

TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA NEL PAZIENTE NEFROPATICO

Chiara Lonati e Alberto Morganti

1. IPERTENSIONE ARTERIOSA E MALATTIA RENALE CRONICA: CONSIDERAZIONI GENERALI

La percezione che l'ipertensione arteriosa e l'insufficienza renale cronica sono intimamente connesse risale alle pionieristiche intuizioni di Richard Bright [1] ma le evidenze scientifiche a supporto del nesso causale tra queste due patologie sono relativamente recenti. Il primo studio a dimostrare che valori di pressione arteriosa, anche modestamente elevati, rappresentano un fattore di rischio indipendente per l'insufficienza renale terminale è stato il MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), condotto a metà degli anni '90 su una coorte composta esclusivamente da uomini [2], e solo pochi anni fa una simile evidenza è stata prodotta in uno studio giapponese condotto su una coorte di più di 100 000 soggetti di ambo i sessi seguiti per un follow-up medio di 17 anni [3]. In questo studio il rischio di insufficienza renale terminale aumentava esponenzialmente in ragione dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica al momento dell'arruolamento fino a 10 volte nei pazienti con ipertensione arteriosa severa rispetto a quelli con valori di pressione ottimali. Sebbene una percentuale relativamente piccola dei pazienti ipertesi arrivi a sviluppare l'insufficienza renale cronica (secondo stime recenti il 6%) [4], il problema acquista valenza primaria perché l'ipertensione arteriosa rappresenta una patologia a

diffusione molto elevata che interessa in media il 25% della popolazione mondiale oltre ad essere destinata a crescere, in proiezione futura, come conseguenza dell'invecchiamento della popolazione. È noto infatti che negli ultra ottantenni l'ipertensione arteriosa è presente in più del 50% dei casi [5].

Nei pazienti in cui coesistono ipertensione arteriosa e disfunzione renale si innesca un circolo vizioso che amplifica entrambe le patologie. L'ipertensione arteriosa favorisce lo sviluppo di nefroangiosclerosi che secondo i registri internazionali rappresenta ormai la seconda causa di entrata in dialisi dopo la nefropatia diabetica mentre l'insufficienza renale cronica complica l'ipertensione arteriosa per effetto di svariati meccanismi patogenetici come il sovraccarico di volume, l'attivazione del sistema renina-angiotensina (RAS), l'iperattività simpatica e la disfunzione endoteliale. Di conseguenza almeno il 40% dei soggetti con filtrato glomerulare (GFR) compreso tra i 60 e i 90 ml/min sono ipertesi, così come la quasi totalità di quelli con un GFR < 30 ml/min [6]. Anche in questo caso la misura del problema è data dalla prevalenza dell'insufficienza renale cronica che, nei suoi vari gradi, interessa negli Stati Uniti il 17% della popolazione [7]. L'associazione di ipertensione arteriosa e insufficienza renale cronica acquisisce particolare importanza alla luce delle crescenti evidenze che indicano come la disfunzione renale sia un potente fattore di rischio per morbilità e mortalità

cardiovascolare. Limitatamente agli ipertesi già alla fine degli anni '80 lo studio dell'HDFP Cooperative Group (Hypertension Detection and Follow-up Program) [8] aveva dimostrato che nei pazienti ipertesi con valori di creatinemia ≥ 1.7 mg/dl al momento dell'arruolamento la mortalità cardiovascolare a 8 anni era più di 3 volte maggiore rispetto agli ipertesi con funzione renale normale. Il successivo studio HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [9], condotto su 18 790 ipertesi seguiti per quasi quattro anni con esclusione di quelli con creatinemia basale ≥ 3 mg/dl, ha ulteriormente dimostrato che il rischio di morte e di eventi cardiovascolari era aumentato rispettivamente del 65% e del 58% nei soggetti con GFR < 60 ml/min rispetto a quelli con GFR ≥ 60 ml/min, nonostante il controllo pressorio ottimale (pressione arteriosa diastolica < 90 mmHg) fosse stato raggiunto in entrambi i gruppi. Più recentemente, in un'analisi post-hoc dello studio VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) il GFR calcolato secondo la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) era predittivo del rischio di tutti gli eventi cardiovascolari tranne l'ictus [10]. Analogamente, nello studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease; Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation) condotto su oltre 11 000 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 il GFR risultava fortemente predittivo di complicanze cardiovascolari con un aumento di più di 2 e 3 volte rispettivamente di morbilità e mortalità per riduzioni del 50% rispetto al basale [11]. Altri studi si sono aggiunti in questi ultimi anni a ribadire il concetto che la disfunzione renale rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare. In Italia i risultati dello studio condotto nell'ambito del Progetto PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) hanno dimostrato, in una casistica di 1823 ipertesi seguiti per un follow-up medio di 4 anni, che livelli di creatinemia anche modestamente elevati

sono forti e indipendenti predittori di eventi cardiovascolari [12]. Tali risultati sono in linea con quelli di altri due studi italiani, l'uno condotto sulla popolazione di Gubbio e l'altro nel Nord Italia [13, 14] e con uno greco in cui un GFR compreso tra 15 e 59 ml/min era associato a un aumento del 66% della mortalità e morbilità cardiovascolare [15].

In aggiunta alla disfunzione renale, la microalbuminuria (MA), definita come un'escrezione urinaria di albumina tra 30 e 300 mg/die (20-200 μ g/min), ovvero come un rapporto albuminuria/creatinuria su urine spot compreso tra 30 e 300 mg/g, si è di recente aggiunta ai fattori di rischio associati all'ipertensione arteriosa. Lungi dall'essere un semplice indicatore del danno renale la cui comparsa veniva considerata prodromica dell'evoluzione sfavorevole della nefropatia diabetica [16], la MA si è rivelata anche un marker di disfunzione endoteliale e di danno d'organo sistemico e dotata di un elevato valore predittivo indipendentemente dai valori pressori e da quelli del GFR [17]. Studi osservazionali su larga scala indicano che negli ipertesi la prevalenza della MA è molto elevata (58%) [18] e che il rischio cardiovascolare ad essa associato è sommatorio a quello della disfunzione renale [19]. Inoltre negli ipertesi anche i livelli soglia della MA vanno rivisti in quanto valori superiori a 5 μ g/min sono già associati a una più elevata incidenza di eventi e morti cardiache [20]. A ulteriore conferma dell'importanza della MA come fattore di rischio depone l'osservazione che nei diabetici la transizione dalla normoalbuminuria alla microalbuminuria si associa ad un aumento di 1.6, 3.6 e 2.0 volte del rischio di eventi cardiovascolari e renali e morti cardiovascolari rispettivamente [11]. Il rapporto causa/effetto (e non la semplice associazione) tra MA e patologie cardiovascolari è dimostrato dai risultati positivi di molti studi di intervento, di cui si dirà, dai quali è emerso come la riduzione della MA oltre a rallentare la progressione della nefropatia si accompagna alla riduzio-

ne degli end-point cardiovascolari. In virtù di queste considerazioni le linee guida sull'ipertensione arteriosa pubblicate nel 2007 e ribadite nel 2009 [21, 22] hanno stabilito che sia la funzione renale che la MA debbano essere valutate per la corretta stratificazione del rischio cardiovascolare globale dei pazienti ipertesi.

