



Sincope: problemi attuali

La sincope (S) è definita come manifestazione clinica di una temporanea interruzione della perfusione globale cerebrale, che dà luogo a improvvisa e transitoria perdita di coscienza e di tono posturale, cui fa seguito una spontanea regressione (Maggi R, Corallo S, Brignole M. **Prospettive di trattamento delle sindromi sincopali. Recent Prog Med 2006; 97: 369**).

La S presenta molti problemi di diagnosi e di trattamento, manifestandosi con un ampio spettro di possibili cause, da condizioni benigne a gravi e mortali ed è a motivo di questa ampia variabilità di cause che di fronte a un paziente con S sono eseguite numerose indagini diagnostiche, che tuttavia non sempre chiariscono l'etiologia.

Nella valutazione di una S sono stati proposti vari schemi, con vari algoritmi, che, pur consentendo di accrescere la percentuale di identificazione dell'etiologia, non hanno ridotto il ricorso a prove spesso di scarso rendimento. In genere, gli studi su questi problemi hanno esaminato l'utilità di alcuni esami, come misura degli enzimi cardiaci, elettroencefalografia (EEG), tomografia computerizzata (TC) del cranio, ecografia carotidea, elettrocardiografia (ECG), ecocardiografia, risonanza magnetica nucleare, radiografia del torace, etc. Al momento attuale non è definitivamente stabilita l'efficacia di queste prove.

Uno studio clinico è stato recentemente condotto per determinare la frequenza delle prove eseguite per valutare pazienti anziani con S e per stabilire se queste prove sono state utili per la diagnosi, la prognosi e il trattamento (Mendu ML, McAvay G, Lampert R, et al. **Yield of diagnostic tests in evaluating syncopal episodes in older patients. Arch Intern Med 2009; 169: 1299**).

Gli autori si sono avvalsi di un diffuso sistema di punteggio (San Francisco Syncope Rule: SFSR) ba-

sato sulle caratteristiche cliniche dei pazienti con S (Quinn J, Mc Dermott D, Stiel I, et al. **Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcome. Ann Emerg Med 2006; 47: 448**).

Sono stati studiati 1920 pazienti di età superiore a 65 anni, per complessivi 2106 ricoveri ospedalieri per un episodio sincopale.

Gli autori hanno considerato che, per soddisfare i criteri SFSR, i pazienti debbono aver presentato, al momento del ricovero, un'anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia, un valore ematocrito <30%, anomalie dell'ECG, difficoltà respiratoria o pressione sistolica <90 mmHg.

Gli autori hanno osservato che gli esami cardiologici e neurologici sono quelli più frequentemente eseguiti nella valutazione di anziani con S, nonostante, sottolineano, il "minimo" effetto sulla diagnosi e sul trattamento. Nei pochi casi in cui gli esami neurologici si sono dimostrati utili, le condizioni neurologiche dei pazienti erano già sospettate in base all'anamnesi e all'esame obiettivo; altrettanto è stato rilevato nei confronti degli esami cardiologici. Per contro, le registrazioni delle variazioni posturali della pressione arteriosa hanno mostrato la maggiore utilità, ma sono state eseguite soltanto in circa un terzo dei casi. A questo proposito gli autori ricordano che gli episodi vasovagali e l'ipotensione ortostatica sono le etiologie più frequentemente riscontrate nei pazienti con S. In queste situazioni l'applicazione dei criteri SFSR ha, nell'esperienza degli autori, notevolmente accresciuto l'utilità delle prove diagnostiche, senza compromettere l'identificazione dei pazienti particolarmente gravi.

Per quanto riguarda EEG, TC e misura degli enzimi cardiaci, gli autori hanno rilevato che questi esami hanno dimostrato minore utilità, come del resto segnalato da altri autori. In definitiva gli autori ritengono che l'etiologia di un episodio sincopale possa essere stabilita, nella maggioranza dei casi, in base ai dati clinici e che la valutazione clinica

di una S debba basarsi sulla registrazione delle variazioni posturali della pressione arteriosa, sull'anamnesi, sull'esame obiettivo e sull'ECG.

