



Informazioni: dalle riviste

Effetto dei farmaci anti-ipertensivi sull'ipertrofia ventricolare sinistra

L'ipertrofia ventricolare sinistra è una conseguenza dell'ipertensione arteriosa e un fattore indipendente di rischio cardiovascolare. A conferma di ciò stanno i risultati di molti studi che hanno indicato una riduzione di eventi cardiovascolari a seguito della riduzione della massa ventricolare sinistra conseguente ad adeguato trattamento dell'ipertensione arteriosa. Recentemente è stata condotta una meta-analisi dei risultati dei recenti studi clinici controllati a doppio cieco sull'effetto dei farmaci anti-ipertensivi, attualmente in uso, sull'ipertrofia ventricolare sinistra di pazienti ipertesi (Klingbeil AV, Schneider M, Martus P et al: **A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115: 41**).

Questa meta-analisi, basata su 80 studi clinici comprendenti oltre 4000 pazienti e 146 schemi di trattamento, ha nel suo complesso rivelato che le diverse classi di farmaci anti-ipertensivi esplicano differenti effetti sull'ipertrofia ventricolare sinistra di pazienti ipertesi. Infatti bloccanti del recettore per l'angiotensina II (ARB: "angiotensin receptor blocker"), calcio-antagonisti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (ACE-I: "angiotensin converting-enzyme inhibitors") riducono la massa ventricolare sinistra dal 10 al 13%, mentre i beta-bloccanti e i diuretici la riducono dal 6 all'8%.

Gli autori ritengono che ARB e ACE-I esplicano un maggiore effetto sulla massa ventricolare sinistra degli ipertesi rispetto ai beta-bloccanti e ai diuretici perché incidono direttamente sull'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, dando luogo a diminuzione del livello di angiotensina II che, come noto, stimola l'accrescimento delle cellule miocardiche; gli autori ricordano, a questo proposito che l'aumento del livello plasmatico di angiotensina II, in rapporto all'escrezione urinaria di sodio, è in correlazione con la massa ventricolare sinistra indipendentemente dalla pressione arteriosa e, inoltre, che, sia negli ipertesi giovani che in quelli anziani, è stata osservata associazione tra elevati livelli di angiotensina II e massa ventricolare sinistra. Ciò induce a ritenere che l'effetto esplicato da ARB e ACE-I sull'ipertrofia ventricolare sinistra vada oltre l'effetto sulla pressione arteriosa.

Per quanto concerne i calcio-antagonisti, gli autori fanno riferimento all'effetto esplicato dall'accumulo intracellulare di ioni calcio sull'accrescimento delle cellule in coltura, pur riconoscendo che, al momento attuale, vi è una scarsa evidenza sperimentale su un'azione dei calcio-antagonisti sulla massa ventricolare sinistra che sia indipendente dall'effetto anti-ipertensivo. Gli autori ricordano a questo punto i recenti risultati positivi ottenuti, indipendentemente dai valori pressori, con il calcio-antagonista nitrendipina sull'aumento dello spessore della parete arteriosa che, come noto, è considerato un valido parametro dell'ipertrofia concentrica ventricolare sinistra.

Il minore effetto esplicato dai beta-bloccanti sulla massa ventricolare sinistra degli ipertesi è spiegato dagli autori con il fatto che questi farmaci hanno un modesto effetto sulla pressione centrale aortica e, conseguentemente, sul picco di stress sistolico che rappresenta la

principale componente emodinamica dello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Secondo gli autori è necessario anche tenere conto che in corso di cardiopatia ipertensiva vi è una sottoregolazione dei recettori beta-adrenergici cardiaci, sottoregolazione che può ridurre l'effetto stimolante delle catecolamine circolanti e, per converso, l'effetto inibitore dei beta-bloccanti sulle cellule miocardiche.

Nonostante questi differenti effetti dei vari farmaci anti-ipertensivi sulla massa ventricolare sinistra in corso di ipertensione, gli autori riconoscono che la superiorità di un farmaco sugli altri necessita di ulteriori conferme mediante ampi studi clinici controllati e affermano che, d'altra parte, rimane da determinare se una maggiore riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra si traduca, in realtà, in migliore esito cardiovascolare.

Pielonefrite acuta dell'adulto

La pielonefrite acuta dell'adulto è una frequente infezione delle vie urinarie che in molti casi richiede un lungo periodo di trattamento in ospedale, specialmente quando si associa a batteriemia, comportando spesso una prognosi grave. Negli ultimi anni, nella terapia di questa condizione sono sorti problemi legati alla sempre più frequente resistenza agli antibiotici che sono più spesso adoperati in questi pazienti (cotrimossazolo, beta-lattamici e fluorochinoloni). È stato da più parti notato che circa la metà dei pazienti con pielonefrite acuta trattata empiricamente riceve una terapia antibiotica inadeguata.

