55 farmaci contro 1,4 nel gruppo A ($p < 0,0001$), ma non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi in studio. Non sono state riportate correlazioni tra farmaci ed effetti collaterali. Un controllo ottimale della pressione arteriosa (BP valori $< 140/90$ mm Hg e / o $< 135/75$ mmHg nei soggetti diabetici) è stato raggiunto nel 55,1% dei pazienti nel gruppo D e nel 53,8% nel gruppo A (NS).

Eventi avversi

In questo studio è stato monitorato ogni tipo di evento avverso al trattamento con tiazidici o altri farmaci farmaco antiipertensivi durante il periodo di follow-up. Non è stato registrato nessun significativo effetto collaterale grave. Al termine del del periodi di follow-up, in entrambi i gruppi di studio sono state rilevate una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica (130.2 mmHg vs 145.7 mmHg, $P < 0,0001$; 130 mmHg vs 146.2 mmHg, $p < 0.0001$) e diastolica (80.2 mmHg vs 93.6 mmHg, $p < 0,0001$; 80.05 mmHg vs 93.7 mmHg $p < 0,0001$), la frequenza cardiaca (71.1 bpm vs 74.4 bpm, $p < 0.0001$; 71.3 bpm vs 75.2 bpm, $p < 0,0001$), livelli plasmatici di colesterolo totale (200.3 mg/dl vs 204.8 mg/dl, $p < 0,0001$; 197.6 mg/dl vs 200.2 mg/dl, $p < 0,008$) e un aumento significativo dell' IMT (massimo 1.7 millimetri vs 1,59 millimetri, $p < 0,0001$; 1.74 millimetri vs 1.58 millimetri, $p < 0,0001$) nel gruppo D e nel gruppo A, rispettivamente. Inoltre il gruppo A ha mostrato un significativo aumento dei livelli plasmatici BUN (37,3 mg / dl vs 36,6 mg / dl, $p < 0,013$) rispetto al gruppo D (37,0 mg / dl vs 36,6 mg / dl; NS), mentre il gruppo D ha dimostrato una riduzione significativa dei livelli plasmatici

di trigliceridi (128,9 mg / dl vs 134,6 mg / dl, $p < 0,002$). I cambiamenti nei parametri clinici e di laboratorio dei due gruppi dello studio sono riportati nella Tabella 3.

Nel presente studio non è stato registrato nessun significativo effetto fatale dipendente o meno dal trattamento. Al termine del periodo di follow up, in entrambi i gruppi di studio sono state rilevate una significativa riduzione della pressione sistolica (130,2 mm Hg vs 145,7 mmHg, $p < 0,0001$; 130,6 mmHg vs 146,2 mmHg, $p < 0,0001$) e diastolica BP (80,2 mmHg vs 93,0,6 mmHg, $p < 0,0001$; 80,5 mmHg vs 93,7 mmHg, $p < 0,0001$), la frequenza cardiaca (71,1 bpm vs 74,4 bpm, $p < 0,0001$; 71,3 vs 75,2 bpm, $p < 0,0001$) e livelli plasmatici di colesterolo totale (200,3 mg / dl vs 204,8 mg/dl, $p < 0,0001$; 197,6 mg / dl vs 200,2 mg / dl, $p < 0,008$) e un significativo aumento dell'IMT massimo 1,77 millimetri vs 1,59 millimetri, $p < 0,0001$; 1,74 millimetri vs 1,58 millimetri, $p < 0,0001$) nel gruppo D e nel gruppo A, rispettivamente. Inoltre il gruppo A ha mostrato un significativo aumento dei livelli plasmatici BUN (37,3 mg / dl vs 36,6 mg / dl, $p < 0,013$) rispetto al gruppo D (37,0 mg / dl vs 36,6 mg / dl; NS), mentre il gruppo D dimostrato una riduzione significativa dei livelli plasmatici di trigliceridi (128,9 mg / dl vs 134,6 mg / dl, $p < 0,002$). Questa strategia di follow up ha anche consentito una procedura di farmacovigilanza attiva, con pronta segnalazione degli effetti collaterali al MMG che ha impedito il verificarsi di differenze rispetto ai vari trattamenti antiipertensivi.