Negli ultimi anni un crescente interesse è stato riservato agli episodi di sincope che si verificano in alcuni soggetti mentre guidano l'auto e che ovviamente implicano problemi di sicurezza. In un recente studio controllato sono stati esaminati, dal 1 gennaio 1996 al 31 dicembre 1998, 3877 pazienti con sincope allo scopo di: 1) identificare le caratteristiche cliniche dei soggetti che hanno avuto un episodio sincopale mentre erano alla guida di un'auto e le cause di questi episodi, 2) confrontare queste caratteristiche con quelle dei pazienti con sincope non verificatisi durante la guida e rintracciare gli eventuali fattori predittivi della sincope occorsa durante la guida, 3) studiare il decorso di questi episodi, con particolare riguardo alle ricorrenze e 4) trarre da queste osservazioni informazioni utili a migliorare la sicurezza sia dei pazienti sia del pubblico (Sorajja D, Nesbitt GC, Hodge DO, et al. **Syncope while driving. Clinical characteristics, causes and prognosis. Circulation 2009; 120: 928**).

Su 3877 pazienti, gli autori hanno osservato 381 episodi sincopali verificatisi alla guida dell'auto (9,8%); di questi, 72 (18,9%) hanno avuto una ricorrenza entro 3,85 anni in media; il rischio di ricorrenze a 6 mesi dal primo episodio è stato del 12,1%, a 12 mesi del 14,1%, ed è stato simile a quello dei soggetti con sincope non alla guida. Gli autori rilevano che il basso rischio di ricorrenze di sincope durante la guida entro 6 mesi dall'episodio iniziale sembrerebbe in contrasto con quanto segnalato in recenti linee guida che consigliano di non riprendere la guida se non dopo 6 mesi dal primo episodio.

Gli autori riferiscono che nei pazienti studiati la causa più frequente di sincope durante la guida è stata neurogena (vasovagale), seguita da cause cardiache (aritmie ventricolari e sopraventricolari); un'intolleranza ortostatica è stata causa di sincope soltanto nel 4,7% dei casi.



Nel 23% casi non è stato possibile identificare la causa della sincope; inoltre, gli episodi definiti dagli autori "sincope mimic", perché provocati da perdita della coscienza non dovuta a ipoperfusione cerebrale (convulsioni, traumi, disturbi metabolici, alcol o farmaci), sono stati più frequenti nei pazienti che non erano alla guida di un'auto, mentre per le altre cause non vi sono differenze tra i due gruppi. L'elevata prevalenza di sincope neurogena verificatasi alla guida, cioè in posizione seduta, induce ad approfondire lo studio di questi meccanismi. Si potrebbe pensare che la posizione seduta, in assenza di tensione muscolare, specialmente in condizioni di disidratazione o di deplezione vascolare e congestione venosa possa predisporre a sincope vasovagale. L'ambiente surriscaldato all'interno dell'auto può causare una vasodilatazione cutanea predisponendo alla sincope, con l'eventuale aggravante di una stimolazione emotiva; alcuni fattori sono favorevoli: sesso maschile, malattie cardiovascolari, *ictus* ed età più giovane; la presenza di quest'ultimo fattore, in contrasto con la frequenza negli anziani della sindrome non in corso di guida, può spiegarsi, secondo gli autori, con la più giovane età della popolazione generale dei guidatori.

Nel concludere, gli AA. ritengono che le caratteristiche cliniche degli episodi sincopali e le relative ricorrenze siano simili tra i due gruppi di pazienti, e che la sola occorrenza durante la guida non debba modificare la diagnosi e il trattamento di un episodio sincopale.

Nel commentare questi risultati, Curtis ed Epstein (**Curtis AB, Epstein AE. Syncope while driving. How safe is safe? Circulation 2009; 120: 921**) si domandano se una generale proibizione di guidare dopo un "serio" episodio sincopale sia corretta e rispondono che, almeno inizialmente, quando una diagnosi è posta e il trattamento non è ancora iniziato, è prudente la proibizione della guida. Tuttavia gli autori riconoscono che le attuali raccomandazioni di non guidare per

6 mesi dall'evento appaiono arbitrarie, sebbene sia stata dimostrata la più elevata possibilità percentuale di ricorrenze di una sincope nei primi 3 mesi dopo l'episodio e concludono che probabilmente l'attuale consiglio di non guidare per 6 mesi rappresenta il migliore compromesso in una società che dipende in così larga misura dal trasporto privato.