Uno studio retrospettivo è stato recentemente condotto per definire i criteri per un precoce riconoscimento dei pazienti con pielonefrite acuta ad alto rischio di prolungata ospedalizzazione e di obitua (Efsthathiou SP, Pefanis AV, Tsioulos DI et al: **Acute pyelonephritis in adults. Prediction of mortality and failure of treatment. Arch Intern Med 2003; 163: 1206**). Sono stati studiati 225 pazienti (di cui 102 uomini) con pielonefrite acuta diagnosticata in base a: isolamento dello stesso agente patogeno dall'urinocoltura e dall'emocoltura, presenza di febbre di almeno 38°C, presenza di piuria, definita come 10 o più leucociti per campo microscopico a forte ingrandimento nel campione di urine centrifugato e urinocoltura positiva ($> 10^5$ unità formanti colonie per mL). Gli autori hanno definito complicata una pielonefrite acuta quando presenti uno o più dei seguenti fattori: 1) sesso maschile, 2) età > 65 anni, 3) presenza permanente o intermittente di catetere, 4) residuo post-minzionale superiore a 100 mL, 5) presenza di uropatia ostruttiva, reflusso vescico-ureterale o altre anomalie urologiche, 6) iperazotemia da lesioni renali intrinseche e 7) presenza di trapianto renale. Inoltre sono state prese in considerazione altre condizioni di rischio, come modificazione del trattamento antibiotico, precedente ospedalizzazione per qualsiasi causa o uso di antibiotici nel mese precedente, idronefrosi o nefrolitiasi confermate ecograficamente, degenza a letto e/o stato di shock al momento della presentazione del paziente, anamnesi di pielonefrite acuta ricorrente (almeno 3 episodi confermati da urinocoltura negli ultimi 12 mesi), diabete mellito e stato di immunodepressione. È stato osservato che le donne ricoverate per pielonefrite acuta sono risultate di età più elevata rispetto agli uomini, più frequentemente costrette in letto, più spesso sottoposte a prolungato cateterismo urinario e più spesso immunodepresse.

Inoltre nel sesso femminile è stata rilevata una più alta frequenza di diabete, nefrolitiasi, recente ospedalizzazione e una più alta frequenza di resistenza agli antibiotici.

Gli autori riferiscono che lo spettro dei microrganismi responsabili di pielonefrite acuta è rimasto relativamente costante negli ultimi anni, con *Escherichia coli* che è stato isolato nel 57% dei casi. Gli autori non ritengono giustificato ricorrere al cotrimossazolo nel trattamento iniziale delle pielonefriti acute acquisite in comunità, anche se la percentuale dei casi di resistenza a questo antibiotico è stata soltanto dell'11% e cioè più bassa di quella stimata nello stesso periodo di studio in Grecia, dove è stata svolta la ricerca. Per quanto riguarda l'uso di amoxicillina-clavulanato o di ampicillina-sulbactam, gli autori hanno notato che la sensibilità a questi farmaci è risultata sufficientemente elevata nei soggetti esaminati, con l'eccezione di quelli immunodepressi.

In tale contesto i risultati di questo studio concordano con quanto riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (**World Health Organization: Report on Infectious Diseases. Removing obstacles to healthy development. Geneva, 1999**) sul controllo dell'antibiotico-resistenza.

Nei pazienti studiati la percentuale di resistenza ai fluorochinoloni è stata dell'8,5% e cioè di poco differente da quella osservata in Grecia (6,5%) e in altre aree europee (6%). Concordemente con i risultati di altri autori, una storia clinica di pielonefrite acuta ricorrente, negli uomini, e di nefrolitiasi, nelle donne, ha rappresentato un fattore indipendente di rischio di resistenza ai fluorochinoloni. Gli autori ritengono, al riguardo, che non sia giustificato usare questi antibiotici di routine nella pielonefrite acuta, a meno che altri farmaci siano non tollerati o si dimostrino inefficaci. Negli uomini una storia di infezioni urinarie ricorrenti è, secondo gli autori, l'unico fattore indipendente predittivo di multiresistenza agli antibiotici, specialmente negli anziani con altre condizioni morbose. Per contro, nelle donne soltanto la nefrolitiasi è risultata fattore indipendente di antibioticoresistenza, tenendo presente, fra l'altro, che queste pazienti vanno incontro a pielonefrite acuta più spesso degli uomini.

Per quanto concerne l'ospedalizzazione, è stato rilevato che questa rappresenta un rischio, se è prolungata, nei diabetici e nei soggetti oltre i 65 anni se maschi, e a qualsiasi età nelle donne, e specialmente se il trattamento empirico è stato modificato di recente a seguito del risultato dell'urinocoltura.