La persistenza e l'aderenza al trattamento sono state il risultato principale dello studio. La revoca o la modifica del regime di trattamento a causa di effetti collaterali sono stati considerati come eventi. Durante il follow-up, 44 eventi cardiovascolari sono stati registrati e, in particolare, 12 ictus e 32 CAD (2,3% nel gruppo D e 1,6% nel gruppo A, NS). Alla fine del follow-up, la terapia antiipertensiva è risultata così distribuita: β -bloccanti (21,1% del gruppo D contro il 24,3% del gruppo A; NS), AT1-antagonisti (35,2% nel gruppo D e 38,9% del gruppo A; NS), ACE-inibitori (29,9% nel gruppo D e 28,7% nel gruppo A; NS), calcio-antagonisti (17,2% nel gruppo D e 18,8% del gruppo A; NS), diuretici (51,6% nel gruppo D 29,7% nel gruppo A, $p < 0,0001$). Inoltre, il numero medio di farmaci prescritti è risultato differente tra i due bracci dello studio e in

particolare pazienti nel gruppo D sono stati trovati a ricevere 1,55 farmaci, mentre nel gruppo A l'1,4 ($p < 0,0001$). Un controllo ottimale della pressione sanguigna (BP valori $< 140/90$ mm Hg e / o $< 135/75$ mmHg nei soggetti diabetici) è stato raggiunto nel 55,1% dei pazienti nel gruppo D contro il 53,8% nel gruppo A (NS).

Discussione

Questo studio è stato disegnato per valutare se una strategia di follow up basata su una stretta collaborazione tra medici generici e specialisti dell'ipertensione permette l'uso dei diuretici come farmaci di prima scelta nella terapia antiipertensiva con una persistenza in terapia assegnata equivalente a quella ottenuta utilizzando una qualsiasi altra terapia antipertensiva di prima linea. E' stata anche eseguita la valutazione della sicurezza ed efficacia per il controllo del rischio cardiovascolare come endpoint secondario. In realtà, in contrasto con le evidenze che confrontavano gli effetti di un singolo farmaco, questo studio ha confrontato due strategie di gestione degli antipertensivi.

Sono state evidenziate numerose analogie e differenze tra le linee guida americane e quelle europee dell'anno 2003 per la gestione terapeutica dell'ipertensione arteriosa. Entrambe le linee guida concordano sul fatto che la maggior parte dei pazienti ipertesi richiedono più di un farmaco per raggiungere un controllo ottimale dei valori pressori, e, coerentemente con i risultati più recenti, dimostrano che la necessità di costosi e ampi studi clinici per dimostrare la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro è probabilmente superata (3,4). E' chiaro che la pressione arteriosa deve essere controllata in modo ottimale per ridurre il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare nella popolazione, a prescindere dalla combinazione di farmaci utilizzati. Il confronto tra singoli farmaci è sostanzialmente accademico e nasconde la realtà, cioè che in tutti gli studi, nella maggior parte dei casi il confronto è tra le combinazioni, più che tra farmaci singoli. Nello studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction Study) (4), per esempio, è stato effettuato un confronto tra l'associazione di Losartan con idroclorotiazide a basso dosaggio e la combinazione di atenololo con lo stesso diuretico.

Lo studio ALLHAT (Antypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) (3,5) è stato progettato per determinare se la frequenza della comparsa di malattia coronarica fatale o non fatale è più bassa nei pazienti ipertesi ad alto rischio trattati con amlodipina, lisinapril, doxazosina o