Una nuova classificazione della S nei pazienti ricoverati nei dipartimenti di emergenza ospedalieri è stata proposta sulla base dello studio di una casistica di 550 soggetti (**Reed MJ, Newby DE, Coull AJ et al. The ROSE (Risk stratification of syncope in the Emergency Department) study. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 713**).

Questa classificazione è basata su 7 variabili facilmente ottenibili all'ingresso del paziente in ospedale: 1) livello di peptide natriuretico cerebrale (BNP) ≥ 300 pg/mL, 2) bradicardia ≤ 50 (sia nel dipartimento di emergenza che prima del ricovero), 3) esame rettale mostrante sangue occulto nelle feci (qualora sia sospettata un'emorragia gastrointestinale), 4) anemia (emoglobina ≤ 9 g/L), 5) dolore toracico associato alla manifestazione sincopale, 6) elettrocardiogramma (ECG) che mostra un'onda Q non in 3^a derivazione e 7) saturazione di ossigeno $\leq 94\%$ in aria ambiente.

Secondo gli autori, il rilievo di qualcuna di queste variabili consente di sospettare e classificare una sincope. Nella loro esperienza questo metodo consente di evitare 149 (sic!) ricoveri non necessari a spese di "perdere" 4 pazienti con quadro clinico grave per ogni 1000 pazienti che si presentano con quadro sincopale, senza contare il notevole risparmio di costi. Gli autori, tuttavia, riconoscono che questi loro dati debbono essere confermati da ulteriori studi.

Nell'interpretare i risultati ottenuti gli autori rilevano che la S rappresenta un importante problema prevalentemente cardiologico, essendo stato confermato che le cause cardiache della S sono le più gra-

vi e sono associate a più gravi esiti. Senonché ricordano che, al momento attuale, non è chiaro se un paziente con S debba essere ricoverato in dipartimento di emergenza o in reparto cardiologico.

Gli autori rendono noto di aver fatto uso, nella classificazione della S, della misura del livello sierico di BNP, quale biomarcatore predittivo, in quanto recenti studi hanno confermato la sua utilità quale marcatore di rischio in diverse condizioni cardiovascolari (**Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. BMJ 2005; 330: 625**). Una limitazione dell'uso del BNP nella classificazione della S può essere costituita dalla possibilità di identificare pazienti di età più avanzata e che hanno presentato manifestazioni di patologie strutturali cardiache. Comunque ritengono che la misura del livello di BNP sia un marcatore più specifico della storia clinica e dell'esame obiettivo.

Nel commentare questo nuovo criterio classificativo, Benditt e Can ritengono che il metodo ROSE possa rendere più semplice la valutazione del rischio nei pazienti con S e che si presentano al dipartimento di emergenza (**Benditt DG, Can I. Initial evaluation of "syncope and collapse". The need for a risk stratification consensus. Am J Coll Cardiol 2010; 55: 722**). Sottolineano che in questo metodo sono valutati, come marcatori di rischio, il livello sierico di BNP, l'esame rettale per l'identificazione di sangue nelle feci, la saturazione di ossigeno e la concentrazione di emoglobina. Nonostante ciò, secondo gli autori, il metodo ROSE non tiene conto della consapevolezza del paziente di trovarsi a rischio e della possibilità di farvi fronte con il ricovero in ospedale. Questi elementi della valutazione del rischio sono utili, secondo gli autori, perché la S, sebbene sia spesso una condizione relativamente benigna dal punto di vista della prospettiva di *obitus*, è tuttavia un'importante causa di dan-



no dovuto alla perdita del tono posturale e questi elementi debbono far parte della valutazione del paziente nel dipartimento di emergenza. Gli autori ritengono che, dato il notevole numero di metodi recentemente proposti per la valutazione del rischio nei pazienti con S, sia ormai maturo il tempo per giungere a un "consenso" sul metodo da seguire, consenso derivato da ampi studi multicentrici su questo problema, al fine soprattutto di distinguere chiaramente i soggetti che richiedono immediato ricovero in ospedale da quelli con transitoria perdita di coscienza che possono essere efficacemente assistiti in centri sanitari extra-ospedalieri.