Secondo gli autori, i fattori di rischio di mortalità per pielonefrite acuta sono l'età > 65 anni, la prolungata permanenza in letto, la presenza di shock settico all'inizio della malattia e, inoltre, l'immunodepressione nelle donne e una assunzione recente di antibiotici negli uomini. L'analisi accurata di questi fattori di rischio, effettuata al momento del ricovero in ospedale, può contribuire a ottenere una stadiazione obiettiva dei pazienti con pielonefrite acuta, al fine di un tempestivo e adeguato trattamento.

Iperensione e proteinuria nelle nefropatie croniche non diabetiche

I risultati di molti recenti studi hanno indotto a ritenere che ipertensione e proteinuria, che si osservano spesso associate in pazienti con nefropatie croniche, rappresentano un rischio di progressione del danno renale e che il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (ACE-I) o con bloccanti il recettore per l'angiotensina (ARB) promuovono un rallentamento di tale progressione. È stato inoltre rilevato che l'effetto favorevole di

questi farmaci è più evidente nei pazienti con proteinuria ed è, in parte, in rapporto alla diminuzione della pressione e dell'escrezione urinaria di proteine.

Per determinare a quali livelli di pressione arteriosa e di proteinuria si riduce il rischio di progressione delle nefropatie croniche in corso di terapia antipertensiva, Jafar et al hanno condotto una meta-analisi di 11 recenti studi randomizzati e controllati, confrontanti l'efficacia della terapia con o senza ACE-I in pazienti con nefropatie croniche non diabetiche (**Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition. Ann Intern Med 2003; 139: 244**).

Questa meta-analisi, comprendente complessivamente 1860 pazienti, ha dimostrato una correlazione netta e graduata tra aumento dei livelli di pressione arteriosa o di proteinuria, da un lato, e rischio di progressione del danno renale, dall'altro, in pazienti con nefropatie non diabetiche, in corso di trattamento antipertensivo con o senza ACE-I. È stato inoltre rilevato che, dopo correzione per i valori di pressione sistolica, i livelli di pressione diastolica non rappresentano un fattore di rischio.

Il minore rischio di progressione del danno renale è risultato presente a livelli di pressione sistolica compresi tra 110 e 129 mmHg e di proteinuria inferiori a 2g al giorno. Per altro il rapporto tra pressione sistolica e rischio di progressione del danno renale varia con il variare del livello della proteinuria; infatti, con una proteinuria superiore a 1g al giorno, il rischio aumenta notevolmente a valori di pressione sistolica tra 120 e 130 mmHg, mentre, a livelli di proteinuria inferiori a 1g al giorno, si rileva soltanto una lieve correlazione tra pressione sistolica compresa tra 110 e 159 mmHg e rischio di progressione del danno renale. Inoltre a livelli di proteinuria sia superiori che inferiori a 1g al giorno, una pressione sistolica inferiore a 110 mmHg si associa ad aumentato rischio di progressione del danno renale.

Questi reperti sono risultati indipendenti dal trattamento con o senza ACE-I e concordano con quanto segnalato in precedenti ricerche di altri autori. In particolare, l'osservazione di un più alto rischio di danno renale nei pazienti con pressione sistolica inferiore a 110 mmHg concorda con quanto riportato in recenti studi sull'uomo e sugli animali e si spiega con la ridotta perfusione renale che può conseguire a una eccessiva diminuzione della pressione.

Gli autori hanno osservato che la terapia con ACE-I è apparsa più efficace di altre nel ritardare la progressione verso il danno renale e ciò anche a livelli di pressione e di proteinuria che comportano un minore rischio.

Gli autori concludono affermando che l'identificazione di livelli di pressione e di proteinuria associati a più basso rischio di danno renale, da loro proposta, può essere utile a definire il bersaglio della terapia antipertensiva nei pazienti con nefropatie croniche non diabetiche.

Nel commentare questi risultati, Mulrow (**Mulrow CD: Guiding lights for antihypertensive treatment in patients with nondiabetic chronic disease: proteinuria and blood pressure levels? Ann Intern Med 2003; 139: 296**) rileva che sia la proteinuria che l'ipertensione contribuiscono a un perturbamento di processi intrarenali che conducono a progressivo danneggiamento del rene, indipendentemente dal ruolo etiologico eventualmente esplicito dall'aumento della pressione. L'autore ricorda, inoltre, che la proteinuria, e specificamente l'albuminuria, sono correlate sia a iperfiltrazione glomerulare sia a danneggiamento glomerulare e tubulointerstiziale, tutti eventi che sono mediati dal sistema renina-angiotensina, che viene bloccato dagli ACE-I e dagli ARB; ciò spiega perché questi farmaci riducono la proteinuria e migliorano le condizioni cliniche.