2. IPERTENSIONE ARTERIOSA E MALATTIA RENALE CRONICA: OBIETTIVI TERAPEUTICI

Alla luce di quanto appena discusso, nell'iperteso nefropatico è imperativo ridurre sia la pressione arteriosa che la proteinuria con l'obiettivo di rallentare la progressione del danno renale e l'incidenza di eventi cardiovascolari. Tuttavia, mentre la riduzione del rischio, sia per gli end-point renali che per quelli cardiovascolari, sembra essere direttamente proporzionale a quello della proteinuria [23], non altrettanto si può dire per la riduzione della pressione arteriosa per la quale è stata ipotizzata l'esistenza del cosiddetto fenomeno della "J curve", cioè un aumento degli eventi associato a livelli di pressione relativamente bassi ($\leq 110/70$ mmHg). Anche le più recenti linee guida raccomandano nel nefropatico il raggiungimento di valori pressori $\leq 130/80$ mmHg ma ammettono esplicitamente che questi livelli sono in qualche misura arbitrari in quanto non supportati da stringenti evidenze. È verosimile che una risposta tranciante al quesito del target pressorio da raggiungere non possa essere data in quanto gli effetti dell'abbassamento della pressione sono modulati da numerosi fattori tra i quali il grado di compromissione della funzione renale, l'eziologia della nefropatia, la presenza o meno di comorbidità, l'etnia della popolazione in esame, la durata del follow-up e, non ultimo, i farmaci utilizzati, dato che molti di questi hanno effetti nefroprotettivi che si aggiungono a

quelli anti-ipertensivi. Negli ipertesi con insufficienza renale cronica lieve-moderata la presenza di una proteinuria marcata rende consigliabile un controllo particolarmente stringente della pressione come dimostrato dallo studio MDRD in cui si è osservata una significativa riduzione nel raggiungimento degli end-point renali (insufficienza renale terminale o raddoppio della creatinemia) nei pazienti randomizzati a valori pressori $< 120/80$ mmHg rispetto a quelli sottoposti a un trattamento meno intensivo con obiettivi pressori $< 140/90$ mmHg [24]. Tuttavia, questa differenza nell'outcome renale si osserva solo nei pazienti con proteinuria maggiore a 1 g/24 ore ma va sottolineato come in questo studio il 48% dei pazienti assegnati al trattamento più intensivo assumesse ACE-Inibitori contro il 28% di quelli assegnati al trattamento meno intensivo. È anche importante ricordare che nello studio MDRD il beneficio derivante dal controllo intensivo della pressione si manifestava chiaramente solo dopo alcuni anni di trattamento. Questo può spiegare la discrepanza con altri studi come il REIN-2 (Ramipril Efficacy in Nephropathy) in cui dopo un follow-up medio di 19 mesi non si osservava una significativa differenza nella progressione verso l'insufficienza renale terminale nel gruppo dei pazienti nefropatici, non diabetici e proteinurici (2.9 g/die) assegnati al target pressorio intensificato con l'assunzione di felodipina rispetto ai pazienti assegnati al controllo standard con solo ramipril [25]. La diversa etnia dei pazienti può spiegare la discrepanza tra i risultati dello studio MDRD e quelli dell'AASK (African American Study of Kidney Disease) [26], in cui il raggiungimento di valori di pressione arteriosa media di 92 mmHg non ha rallentato la progressione della nefrosclerosi rispetto ai valori standard di 102-107 mmHg. Peraltro in tema di etnie un'estensione dello studio AASK di recentissima pubblicazione [27] ha confermato che un controllo pressorio più stringente si associa a una minore incidenza

di end-point renali nei pazienti afro-americani con rapporto albumina/creatinina urinarie > 0.22 . I risultati di questo studio sono particolarmente rilevanti perché il follow-up è stato prolungato (8-12 anni) e la percentuale di pazienti che assumevano bloccanti del RAS era simile nei gruppi randomizzati al trattamento più o meno intensivo consentendo così di escludere che il maggior beneficio osservato nei primi fosse dovuto agli effetti nefroprotettivi di questi farmaci piuttosto che al maggior calo pressorio. Comunque le perplessità circa il vantaggio di un trattamento più aggressivo dell'ipertensione arteriosa non si applicano ai pazienti con nefropatia diabetica con e senza proteinuria dato che vari grandi studi di intervento come l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) e l'HOT hanno dimostrato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti randomizzati al controllo pressorio intensivo [28, 29]. Questa posizione è stata ulteriormente riaffermata da una meta-analisi del 2005 nella quale si evidenziava come una differenza pressoria di 6.0 e 4.6 mmHg, rispettivamente per pressione sistolica e diastolica tra trattamento intensivo e trattamento convenzionale, si traduceva in una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari [30]. Peraltro nella realtà clinica il dibattito sugli obiettivi pressori da perseguire nell'iperteso con nefropatia diabetica diviene piuttosto accademico dato che assai raramente si riescono a raggiungere tali livelli di pressione, soprattutto sistolica [31]. All'origine di tale difficoltà stanno sia fattori fisiopatologici, quali la rigidità vascolare e il frequente sovraccarico di volume, sia fattori legati all'insufficiente terapia, in particolare per quanto riguarda i diuretici [32]. Non a caso, nei sopracitati studi di intervento il controllo pressorio è stato ottenuto facendo ricorso a terapie farmacologiche di associazione con due o più principi attivi [33]. Un cenno a parte merita il problema del controllo pressorio nei pazienti con insufficien-

za renale terminale o già in dialisi, esposti a un rischio cardiovascolare estremamente elevato [34] e in cui l'effetto della pressione arteriosa, specie sistolica, sulla mortalità è tuttora oggetto di dibattito [35, 36]. L'ipotesi corrente per spiegare il rapporto negativo tra riduzione della pressione arteriosa ed eventi osservati in alcuni di questi pazienti è che il beneficio derivante dalla bassa pressione sia controbilanciato dagli effetti negativi dell'ipopoperfusione a livello cardiaco e cerebrale. Una recente metanalisi di studi randomizzati sugli effetti del trattamento anti-ipertensivo in pazienti dializzati sembrerebbe fugare questi dubbi in quanto la riduzione di 4.5 e 2.3 mmHg rispettivamente di sistolica e diastolica nei pazienti con trattamento più intensivo rispetto a quelli di controllo era associata a una significativa riduzione del 29% degli eventi cardiovascolari, del 20% della mortalità per tutte le cause e del 29% di quella cardiovascolare [37]. Un'altra recente meta-analisi degli studi randomizzati e controllati condotti in pazienti dializzati trattati con farmaci anti-ipertensivi [35] riporta una riduzione del 38% del rischio di eventi cardiovascolari negli studi condotti su pazienti ipertesi, ma il beneficio della terapia diventa non significativo quando nel modello statistico vengono inseriti gli studi che includevano nell'arruolamento anche pazienti normotesi. Inoltre, in un recentissimo studio [38] condotto su 1111 pazienti emodializzati seguiti per un follow-up di più di 7 anni nell'ambito del programma NECOSAD (Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis), i bassi valori di pressione pre e post-dialitici erano associati con un aumento della mortalità a breve e lungo termine, indipendentemente dal fatto che i pazienti al momento dell'arruolamento fossero a "basso" o "alto" rischio per la presenza di comorbidità cardiovascolari.