Benditt e Can concludono il loro commento proponendo i punti essenziali che dovrebbero costituire le linee guida della valutazione dei pazienti con sincope.

1) Un'accurata anamnesi, comprendente la testimonianza del paziente, e un esame obiettivo che comprenda il massaggio del seno carotideo negli anziani (>55 anni) eseguito a paziente supino e in posizione eretta, allo scopo di evidenziare sottostanti alterazioni cardiovascolari, precedente infarto o ischemia e/o insufficienza cardiaca.

2) Valutazione delle variazioni posturali della pressione.

3) ECG con 12 derivazioni, monitorandolo durante il periodo di assistenza nel Dipartimento di emergenza, al fine di identificare eventuali alterazioni del sistema di conduzione o dei canali ionici.

4) Ecocardiogramma, se anamnesi ed esame obiettivo indicano alterazioni cardiache strutturali di sospettata gravità o in caso di sospetta ipertensione polmonare.

5) "Possibilmente" aggiungere gli esami di laboratorio proposti nel metodo ROSE (*loc cit*).

Tempo trascorso davanti al televisore e rischio cardiovascolare

È noto che l'esercizio fisico è significativamente associato con ridotto rischio di prematura mortalità,

mentre la sedentarietà rappresenta un rischio di eventi cardiovascolari. Gli studi sui diversi comportamenti sedentari in differenti occasioni, come lavoro, divertimento, trasporto, etc, non hanno preso in esame la sedentarietà relativa al tempo trascorso davanti al televisore.

I rapporti tra prolungato tempo trascorso alla televisione e rischio di mortalità per malattie cardiovascolari, cancro e malattie non cardiovascolari e non tumorali sono stati recentemente esaminati in un gruppo di soggetti d'ambo i sessi, nell'ambito dell'Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (Aus Diab) (Dunstan DW, Barr ELM, Healy GN, et al. **Television viewing time and mortality. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study [Aus Diab]. Circulation 2010; 121: 384**).

Gli autori hanno studiato 8800 adulti di età ≥ 25 anni, divisi in tre gruppi, secondo la durata media del tempo trascorso alla televisione nel corso delle 24 ore (<2h/d : n = 4970; $\geq 2 - < 4$ h/d : n = 3158; ≥ 4 h/d : n = 672).

È stato osservato che un prolungato tempo trascorso alla televisione è associato ad aumentato rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. Ciascuna ora in più trascorsa guardando la televisione ha comportato un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause dell'11% e di mortalità cardiovascolare del 18%. Calcolando questi rischi in rapporto al rischio nei soggetti con minore tempo alla televisione (<2h), il rischio comportato da ≥ 4 h/d alla televisione è risultato aumentato del 46% per la mortalità per tutte le cause e dell'80% per la mortalità cardiovascolare; questi rischi sono risultati indipendenti da rischi tradizionali, quali fumo di tabacco, pressione arteriosa, colesterolemia, alimentazione, circonferenza alla vita ed esercizio fisico in corso di tempo libero. Gli autori sottolineano un'associazione non significativa tra lungo tempo alla televisione e mortalità neoplastica, analogamente a quanto segnalato in precedenti studi in soggetti adulti.