clortalidone. Il Clortalidone è risultato essere significativamente più efficace rispetto alla amlodipina e al linosipril nel raggiungimento di un controllo ottimale della pressione arteriosa a uno e a due anni, e più efficace del linosipril nel controllo della pressione arteriosa nei successivi terzo, quarto e quinto anno.(all $p < 0.001$). Insieme al miglior controllo della pressione arteriosa, il clortalidone forniva un 10% in più di protezione per la malattia coronarica rispetto al linosipril, mentre tale protezione risultava simile per l' amlodipina, anche se meno evidente rispetto alla superiorità riguardante il controllo della pressione arteriosa. Un altro dato rilevante di questo studio riguardava l'incidenza della insufficienza cardiaca congestizia, risultata sostanzialmente inferiore nei pazienti trattati con clortalidone rispetto a quelli trattati con amlodipina e linosipril. Ci sono molte critiche ricorrenti verso tutti gli studi che mostrano la superiorità dei diuretici associati ad altri farmaci nel controllo della pressione arteriosa, riguardo innanzitutto il peggioramento del metabolismo del glucosio a causa degli effetti dei diuretici tiazidici.(6-8). Anche gli autori dell' ALLHAT hanno riportato una maggiore incidenza di diabete nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, che però non ha influenzato i risultati. Tuttavia, questa perplessità è sostenuta anche da recenti evidenze degli effetti pericolosi dovuti alla incidenza del diabete nei pazienti ipertesi (9). Un fattore che potrebbe aggravare il metabolismo del glucosio durante la terapia con diuretici è rappresentato dal sottovalutare l'effetto della ipokaliemia, che interferisce con la liberazione di insulina stimolata da glucosio, condizione che potrebbe essere aggravata dall'associazione con il betabloccante (2,4). Tra gli altri effetti benefici che includono un migliore controllo della pressione arteriosa, la correzione dell'ipopotassiemia impedisce o riduce significativamente l'iperglicemia indotta da tiazidici.(10-11). E' possibile che basse dosi di diuretici risparmiatori di potassio, impedendo l'ipokaliemia, potrebbero anche evitare gli effetti metabolici dei tiazidici, allo stesso tempo migliorando i loro effetti antiipertensivi (12), ma questa ipotesi non è stata ancora confermata. Il secondo dubbio riguardante l'utilizzo dei diuretici tiazidici è il rischio di uno scarso effetto antiipertensivo correlato agli effetti collaterali legati all'ipokaliemia. (13-14). Questi pochi

dati, tuttavia contrastano con l'evidenza che una terapia con diuretici a lungo termine migliora la qualità della vita (15-16).

Secondo le ipotesi precedenti abbiamo valutato se i diuretici potessero essere suggeriti come una linea efficiente ed economica per un primo trattamento antipertensivo, su cui costruire una ottimale terapia antiipertensiva aggiungendo farmaci di altre classi. Tale ipotesi è realizzabile a condizione che la procedura di follow up si basi sull'organizzazione stabilita al fine di migliorare i benefici nel Servizio Sanitario Nazionale per ridurre i costi. Attualmente, in gran parte l'onere economico è legato all'uso di farmaci antipertensivi più costosi dei tiazidici, come agenti di prima linea, poiché solo il 40 % dei pazienti ipertesi riceve diuretici nella terapia.

Conclusioni

In questo studio abbiamo dimostrato che nel contesto di ipertensione e prevenzione del rischio cardiovascolare l'uso di diuretici, come trattamento di prima linea anti-ipertensivi non ha portato ad alcun beneficio clinico rispetto ad ogni altra terapia anti-ipertensiva di prima linea. Nel nostro studio abbiamo riscontrato che i pazienti a cui era stata prescritta una terapia con diuretici, come trattamento anti-ipertensivo di prima linea, hanno modificato più spesso il regime di trattamento antipertensivo per tutti i motivi già citati, come scarso controllo della pressione arteriosa, effetti collaterali e intolleranza ai farmaci. Tali dati, supportati da studi precedenti, evidenziano un più alto rischio di effetti collaterali di questa classe di farmaci antipertensivi che porta inevitabilmente ad una riduzione significativa della compliance al trattamento e, di conseguenza, ad un aumento dei costi del sistema sanitario. Inoltre, nella nostra analisi abbiamo riscontrato che i pazienti in trattamento con diuretici hanno avuto un numero maggiore di farmaci rispetto ai pazienti con altra terapia antipertensiva per ottenere gli stessi valori di pressione arteriosa nel follow-up.