Sembra ragionevole concludere che i farmaci anti-ipertensivi debbano essere utilizzati con molta cautela nei pazienti dializzati con

valori di pressione sistolica nel range normobasso indipendentemente dal fatto che siano portatori di comorbidità. Inoltre ai fini delle decisioni terapeutiche sarebbe preferibile utilizzare i valori di pressione registrati a casa dato che questi ultimi si sono rivelati meglio correlati con l'outcome clinico di quelli misurati pre e post-dialisi nelle strutture ospedaliere [39].

3. IPERTENSIONE ARTERIOSA E MALATTIA RENALE CRONICA: SCELTA DEL FARMACO ANTIPERTENSIVO

I primi studi che hanno dimostrato l'effetto nefroprotettivo dell'abbassamento della pressione arteriosa sono stati condotti quando l'armamentario terapeutico comprendeva sostanzialmente solo diuretici, simpaticolitici e vasodilatatori puri [40]. Questo a dire che la prima finalità del trattamento consiste nella riduzione della pressione, a prescindere dal principio attivo con cui la si consegue. Tuttavia, come si dirà più avanti, vi sono numerose evidenze a favore di alcune specifiche categorie di farmaci dotate di effetti nefroprotettivi aggiuntivi e quindi da preferire come prima scelta. Peraltro, il cercare di stabilire una gerarchia tra le singole classi farmacologiche è esercizio puramente accademico dato che, come si è detto più sopra, il controllo pressorio nell'iperteso nefropatico richiede quasi sempre una terapia di combinazione.

Preliminarmente occorre ricordare alcuni aspetti primari della terapia dell'iperteso che spesso vengono disattesi. Il primo è rappresentato dall'adeguatezza del trattamento. Alcuni studi hanno dimostrato che con l'aggravarsi della disfunzione renale la terapia tende a ridursi piuttosto che ad essere potenziata [41] verosimilmente per timore degli effetti collaterali. Questa inerzia terapeutica non solo non è giustificata ma può rivelarsi dannosa, in particolare per pazienti ad alto rischio in cui il ritardato controllo della pressio-

ne arteriosa può esitare in eventi anche nel giro di pochi mesi [42]. Un secondo aspetto è rappresentato dall'uso di dosaggi ottimali che per alcune classi farmacologiche possono essere più elevati di quelli richiesti per il massimo effetto anti-ipertensivo. Un esempio è quello dei sartani che, a dosaggi molto elevati, esercitano un crescente effetto anti-proteinurico indipendente da quello pressorio senza peraltro essere associati a maggiore incidenza di effetti collaterali [43]. Un altro esempio è quello dei diuretici che nei pazienti con creatininemie superiori ai 2 mg/dl richiede l'uso di diuretici dell'ansa in dosi adeguate piuttosto che tiazidici. Un ulteriore aspetto da non trascurare è la necessità di associare alla terapia farmacologica l'intervento sullo stile di vita, specie per quanto riguarda l'attività fisica, il controllo del peso corporeo, se in eccesso ponderale, e la cessazione del fumo. Questi provvedimenti, oltre ad avere un effetto anti-ipertensivo, sia pure modesto, hanno di per sé un aggiuntivo effetto nefroprotettivo. Ad esempio, nello studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) è stato evidenziato come il rischio di avere un rapporto albumina/creatinina urinarie alterato è del 20% superiore nei fumatori che nei non fumatori [44]. Relativamente agli aspetti più strettamente nutrizionali rimane valida anche nell'iperteso nefropatico l'indicazione a ridurre l'assunzione di alcolici, di grassi saturi e ovviamente di proteine quanto meno nei soggetti con valori di GFR inferiori ai 60 ml/min. Parimenti dovrebbe essere limitato anche l'apporto di potassio, specie negli stadi avanzati dell'insufficienza renale cronica, anche in relazione all'effetto iperkaliemizzante di tutti gli antagonisti del RAS.

3.1. Antagonisti del sistema renina-angiotensina

Molteplici studi nell'animale e nell'uomo hanno dimostrato che il RAS è implicato nella progressione del danno renale attraverso una molteplicità di meccanismi. Il principale

di questi è l'azione vasocostrittrice dell'angiotensina II (All) esercitata preferenzialmente sull'arteriola efferente con conseguente aumento della pressione intraglomerulare e relativo incremento del traffico proteico trans-membranale. In aggiunta l'All ha un effetto pro infiammatorio e di mobilizzazione ed infiltrazione macrofagica, stimola fattori di crescita e pro-coagulanti, rallenta la degradazione della matrice extra-cellulare e favorisce, da ultimo, la fibrosi glomerulare e tubulo-interstiziale [45]. Sulla base di questi presupposti fisiopatologici da molti anni si guarda agli antagonisti del RAS come farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa associata a nefropatia, specie se con proteinuria.

3.1.1. ACE-inibitori

La prima classe di farmaci antagonisti del RAS resasi disponibile per l'uso clinico è stata quella degli ACE-inibitori (ACE-I) e il primo studio a dimostrare in maniera convincente che questi farmaci hanno un importante effetto nefroprotettivo è stato l'AIPRI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency), condotto su 583 pazienti ipertesi con insufficienza renale cronica lieve-moderata assegnati a trattamento con benazepril o con terapia antiipertensiva standard [46]. Nell'AIPRI i pazienti trattati con benazepril ebbero una riduzione globale del 53% del rischio di progressione dell'insufficienza renale cronica, in misura più evidente per quelli con una disfunzione renale iniziale più lieve rispetto a quelli più gravi (71 vs 46%) e il beneficio persisteva in maniera significativa anche dopo la correzione per il calo della pressione diastolica che era stato di circa 5 mmHg maggiore nel gruppo dei trattati con l'ACE-I. Un aspetto importante di questo studio, che rappresenta una costante nel trattamento con antagonisti del RAS, è che per 6-12 mesi il GFR dei pazienti trattati con benazepril ebbe un declino più rapido rispetto a quello del gruppo placebo. Questo

andamento del filtrato, che spesso spinge il clinico a sospendere la terapia, deve intendersi invece come il segnale dell'effetto del blocco del RAS sulla pressione intraglomerulare a cui fa seguito, nel tempo, un declino meno rapido che con gli altri farmaci antiipertensivi. A riprova dei risultati dell'AIPRI depongono quelli dello studio AASK in cui è stato paragonato l'effetto nefroprotettivo di una terapia basata su ramipril rispetto a un calcio-antagonista, l'amlodipina, e a un beta-bloccante, il metoprololo [26]. Anche in questo studio nei primi sei mesi di trattamento il GFR declinava nei pazienti in terapia con ramipril e aumentava in quelli trattati con amlodipina ma al termine dei quattro anni di follow-up nel gruppo del ramipril si osservava una riduzione del 22% dell'outcome clinico composto, rappresentato dalla riduzione del 50% del GFR, insufficienza renale terminale o morte, rispetto al gruppo dell'amlodipina. Lo studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) ha paragonato, con un disegno simile a quello dell'AASK, una terapia basata su un diuretico tiazidico, il clortalidone, con quella basata su amlodipina o su ramipril in pazienti ipertesi stratificati secondo un GFR normale (≥ 90 ml/min), lievemente ridotto (60-89 ml/min) e più marcatamente ridotto (≤ 60 ml/min). Nell'ALLHAT l'incidenza dell'insufficienza renale terminale è stata simile nei tre gruppi di pazienti nel loro insieme e in ciascuno dei sottogruppi stratificati per il livello di GFR [47]. Questi risultati, apparentemente in contrasto con quelli dell'AIPRI e dell'AASK, devono essere interpretati con cautela perché a dispetto dell'ampio numero di soggetti esaminati (più di 30 000), l'ALLHAT presenta numerosi punti di debolezza; tra questi i più rilevanti sono l'esclusione di pazienti con valori basali di creatinina maggiori di 2 mg/dl, la mancata quantificazione della proteinuria, il piccolo numero di insufficienze renali terminali osservato (1.5% circa) e, non ultimo, il fatto che nel gruppo dei