È stato inoltre osservato che il tempo trascorso alla televisione rappresenta uno dei molti comportamenti che richiedono di mantenere la posizione seduta per un tempo prolungato e si citano recenti contributi che hanno indicato che, a parte il tempo per il sonno, guardare la TV è il comportamento che occupa la maggior parte del tempo trascorso in casa. Indipendentemente dal tempo libero, dal livello di esercizio fisico e dalla presenza di obesità, l'aumento del rischio correlato a un periodo di oltre 4 ore al giorno trascorso alla televisione, osservato in tale indagine svoltasi in Australia, ha anche molte implicazioni in altre aree geografiche, tanto più che è noto che in Australia e nel Regno Unito il tempo medio trascorso alla televisione si colloca intorno alle 3 ore al giorno e raggiunge fino a 8 ore negli Stati Uniti. Gli autori citano alcuni dati relativi alla Scozia che indicano che gli individui di più basse condizioni socio-economiche trascorrono 1,8 ore al giorno in più rispetto ai soggetti in più elevate situazioni socio-economiche.

Per quanto concerne la riduzione dell'esercizio fisico correlata al tempo trascorso alla televisione e la sua influenza sul rischio di mortalità, gli autori ricordano che questa correlazione comporta effetti biologici, strutturali e sistemici sull'omeostasi glicidica e su altre vie metaboliche collegate al rischio cardiovascolare. A questo proposito, gli studi sulla sedentarietà hanno dimostrato significative associazioni con glicemia, lipidemia e adiposità, indipendenti dall'intensità dell'attività fisica. Un altro fattore che si ritiene importante nel rapporto tra tempo trascorso alla televisione e salute si riferisce al ridotto dispendio di energia. Sebbene gli autori dichiarino che nella loro casistica i soggetti con più prolungato tempo trascorso alla televisione hanno presentato un più ridotto apporto alimentare, tuttavia essi sono convinti che la televisione distolga dalla attività fisica, contribuendo a una riduzione del complessivo dispendio di energia.



Concludendo, viene confermato che il tempo trascorso alla televisione, con la conseguente riduzione dell'attività fisica, rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare e che la riduzione di questo tempo, come del resto di altri prolungati comportamenti sedentari, possa essere utile nella prevenzione di eventi cardiovascolari e in quella di morte prematura.

Un antagonista del recettore per l'endotelina nella terapia dell'ipertensione resistente

Le attuali linee guida sul trattamento dell'ipertensione consigliano, come bersaglio della terapia, il raggiungimento di valori pressori di <math><140/90\text{ mmHg}</math> (e di <math><130/80\text{ mmHg}</math> per i soggetti con diabete o nefropatie croniche), al fine di una migliore protezione da eventi cardiovascolari e renali (**The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC7 Report. JAMA 2003; 289: 2560**). È noto che una notevole percentuale di ipertesi non riesce a raggiungere questi obiettivi, nonostante l'uso di almeno tre farmaci antipertensivi, di cui uno diuretico; in questi casi si parla di ipertensione resistente.

Per questi pazienti sono state valutate varie proposte di trattamento farmacologico e non farmacologico.

Recentemente, nella terapia dell'ipertensione resistente è stato proposto l'uso di antagonisti del recettore per l'endotelina, in base all'osservazione di aumentata concentrazione sierica di endotelina-1 nei pazienti con ipertensione e/o diabete e di significativa riduzione delle pressioni sistolica e diastolica ottenibile con l'antagonista del recettore per l'endotelina bosentan.

Un altro antagonista del recettore per l'endotelina, darusentan, appartenente alla classe dell'acido propanoico, ha consentito, a dosi da 10 a 300 mg *pro die*, di ridurre i valori pressori più del placebo

(**Black HR, Bakris GL, Weber MA, et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. J Clin Hypertens 2007; 8: 840**). Senonché, nei primi studi su questo farmaco è stato messo in evidenza un potenziale rischio teratogeno, che ne ha consigliato l'uso soltanto in pazienti con ipertensione resistente.

Un recente studio clinico controllato con placebo è stato condotto su 379 pazienti con ipertensione resistente al fine di valutare l'efficacia e l'innocuità del darusentan a dosi di 50, 100 o 300 mg, una volta al giorno al mattino (**Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 374: 1423**). Sono stati inclusi nello studio soggetti con associati diabete, cardiopatie e nefropatie, al fine di avere un quadro completo di quanto si osserva nella pratica medica; sono stati peraltro esclusi pazienti con pressione sistolica $\geq 180\text{ mmHg}$ o diastolica $\geq 110\text{ mmHg}$, con associati diabete non controllato, anemia, danno epatico, insufficienza cardiaca e con coronaropatie, ictus e aritmie nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio; i pazienti sono stati assegnati con criterio random a ricevere darusentan 50 mg, 100 mg o 300 mg o placebo.