Tabella 1:Caratteristiche demografiche e basilari

	Group D (N = 1205)	Group A (N = 1204)	P
Età (anni)	54.56±10.3	54.09±11.8	NS
Sesso (M/F) %	55.1/44.9	59.8/40.2	0.022
BMI (Kg/m ²)	27.96±4.4	27.97±4.1	NS
P.A.Sistolica (mmHg)	145.81±10.7	146.33±10.7	NS
P.A.Diastolica (mmHg)	93.79±6.5	93.77±6.7	NS
Frequenza (bpm)	74.36±10.7	74.93±10.7	NS
Glicemia (mg/dl)	99.15±23.1	99.51±22.9	NS
Colesterolo Totale (mg/dl)	204.81±37.3	200.58±36.5	0.01
Colesterolo HDL (mg/dl)	52.21±13.1	50.99±12.7	0.03
Trigliceridi (mg/dl)	134.38±73.7	131.84±66.7	NS
Creatinina (mg/dl)	0.95±0.1	0.96±0.1	NS
Acido urico (mg/dl)	5.27±1.5	5.22±1.4	NS
BUN (mg/dl)	36.72±10.4	36.71±10.2	NS
Na ⁺ (mmol/L)	140.96±3.1	141.08±3.1	NS
K ⁺ (mmol/L)	4.34±0.4	4.42±0.4	0.0001
LVMid (g/m ²)	117.01±22.3	116.76±19.9	NS
Max. IMT (mm)	1.59±0.7	1.58±0.7	NS

Tabella 1: Le caratteristiche cliniche e di laboratorio per i due gruppi

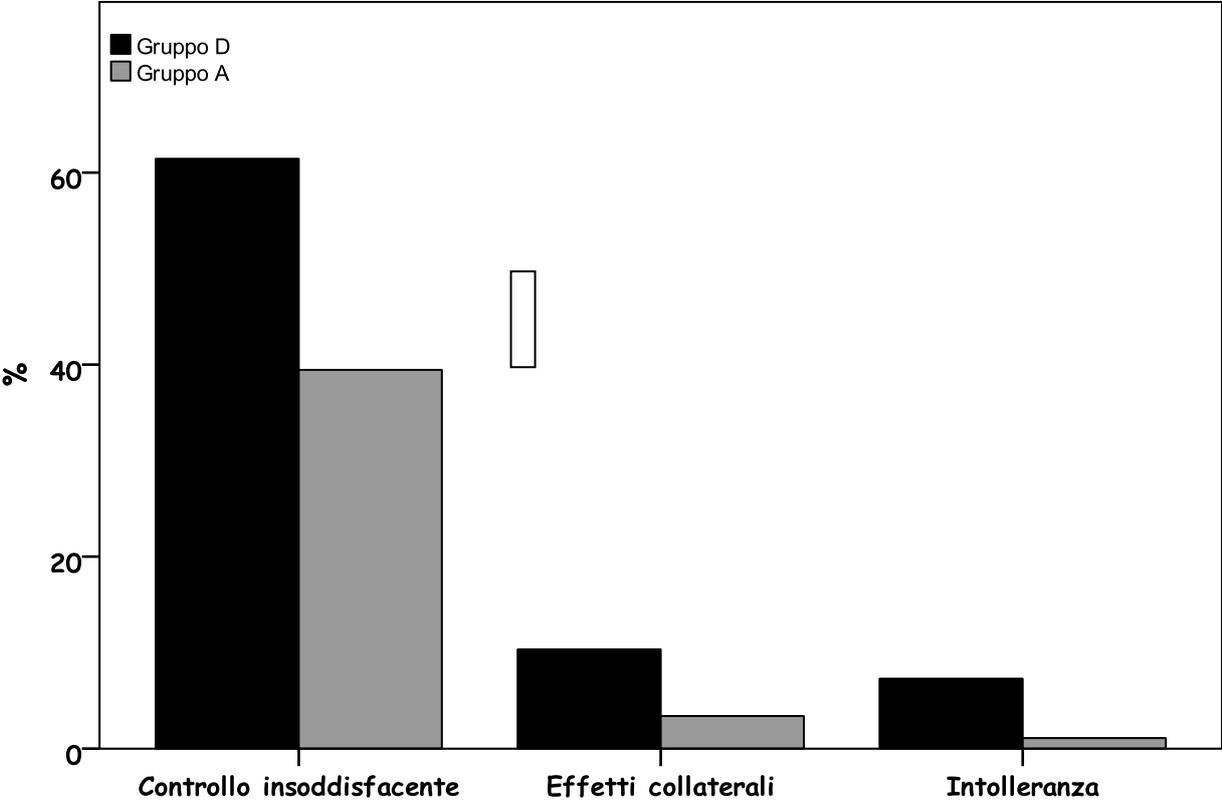
	Group D (N = 1051)	Group A (N = 1026)	P
BMI (Kg/m ²)	27.98±4.5	28.02±4.1	NS
P.A. Sistolica (mmHg)	132.41±15.0	133.18±15.9	NS
P.A. Diastolica(mmHg)	82.18±9.5	82.58±9.8	NS
Frequenza< (bpm)	71.55±11.2	71.64±10.9	NS
Glicemia (mg/dl)	99.27±22.1	100.36±22.9	NS
Colesterolo Totale (mg/dl)	200.62±36.12	198.17±35.5	NS
Colesterolo HDL (mg/dl)	51.70±13.1	50.76±12.9	NS
Trigliceridi (mg/dl)	128.98±68.6	130.23±65.3	NS
Creatinina (mg/dl)	0.95±0.2	0.95±0.2	NS
Acido Urico (mg/dl)	5.27±1.4	5.17±1.4	NS
BUN (mg/dl)	37.07±10.6	37.37±9.9	NS
Na ⁺ (mmol/L)	141.09±3.2	140.87±3.5	NS
K ⁺ (mmol/L)	4.33±0.4	4.41±0.4	0.0001
LVMid (g/m ²)	118.19±20.7	118.62±19.1	NS
Max. IMT (mm)	1.75±0.7	1.71±0.7	NS