pazienti assegnati alla terapia con clortalidone la riduzione pressoria era stata di poco (2 mmHg) ma significativamente maggiore che nel gruppo trattato con ramipril. Studi successivi hanno consolidato l'idea che gli ACE-I esercitano una superiore azione nefroprotettiva. Tra questi il REIN, condotto in pazienti non diabetici nefropatici con proteinuria nefrosica, ha dimostrato che il trattamento con ramipril riduce del 55% la proteinuria con significative riduzioni del declino del GFR e del raggiungimento dell'insufficienza renale terminale [48]. Lo stesso gruppo di ricercatori ha confermato questi risultati in pazienti con proteinuria non nefrosica; in questo secondo studio il beneficio dell'ACE-inibizione era prevalentemente evidente nei pazienti con GFR basale inferiore ai 45 ml/min e con una proteinuria ≥ 1.5 g/24 ore [49]. Altri studi suggeriscono che alla superiore azione sulla funzione renale gli ACE-I aggiungono un effetto cardio-vasculo-protettivo. Ad esempio nello studio MICROHOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention and Evaluation) [44] il potenziamento della terapia con 5 mg di ramipril in pazienti ipertesi e diabetici ad alto rischio cardiovascolare si associava a una riduzione del 25% dell'end-point primario (infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare) rispetto al trattamento con amlodipina e la riduzione del rischio cardiovascolare era più marcata per i pazienti con i valori più elevati del rapporto albumina/creatinina urinarie. Peraltro, nei pazienti diabetici la protezione esercitata dagli ACE-I non è sempre stata confermata dato che nello studio UKPDS 39 il trattamento basato su captopril o su atenololo non ha dato risultati significativamente differenti nella prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari [50].

3.1.2. Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina

L'ipotesi che il blocco della formazione dell'All ottenibile con gli ACE-I sia incompleto

per effetto di enzimi che, come le chimesi, in alternativa all'ACE sono in grado di generare All ha portato ad utilizzare in misura crescente gli antagonisti dei recettori dell'All (ARA) o sartani in luogo degli ACE-I, specie nell'ipertensione associata al diabete con o senza proteinuria clinica. In questo tipo di popolazione numerosi studi hanno dimostrato la superiorità degli ARA su altri farmaci antiipertensivi nel rallentare la transizione della nefropatia diabetica dalla normoalbuminuria alla microalbuminuria [51] e dalla microalbuminuria alla proteinuria [52] e nel ridurre il rischio di raggiungere gli end-point renali e cardiovascolari in pazienti con forme di nefropatia più avanzate [53, 54]. Nello studio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) circa 1700 pazienti con diabete di tipo 2 con creatinina media di 1.7 mg/dl e proteinuria media di 2900 mg/die sono stati randomizzati a trattamenti basati su irbesartan, amlodipina e terapia convenzionale. Nel corso di un follow-up medio di 2.6 anni nel gruppo dei pazienti in terapia con irbesartan si osservava una riduzione del 20% verso la terapia convenzionale e del 23% verso l'amlodipina nell'outcome primario rappresentato dal raddoppio della creatininemia e dall'insufficienza renale terminale a parità di riduzione della pressione arteriosa. Inoltre nel gruppo trattato con irbesartan si osservava anche una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Nello studio RENAL (Reduction of End-points in Noninsulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan), condotto su una popolazione simile all'IDNT confrontando un trattamento basato su losartan contro terapia anti-ipertensiva convenzionale non comprendente ACE-I, si osservava una riduzione del 25 e del 28% rispettivamente del raddoppio della creatinina e di insufficienza renale terminale a favore della terapia con il sartano. La riduzione della pressione arteriosa era stata simile ma nel gruppo dei trattati con losartan vi era stata una riduzione media

della proteinuria del 35% che non si osservava nel gruppo in terapia convenzionale. Soprattutto, nello studio RENAAL è stata osservata una correlazione diretta, statisticamente significativa, tra le modificazioni della proteinuria e il rischio di sviluppare sia gli end-point renali che quelli cardiovascolari, rappresentati da infarto miocardico e scompenso cardiaco [55].

Finora solo lo studio DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril) ha confrontato gli effetti nefroprotettivi di un ACE-I con un ARA in una popolazione di ipertesi diabetici con funzione renale normale e microalbuminurici [56]. Nel corso dei 5 anni di follow-up il declino del GFR era stato simile nei pazienti trattati con enalapril 20 mg/die (-14.9 ml/min) e in quelli trattati con telmisartan 80 mg/die (-17.9 ml/min) e anche gli end-point secondari (escrezione di albumina, pressione arteriosa, eventi renali e cardiovascolari e morte) erano simili con i due tipi di trattamento. I risultati di questo studio hanno sancito una sostanziale parità di efficacia in termini nefroprotettivi di ACE-I e ARA che ha trovato conferma in una meta-analisi di 77 studi di confronto tra ACE-I e ARA e altri farmaci anti-ipertensivi [57]. Grazie all'uso di questi farmaci il rischio di progressione dell'insufficienza renale cronica, inteso come raddoppio della creatininemia, può essere ridotto mediamente del 29% e quello di raggiungimento dell'insufficienza renale terminale del 13%. Negli studi contro placebo ACE-I e ARA manifestano un beneficio sulla funzione renale ancora maggiore ma questa quota addizionale deve essere attribuita alla più efficace riduzione della pressione arteriosa. Nella pratica clinica ACE-I e sartani possono essere considerati intercambiabili con una leggera preferenza per gli ACE-I nelle nefropatie non diabetiche macroproteinuriche e nelle nefropatie diabetiche di tipo 1 [58] e per i sartani nelle nefropatie micro a macroalbuminuriche del diabete di tipo 2. Per entrambe le classi farmacologiche è raccomandato