Si è osservato che il darusentan riduce in maniera significativa i valori pressori sistolici e diastolici in pazienti con ipertensione resistente, consentendo di raggiungere l'obiettivo di una pressione sistolica <math><140\text{ mmHg}</math> (o <math><130\text{ mmHg}</math> in presenza di diabete o nefropatia cronica). Nel corso di questo studio sono state rilevate modeste modificazioni della funzione renale, con lieve aumento della creatininemia e lieve riduzione del filtrato glomerulare stimato; gli autori ritengono che queste modificazioni che, sottolineano, sono simili a quelle che si os-

servano con i bloccanti del sistema renina-angiotensina, indichino probabilmente un effetto della riduzione della pressione arteriosa sulla emodinamica glomerulare. È stata inoltre notata una riduzione dell'escrezione urinaria di albumina nei pazienti che presentavano albuminuria all'inizio dello studio e che già ricevevano ACE-inibitori o bloccanti il recettore per l'angiotensina, indicando che l'effetto del darusentan potrebbe essere mediato da meccanismi diversi dal blocco del sistema renina-angiotensina; su questo punto si consigliano ulteriori studi.

Un'importante osservazione fatta nel corso di questo studio riguarda la ritenzione idrica presentata dai pazienti trattati con darusentan, analogamente a quanto si vede con i vasodilatatori; questo evento si è tradotto in comparsa di edemi ed emodiluizione, con riduzione dell'emoglobina e della proteinemia totale. Gli autori ritengono, in proposito, che nel trattamento con darusentan si debbano aumentare o aggiungere diuretici secondo i singoli casi e riferiscono che nella loro casistica questo criterio ha consentito di ridurre la ritenzione idrica. Riferiscono che durante lo studio si sono verificati 6 gravi eventi cardiovascolari; di questi, 3 sono stati coronarici, osservati in pazienti con storia clinica di precedente coronaropatia; inoltre nel corso della terapia con darusentan si sono avuti 5 episodi cardiovascolari correlati a ritenzione idrica in pazienti con insufficienza cardiaca. È da rilevare che non sono stati segnalati eventi correlati a effetti teratogeni. Gli autori concludono che, associato ad adeguata terapia diuretica, il darusentan possa rappresentare una nuova strategia terapeutica dell'ipertensione resistente.

Nel commentare questi risultati, Williams (**Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. Lancet 2009; 374: 1396**) si domanda se il darusentan rappresenti la soluzione del problema dell'ipertensione resistente.



L'A. risponde che, sebbene questo farmaco consenta una riduzione di circa 10 mmHg della pressione sistolica, anche indipendentemente da sesso, età e concomitanti terapie, tuttavia la frequenza della ritenzione idrica, che è apparsa in circa il 25% dei pazienti trattati e che è correlata all'effetto vasodilatatore, ne impedisce l'uso in soggetti con storia di insufficienza cardiaca, senza contare la necessità di una potenziata terapia diuretica, con le sue eventuali conseguenze. Pertanto il darusentan può non rappresentare il migliore trattamento dell'ipertensione resistente, ma può sollecitare ulteriori studi clinici controllati, specialmente nei riguardi della terapia diuretica e di altre terapie non farmacologiche, come la proposta denervazione simpatica renale mediante catetere (Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. **Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373: 1275**).

Il contributo di Weber et al (*loc cit*) ha suscitato alcuni commenti.