Tabella.2: Variazioni caratteristiche cliniche e di laboratorio dei due gruppi dello studio alla fine del follow-up rispetto al valore iniziale

	Group D (N = 1051)	Group A (N = 1026)	P
Δ BMI	0.02	0.06	NS
Δ PA Sistolica	-15.50	-15.49	NS
Δ PA Diastolica	-13.43	-13.19	NS
Δ Frequenza Cardiaca	-3.24	-3.87	NS
Δ Glucosio	0.17	0.92	NS
Δ Colesterolo Totale	-4.42	-2.64	NS
Δ HDL Colesterolo	-0.53	-0.29	NS
Δ Trigliceridi	-5.71	-1.92	NS
Δ Creatinina	-0.01	0.00	NS
Δ Acido Urico	0.00	-0.04	NS
Δ BUN	0.37	0.73	NS
Δ Na ⁺	0.13	-0.21	NS
Δ K ⁺	-0.001	-0.007	NS
Δ LVMid	1.17	1.85	NS
Δ Max. IMT	0.15	0.13	NS

Figura 1

Modifiche della terapia da parte dei MMG nel corso del Follow-up



Bibliografia

1. J Hypertens. 2005;23:1417-1423
2. J Hypertens 2003;21:1459-1462
3. JAMA 2002;288:2981-2997
4. Lancet 1968;1:749
5. J Hypertens 2003;21:223
6. Ital.Heart J Suppl 2003;4:77-84
7. Am J Med. 1990;3:355S-365S
8. Curr.Hypertens Rep. 2004;6:106-110
9. Hypertension 2004;43:963-969
10. Diabetes Care 1991;14:425-448
11. Am.J.Hypertens. 2003;16:623-628
12. Am J Hypertens 2003;16:925-930
13. Am J Hypertens. 1997;10:697-704
14. CMAJ. 1999;160:41-46
15. Am J Med. 1996;101:83S-92S
16. Clin Exp.Hypertens. 1999;21:961-972