l'uso di dosaggi medio-elevati per sfruttare al meglio gli aspetti del blocco dell'All anche a livello tissutale. Un basso valore di GFR pre-trattamento non costituisce una controindicazione all'uso di ACE-I e ARA a meno che gli incrementi della creatininemia dopo le prime settimane di trattamento non siano più del 50% del valore basale [59]. In questi casi sarà opportuno escludere la possibilità di una stenosi della/e arterie renali in presenza della quale l'All svolge un ruolo critico nel mantenimento del GFR [60]. Sul piano degli effetti collaterali gli ACE-I possono causare per l'accumulo di bradichinina tosse stizzosa che può insorgere dopo un tempo variabile dall'inizio della terapia. Questo disturbo è più comune nelle donne e nei soggetti di etnia afro-americana o cinese [61]. Gli ACE-I possono causare anche l'edema angioneurotico, un evento raro (< 1%) e dose-indipendente ma potenzialmente minaccioso per la vita. Questo effetto collaterale, sebbene meno frequente, è stato riportato anche per i sartani. L'iperkaliemia è anch'essa una manifestazione direttamente correlata agli effetti inibitori esercitati da queste classi di farmaci sulla secrezione dell'aldosterone e in concomitanza con l'uso di potenti diuretici dell'ansa può essere associata a iponatremia. Entrambi questi squilibri elettrolitici sono peraltro relativamente rari in monoterapia e/o nei pazienti con insufficienza renale cronica lieve/moderata. L'iperpotassiemia fino a valori di 5.5 mEq/l non richiede provvedimenti farmacologici ma rende consigliabile, almeno temporaneamente, la riduzione del dosaggio di ACE-I e ARA. Infine, sia ACE-I che ARA sono controindicati in gravidanza in quanto dotati di effetti fetotoxici, specie se assunti nella seconda metà della gestazione [62].

3.1.3. Gli inibitori diretti della renina

Il primo inibitore diretto della renina reso disponibile per l'utilizzo nella pratica clinica è stato l'aliskiren, somministrabile per os in monodose giornaliera [63]. L'aliskiren,

oltre a possedere un potente effetto anti-ipertensivo, sia in monoterapia che in associazione a tiazidici e calcio antagonisti [64], sta ricevendo particolare attenzione in virtù dei suoi specifici effetti sul danno d'organo. Nel paziente diabetico tipo 2 e proteinurico, ad esempio, l'aggiunta di aliskiren alla terapia con losartan ha consentito una maggiore riduzione della proteinuria rispetto alla monoterapia con il solo sartano [65]. Aliskiren rappresenta quindi un'opzione terapeutica interessante, soprattutto nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare quali sono gli ipertesi nefropatici, e il suo utilizzo è favorito anche dall'ottimo profilo di tollerabilità. Il più comune effetto collaterale, la diarrea, si manifesta infatti solo per dosaggi superiori al range terapeutico raccomandato.

3.2. Diuretici

Il diuretico riveste un ruolo fondamentale nell'ottenimento del controllo pressorio, soprattutto nel nefropatico, dato il carattere fortemente sodio e volume dipendente dell'ipertensione arteriosa in questa categoria di pazienti. Tuttavia, i diuretici, sia dell'ansa che tiazidici, sono raramente utilizzati in monoterapia per via degli effetti metabolici collaterali che determinano (iperuricemia, iperglicemia ed ipopotassiemia). L'iperglicemia da diuretico è stata oggetto di particolare attenzione negli ultimi anni, sia per la sua elevata incidenza sia per le evidenze epidemiologiche che hanno dimostrato come il rischio cardiovascolare associato al diabete iatrogeno è simile a quello del diabete spontaneo [66]. Anche l'ipopotassiemia indotta dal diuretico può costituire motivo di preoccupazione per il suo potere aritmogenico anche nelle forme lievi; a causarla è l'aumento dell'aldosterone stimolato dall'incremento reattivo del RAS in risposta alla deplezione di volume. Poiché un eccesso di Ang II e di aldosterone costituisce un meccanismo di accelerazione della progressione del danno renale [45], l'uso del diuretico nel nefropatico sem-

bra ragionevolmente confinato alla terapia di combinazione con gli antagonisti del RAS di cui esaltano le proprietà anti-ipertensive e anti-proteinuriche [67].

A riportare relativamente in auge la terapia diuretica nell'iperteso nefropatico sono stati gli studi ALLHAT e INSIGHT (International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) [47, 68]. Dei risultati dell'ALLHAT e dei loro limiti si è detto più sopra; basti qui ricordare che i temuti effetti metabolici dei diuretici hanno tutti avuto un'incidenza significativamente maggiore nel gruppo dei pazienti assegnati al trattamento con clortalidone. Queste alterazioni sono state giudicate dagli autori di scarso significato clinico in quanto non associate a una maggiore mortalità cardiovascolare, interpretazione questa invero semplicistica considerando che il diabete impiega notoriamente ben più dei pochi anni di follow-up dell'ALLHAT per dispiegare i suoi deleteri effetti sull'apparato cardiovascolare. Quanto allo studio INSIGHT, condotto in pazienti ipertesi con uno o più fattori di rischio cardiovascolare, ha dimostrato che il trattamento basato su una combinazione di idroclorotiazide e amiloride ha ottenuto un controllo pressorio simile a quello di un calcio-antagonista a lento rilascio, la nifedipina, suggerendo che ai fini della nefroprotezione anche i calcio-antagonisti sono preferibili ai diuretici per i minori effetti collaterali.

Un commento a parte meritano i diuretici risparmiatori di potassio, che devono sempre essere utilizzati con cautela nel paziente nefropatico specie per valori di GFR < 30 ml/min. Tuttavia mentre non vi sono chiare evidenze di un particolare effetto nefroprotettivo di triamterene e amiloride, alcuni studi recenti hanno messo in luce che antialdosteronici come lo spironolattone possono esercitare un significativo effetto anti-proteinurico anche quando sono somministrati in associazione ad ACE-I o ARA [69]. Ovviamente questo effetto salutare dovuto al venir

meno dell'azione vasocostrittrice esercitata dall'aldosterone sull'arteriola efferente, in misura non inferiore a quella dell'All, va bilanciato con l'aumentato rischio di iperpotassiemia, soprattutto se in presenza di doppio blocco del RAS.

3.3. Calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti, in particolare i diidropiridinici, non hanno mai goduto di buona fama in ambito nefrologico in quanto, causando una dilatazione preferenziale dell'arteriola pre-glomerulare afferente, favoriscono la trasmissione della pressione arteriosa sistemica al capillare glomerulare e l'iperfiltrazione con proteinuria. Questa visione negativa degli effetti renali dei calcio-antagonisti è riduttiva, in quanto vari studi hanno dimostrato che oltre al beneficio legato all'abbassamento della pressione questi farmaci possono esercitare importanti effetti nefroprotettivi attraverso meccanismi non emodinamici quali l'azione antiossidante, l'antagonismo delle citochine e dei fattori di crescita e la modulazione del metabolismo mesangiale [70]. Numerosi studi supportano la nozione che nel bilancio tra gli effetti positivi e quelli negativi esercitati dai calcio-antagonisti sul rene i primi prevalgono. Ad esempio nello studio Syst-Eur [71] la riduzione della pressione indotta da nitrendipina ha causato una significativa riduzione della proteinuria e degli eventi renali rispetto a quelli osservati nei pazienti trattati con placebo. Inoltre, in uno dei primi studi sulla progressione dell'insufficienza renale cronica Zucchelli et al [72] osservarono che in 121 ipertesi nefropatici seguiti per tre anni il calo della funzione renale era attenuato in egual misura nei pazienti trattati con captopril o con nifedipina (-0.22 e -0.24 ml/min/mese rispettivamente) rispetto alla terapia anti-ipertensiva convenzionale nell'anno precedente la randomizzazione (-0.46 ml/min/mese). Indiscutibilmente, a parità di riduzione della pressione arteriosa, l'effetto antiproteinurico dei calcio-antagonisti diidropiridinici, e in mi-