Dhaun et al (Dhaun N, Gobbard J, Webb D. **An endothelin antagonist for resistant hypertension. Lancet 2010; 375: 635**) si soffermano sulla selettività verso i recettori per l'endotelina A (ET_A) che, come noto, è questione di dose e sull'effetto bloccante del darusentan anche sui recettori ET_B. Ritengono che questi studi dovrebbero essere estesi anche all'effetto del darusentan sul livello plasmatico dell'endotelina₁, dato che il suo aumento è ritenuto un marcatore del blocco di ET_B. La riduzione dell'albumina osservata nei pazienti trattati con darusentan è di difficile spiegazione, sebbene possa essere correlata alla riduzione della pressione; un contributo alla soluzione di questo problema potrà venire da futuri studi in pazienti con un ampio spettro di

anomalie funzionali renali e che presentano una proteinuria residua, nonostante un blocco ottimale del sistema renina-angiotensina.

Bharti et al (Bharti B, Bharti S. **An endothelin antagonist for resistant hypertension. Lancet 2010; 375: 635**) rilevano che nello studio di Weber et al (*loc cit*) in tutti i gruppi il livello medio di pressione arteriosa non ha superato i 160 mmHg per la sistolica e i 100 mmHg per la diastolica (stadio 2 secondo il 7° Rapporto del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment on High Blood Pressure) e ciò ha limitato l'indagine a soggetti con ipertensione meno grave. In secondo luogo, i pazienti ricevuti darusentan hanno presentato un aumento assoluto di rischio che merita considerazione. Una terza osservazione riguarda l'eventuale effetto confondente esplicito dall'uso, nei pazienti esaminati, di farmaci antinfiammatori non steroidei, senza contare la gravità del diabete, il livello di attività fisica, l'assunzione di alcolici e la presenza di iperaldosteronismo. Un quarto rilievo è l'aumento della creatinemia, significativo rispetto al placebo, nei pazienti trattati con 100 e 300 mg di darusentan. Sono da raccomandare ulteriori studi per confrontare il darusentan con antagonisti dell'aldosterone, definendo altresì i punti di riferimento primari del trattamento.

O'Brien (O'Brien E. **An endothelin antagonist for resistant hypertension. Lancet 2010; 375: 636**) sottolinea la necessità che in queste valutazioni sull'effetto antipertensivo di determinati farmaci vengano rigorosamente controllate le modalità di misura della pressione (posizione del soggetto, adeguatezza del bracciale, intervalli tra le misure).

Naunton (Naunton M. **An endothelin receptor antagonist for resistant hypertension. Lancet 2010;**

375: 636) si sofferma sulle variazioni nictemerali della pressione arteriosa e sui risultati ottenuti in soggetti che non presentano la fisiologica riduzione pressoria nelle ore notturne (i cosiddetti "non dippers"), perché l'attività simpatica è ridotta e quella reninica è aumentata; in questi pazienti è preferibile la somministrazione serale di farmaci antipertensivi.

È necessario tenere presenti questi aspetti della fisiologia dell'ipertensione nella valutazione degli effetti antipertensivi.

A queste osservazioni rispondo Weber et al (*loc cit*).

Per quanto si riferisce alla selettività del darusentan verso i recettori per l'endotelina (Dhaun et al, *loc cit*) gli autori ricordano che le dosi da loro adoperate sono state al massimo o al di sopra di questo, ma che anche dosi più basse forniscono una risposta. Per quanto riguarda l'effetto riducente l'albuminaria, ritengono che esso sia dovuto alla riduzione dei valori pressori e che sia interessante notare come dosi più elevate producano una maggiore riduzione dell'albuminuria delle dosi minori, nonostante un effetto simile sulla pressione.

In riferimento alle osservazioni di Bharti et al (*loc cit*), l'autore ricorda che nello studio sono stati proibiti i farmaci antinfiammatori non steroidei, che è stato tenuto conto della presenza di diabete e che sono stati esclusi soggetti con iperaldosteronismo e con ipertensione secondaria.

Circa la tecnica di misurazione, gli autori riferiscono di aver curato una rigorosa esecuzione da parte di personale addestrato e concordano sulle osservazioni di Naunton (*loc cit*), ritenendo che un farmaco che riduce l'attività del sistema renina-angiotensina sia più efficace se somministrato nelle ore notturne, quando è più intensa l'attività di questo sistema.