nor misura di quelli non diidropiridinici come verapamil e diltiazem [73, 74], è inferiore a quello degli antagonisti del RAS come ben evidenziato dai risultati dell'AASK o, ancor più, dell'IDNT. Tuttavia è interessante sottolineare che in quest'ultimo studio più dell'80% dei pazienti trattati con irbesartan o con terapia convenzionale assumeva anche calcio-antagonisti al fine di ottenere un ottimale controllo della pressione arteriosa. Questo dimostra che, a fronte del potente effetto anti-ipertensivo, né l'azione nefroprotettiva né quella antiproteinurica del sartano erano ostacolate dalla concomitante presenza del calcio-antagonista. Da ultimo va detto che i calcio-antagonisti hanno effetti metabolici neutri che li rendono preferibili, in monoterapia, a diuretici e beta-bloccanti laddove non sia possibile far ricorso agli antagonisti del RAS, come ad esempio in corso di gravidanza.

3.4. Bloccanti beta-adrenergici

Nei mega-trial di confronto, come l'AASK e l'ALLHAT, i beta-bloccanti non hanno dimostrato particolari benefici nefroprotettivi, per cui questa classe farmacologica rappresenta un'opzione di terza o quarta linea in assenza di specifiche comorbidità come lo scompenso cardiaco o la cardiopatia ischemica. Dal punto di vista fisiopatologico questo è sorprendente se si considera che l'insufficienza renale cronica si associa a un'attivazione del sistema nervoso simpatico [75] che, a sua volta, è un importante fattore nell'accelerare la progressione della malattia renale. Inoltre, l'iperattività simpatica può favorire la secrezione reninica attraverso la stimolazione dei beta-adrenocettori dell'apparato juxtaglomerulare e quindi i beta-bloccanti sono in qualche misura anche degli antagonisti del RAS. Ciò nonostante, i beta-bloccanti sono scarsamente utilizzati negli ipertesi con malattia renale o solo nelle forme più avanzate di nefropatia, quando il rischio cardiovascolare è particolarmente elevato [76]. Questo

è in larga parte dovuto alla scarsa tollerabilità di questi farmaci e ai loro effetti negativi sul metabolismo glico-lipidico, simili a quelli esercitati dai diuretici. In aggiunta, nei diabetici i beta-bloccanti possono da un lato mascherare i sintomi dell'ipoglicemia e dall'altro ridurre la secrezione insulinica. Anche alcuni aspetti farmacologici possono contribuire a rendere l'effetto dei beta-bloccanti più erratico. Ad esempio, quelli idrosolubili come l'atenololo sono dializzabili e quindi nei pazienti in dialisi richiedono dosi supplementari per evitare il rischio di aritmie nella fase post-dialitica, mentre in presenza di IRC moderata/severa possono accumularsi favorendo lo sviluppo di spiccata bradicardia e di blocchi atrio-ventricolari avanzati. Infine, i composti non cardio-selettivi, come il propranololo, attraverso il blocco dei beta-2-adrenocettori vascolari possono peggiorare la perfusione nei pazienti con arteriopatia periferica grave. Tuttavia i beta-bloccanti di terza generazione come il nebivololo, il carvedilolo e il bisoprololo oltre ad essere più tollerabili possono avere diversi e più favorevoli effetti sull'emodinamica renale essendo dotati anche di un'azione alfa bloccante ed antiossidante [77]. Dati recenti hanno dimostrato che il carvedilolo in pazienti ipertesi non diabetici ha ridotto la microalbuminuria nel 58% dei casi e che, a parità di calo della pressione, ha ridotto l'escrezione di albumina in misura significativamente maggiore dell'atenololo [78, 79]. Analoghi incoraggianti risultati sono stati ottenuti con il nebivololo, un altro beta-bloccante di terza generazione [80].

4. TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

Come già accennato, al fine di conseguire un adeguato controllo pressorio è spesso necessario, specialmente nel nefropatico diabetico, ricorrere a combinazioni farmacologiche multiple. Se dunque la prima scelta verte in maniera pressoché costante sugli antagonisti

del RAS, come seconda scelta l'associazione con un diuretico costituisce una valida opzione. Tale combinazione è dotata infatti di effetto sinergico sul versante anti-ipertensivo ed è efficace nel limitare gli effetti collaterali di ciascuno dei componenti della terapia. Il diuretico determina deplezione di sodio e volume, attivando il RAS, che a sua volta viene bloccato dall'ACE-inibitore o dal sartano. D'altra parte, il diuretico bilancia l'eventuale iperkaliemia indotta dal bloccante del RAS mentre l'ACE-inibitore / sartano contrasta gli effetti metabolici sfavorevoli del trattamento diuretico. In alternativa al diuretico, agli antagonisti del RAS può essere associato un calcio-antagonista, metabolicamente neutro ed efficace nella sua azione anti-ipertensiva; in questo caso, gli effetti sfavorevoli già descritti per i diidropiridinici sull'emodinamica glomerulare vengono controbilanciati dal venir meno dell'azione dell'All. Nel recente studio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [81] più di 11 000 pazienti ipertesi con rischio cardiovascolare relativamente elevato sono stati randomizzati a ricevere, in alternativa, la combinazione di un ACE-I, il benazepril, con un calcio-antagonista, l'amlodipina o con idroclorotiazide. Nel corso di tre anni di follow-up entrambe le combinazioni si sono rivelate efficaci nel ridurre la pressione arteriosa con la sola marginale differenza di 1 mmHg di sistolica e diastolica a favore della combinazione con il diuretico. Tuttavia nel gruppo trattato con benazepril e idroclorotiazide l'incidenza degli eventi cardiovascolari era stata del 20% superiore a quella osservata nei pazienti in trattamento con benazepril e amlodipina suggerendo che quest'ultima è la combinazione che offre la protezione cardiovascolare ottimale. Le conclusioni dello studio ACCOMPLISH non si applicano necessariamente anche agli ipertesi nefropatici con o senza proteinuria ma nello studio RENAAL il beneficio del losartan nel rallentare la progressione

verso l'insufficienza renale terminale è stato ottenuto in combinazione con una terapia anti-ipertensiva che frequentemente includeva i calcio-antagonisti. Se l'associazione di due classi farmacologiche non si rivela sufficiente ad ottenere il controllo pressorio ottimale, la triplice combinazione di un antagonista del RAS (possibilmente un sartano per la più bassa incidenza di effetti collaterali) con un calcio-antagonista e un diuretico tiazidico appare, al momento, la più razionale ed efficace [82]. In prospettiva, se i promettenti effetti nefroprotettivi osservati con aliskiren [65] saranno confermati, gli inibitori diretti della renina potranno costituire un'alternativa ad ACE-I o ARA nella triplice combinazione. Eventuali ulteriori associazioni saranno poi da valutare anche in base alle comorbidità del paziente; ad esempio, se i beta-bloccanti rappresentano farmaci di quarta linea nel trattamento dell'iperteso nefropatico, in presenza di una cardiopatia ischemica o dilatativa assumono un ruolo di primaria importanza. Una parola di cautela va spesa per la combinazione di beta-bloccanti e diuretici in quanto, pur essendo di riconosciuta efficacia anti-ipertensiva, si è anche rivelata quella che più facilmente induce nuovi casi di diabete in pazienti predisposti [83]. Infine, sebbene gli alfa litici siano l'unica classe che si è dimostrata inferiore alle altre classi di anti-ipertensivi in termini di outcome nello studio ALLHAT, nell'iperteso nefropatico non diabetico affetto da ipertrofia prostatica possono costituire un valido ausilio.

4.1. Il doppio blocco del RAS nell'iperteso nefropatico

Il razionale per associare ACE-I e ARA nel trattamento dell'iperteso sta nel fatto che nessuna di queste due classi di farmaci inibisce completamente l'attività del RAS. Infatti è noto che in corso di trattamento prolungato con ACE-I i livelli di All tendono a ritornare ai valori basali per lo sviluppo di vie metaboliche alternative che bypassano il blocco dell'ACE

[84]. Questo avviene soprattutto per effetto delle chimasi la cui sintesi è stimolata dall'inibizione dell'ACE e che sono iper-esprese nel rene del paziente nefropatico [85]. In aggiunta, la "sfuggita" dell'ACE-inibizione può essere causata dall'incremento reattivo della secrezione reninica indotta dall'interruzione del feed-back negativo esercitato dall'All sulla renina stessa. Questo meccanismo può essere responsabile anche della sfuggita al blocco dei sartani perché l'eccesso di All circolante può competere con l'occupazione recettoriale da parte del farmaco. Un esempio rilevante del superamento del blocco dell'All è dato dal fatto che né gli ACE-I né gli ARA sono in grado di ridurre significativamente la secrezione dell'aldosterone i cui effetti negativi sulla progressione della nefropatia, specie diabetica, sono documentati [86]. Inoltre il RAS tissutale è compartimentalizzato da quello sistemico il che implica che le dosi di ACE-I o di ARA necessarie per inibire il RAS renale possono essere maggiori di quelle necessarie per ottenere il massimo effetto sulla pressione arteriosa [87]. Per tutte queste ragioni si è guardato alla combinazione di ACE-I e ARA come a un approccio terapeutico vantaggioso a dispetto del fatto che la sinergia tra queste due classi di farmaci dal punto di vista della riduzione pressoria è abbastanza modesta [88]. In effetti le evidenze disponibili dimostrano che la combinazione ACE-I/ARA ha nei pazienti ipertesi nefropatici un effetto benefico sulla funzione renale superiore a quello delle singole classi assunte in monoterapia e indipendentemente dall'eziologia della patologia renale [89]. Una meta-analisi recente di 49 studi comprendenti 6181 pazienti affetti da varie forme di nefropatia ha confermato la superiorità dell'efficacia antiproteinurica degli ARB e degli ACE-I rispetto sia al placebo che ai calcio-antagonisti (-38%, a parità di riduzione pressoria), la sostanziale equivalenza tra ACE-I e ARA e la maggiore riduzione della proteinuria conseguita con il doppio blocco rispetto sia agli

ACE-I che agli ARB in monoterapia [90]. Tuttavia i risultati dei grandi trial disegnati per verificare gli effetti del doppio blocco sugli end-point renali non hanno confermato le attese. Nello studio COOPERATE (Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease) [91], condotto su una popolazione di oltre 260 pazienti con nefropatia non diabetica e proteinuria di quasi 3 g/die randomizzati a losartan o trandolapril in dosi massimali o alla loro combinazione, dopo 3 anni di follow-up la proteinuria si era ridotta del 76% nel gruppo trattato con l'associazione contro il 44% del gruppo trattato con trandolapril ed il 42% dei pazienti trattati con losartan; l'associazione aveva anche ridotto significativamente il rischio degli end-point renali. Purtroppo i risultati di questo studio sono stati oggetto di numerose e pesanti critiche metodologiche che hanno sancito la loro non validità [92, 93]. Più recentemente l'ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with ramipril Global End-point Trial), condotto su pazienti ad alto rischio cardiovascolare ma con una piccola percentuale (4%) di nefropatici modestamente proteinurici, ha confrontato gli effetti di dosi piene di un ACE-I, il ramipril, con quelli di un sartano, il telmisartan e con la loro combinazione [94]. Sebbene la combinazione avesse sortito un effetto anti-ipertensivo e antiproteinurico leggermente maggiore di quello delle monoterapie, con l'associazione di ramipril e telmisartan non si osservava alcun beneficio in termini di end-point renali, che anzi risultavano più frequenti soprattutto per le precoci entrate in dialisi. Tuttavia i risultati negativi dello studio ONTARGET dovrebbero essere interpretati con cautela dato che le caratteristiche della popolazione in esame erano ben diverse da quelle coorti di pazienti con nefropatia più grave e soprattutto proteinurici che rappresentano i candidati ideali a giovare del doppio blocco del RAS. A riprova di questo

nell'ONTARGET le modificazioni della proteinuria sono state molto modeste e gli eventi renali molto rari (nell'ordine del 2% in tutti i gruppi in esame).

In sintesi sulla base dei dati disponibili si può concludere che il doppio blocco del RAS con ACE-I e ARA rappresenta una strategia efficace nella riduzione della proteinuria in svariate tipologie di nefropatia, che questo effetto non sembra riconducibile alle sole differenze di pressione, essendo queste piuttosto modeste, ma che il beneficio della combinazione in termini di rallentamento della progressione della malattia renale rimane ancora da dimostrare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bright R: *Report of medical cases, selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy*. London, Longman, 1827.
- 2) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al: *Blood pressure and end-stage renal disease in men*. N Engl J Med 1996; 334: 13-8.
- 3) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S: *Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women*. Hypertension 2003; 41: 1341-5.
- 4) US Renal Data System: *USRDS 2000 Annual Report*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2000.
- 5) Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J: *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet 2005; 365: 217-23.
- 6) National Kidney Foundation: *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1): S1-266.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors-United States, 1999-2004*. Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56: 161-5.
- 8) Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al: *Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment hypertension on renal function: results from the Hypertension Detection and Follow-up Program*. Hypertension 1989; 13 (Suppl 1): 180-93.
- 9) Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al: *Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study*. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 218-25.
- 10) Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, et al: *Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular*

- filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007; 25: 1473-9.
- 11) Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al: Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-21.
 - 12) Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P: High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161: 886-91.
 - 13) Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, et al: Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168: 617-24.
 - 14) Cuspidi C: Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 702-6.
 - 15) Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, et al: Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek-6-year-follow-up study. *J Hypertens* 2009; 27: 744-52.
 - 16) Chiarelli F, Verrotti A, Mohn A, Morgese G: The importance of microalbuminuria as an indicator of incipient diabetic nephropathy: therapeutic implications. *Ann Med* 1997; 29: 439-45.
 - 17) Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* May 18, 2010; on-line.
 - 18) Bohm M, Thoenes M, Danchin N, Bramlage P, La Puerta P, Volpe M: Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007; 25: 2317-24.
 - 19) Viazzi F, Leoncini G, Conti N, et al: Combined effect of albuminuria and estimated glomerular filtration rate on cardiovascular events and all-cause mortality in uncomplicated hypertensive patients. *J Hypertens* 2010; 28: 848-55.
 - 20) Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS: New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects. Association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46: 33-7.
 - 21) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, G 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: 1105-87.
 - 22) Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
 - 23) Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al: Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of End-points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1540-6.
 - 24) Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al: Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426-39.
 - 25) Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al: Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-46.
 - 26) Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
 - 27) Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al: Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918-29.
 - 28) UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
 - 29) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
 - 30) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
 - 31) Lonati C, Morganti A, Comarella L, Mancia G, Zanchetti A, on behalf of the IPERDIA Study Group: Prevalence of type 2 diabetes among hypertensive patients under the care of 30 Italian clinics of hypertension. Results of the IPERDIA Study. *J Hypertens* 2008; 26: 1801-8.
 - 32) De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V, et al: Achievement of target blood pressure levels in chronic kidney disease: a salty question? *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 782-95.
 - 33) Mancia G, Grassi G: Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-4.
 - 34) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney, high blood pressure, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-65.
 - 35) Agarwal R, Sinha AD: Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients. Systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009; 53: 860-6.
 - 36) Tentori F, Hunt WC, Rohrscheib M, et al: Which

- targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2377-84.
- 37) Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al: *Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* *Lancet* 2009; 373: 1009-15.
 - 38) Bos WJW, van Manen JG, Noordzij M, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW: *Is the inverse relation between blood pressure and mortality normalized in "low-risk" dialysis patients?* *J Hypertens* 2010; 28: 439-45.
 - 39) Alborzi P, Patel N, Agarwal R: *Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings.* *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1228-34.
 - 40) Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA: *Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy.* *Lancet* 1983; 1: 1175-9.
 - 41) Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al: *Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination.* *Ann Int Med* 2002; 137: 563-70.
 - 42) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al: *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or a mlodipine: the VALUE randomized trial.* *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
 - 43) Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F: *Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria.* *Kidney Int* 2005; 68: 1190-8.
 - 44) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy.* *Lancet* 2000; 355: 253-9.
 - 45) Taal MW, Brenner BM: *Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists.* *Kidney Int* 2000; 57: 1803-17.
 - 46) Maschio G, Alberti D, Janin G, et al: *Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency.* *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
 - 47) Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al: *Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).* *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-46.
 - 48) The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): *Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy.* *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
 - 49) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al: *Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria.* *Lancet* 1999; 354: 359-64.
 - 50) UK Prospective Diabetes Study Group: *Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39.* *BMJ* 1998; 317: 713-20.
 - 51) Haller H, Viberti GL, Mimran A, et al: *Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) Study.* *J Hypertens* 2006; 24: 403-8.
 - 52) Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.* *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
 - 53) Lewis EH, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.* *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
 - 54) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.* *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
 - 55) De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, et al: *Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL.* *Kidney Int* 2004; 65: 2309-20.
 - 56) Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al: *Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy.* *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
 - 57) Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al: *Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis.* *Lancet* 2005; 366: 2026-33.
 - 58) Lewis EJ, Hunsicker LG, Raymond PB, Rohde RD, for the Collaborative Study Group: *The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy.* *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
 - 59) Hackam DG, Spence JD, Garg AX, Textor SC: *Role of renin angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension.* *Hypertension* 2007; 50: 998-1003.
 - 60) Wenting GJ, Tan-Tjong HL, Derx FHM, De Bruijn JHB, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MADH: *Split renal function after captopril in unilateral renal artery stenosis.* *BMJ* 1984; 288: 886-90.
 - 61) Tseng DS, Kwong J, Rezvani F, Coates AO: *Angiotensin-converting enzyme-related cough among Chinese-Americans.* *Am J Med* 2010; 123: 183.e11-5.
 - 62) Lonati C, Morganti A: *Blocco del sistema renina angiotensina in gravidanza e rischio di malformazioni fetali.* *Ped Med Chir (Med Surg Ped)* 2009; 31: 137-9.
 - 63) Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR: *Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100): comparison with enalapril.* *Hypertension* 2002; 39: E1-3.
 - 64) Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL: *Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension.* *J Hypertens* 2007; 49: 1047-55.

- 65) Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, AVOID Study Investigators: *Aliiskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med 2008; 358: 2433-46.
- 66) Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al: *Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects*. Hypertension 2004; 43: 963-9.
- 67) Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D: *The blunting of antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide*. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1682-5.
- 68) Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al: *Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)*. Lancet 2000; 356: 366-72.
- 69) Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: *Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease*. Kidney Int 2006; 70: 2116-23.
- 70) Epstein M: *Calcium antagonists and renal protection*. Arch Int Med 1992; 152: 1573-84.
- 71) Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, et al: *Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension*. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. J Hypertens 2001; 19: 511-9.
- 72) Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, et al: *Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency*. Kidney Int 1992; 42: 452-8.
- 73) Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG: *Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy*. Kidney Int 1998; 54: 1283-9.
- 74) The PROCOPA Study Group: *Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial*. J Hypertens 2002; 20: 729-37.
- 75) Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ: *Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance and treatment*. Kidney Int 2004; 65: 1568-76.
- 76) Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al: *Carvedilol increases two-years survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial*. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1438-44.
- 77) Bakris GL, Hart P, Ritz E: *Beta blockers in the management of chronic kidney disease*. Kidney Int 2006; 70: 1905-13.
- 78) Marchi F, Ciriello G: *Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol*. Adv Ther 1995; 12: 212-21.
- 79) Agarwal B, Wolf K, Berger A, Luft FC: *Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria*. J Hum Hypertens 1996; 10: 551-5.
- 80) McNeely W, Goa KL: *Nebivolol in the management of essential hypertension: a review*. Drugs 1999; 57: 633-51.
- 81) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al: *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients*. N Engl J Med 2008; 359: 2417-28.
- 82) Kaneshiro Y, Ichiara A, Sakoda M, et al: *Add-on benefits of amlodipine and thiazide in nondiabetic chronic kidney disease stage in patients treated with valsartan*. Kidney Blood Press Res 2009; 32: 51-8.
- 83) Mancia G, Grassi G, Zanchetti A: *New-onset diabetes and antihypertensive drugs*. J Hypertens 2006; 24: 3-10.
- 84) Lakkis J, Lu WX, Weir MR: *RAAS escape: a real clinical entity that may be important in the progression of cardiovascular and renal disease*. Curr Hypertens Rep 2003; 5: 408-17.
- 85) Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY: *Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease*. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1738-47.
- 86) Schjoedt K, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving H-H: *Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate*. Diabetologia 2004; 47: 1936-9.
- 87) Wolf G, Ritz E: *Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications*. Kidney Int 2005; 67: 799-812.
- 88) Azizi M, Linhart A, Alexander J, et al: *Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients*. J Hypertens 2000; 18: 1139-47.
- 89) Song JH, Cha SH, Hong SB, Kim DH: *Dual blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chronic kidney disease*. J Hypertens 2006; 24 (Suppl 1): S101-6.
- 90) Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE: *Meta analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease*. Ann Intern Med 2008; 148: 30-48.
- 91) Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: *Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial*. Lancet 2003; 361: 117-24.
- 92) Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF: *The COOPERATE trial: a letter of concern*. Lancet 2008; 371: 1575-6.
- 93) *Retraction-combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial*. Lancet 2009; 374: 1226.
- 94) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al: *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. N Engl J Med 2008; 358: 1547-9.