

Ruolo dei calcioantagonisti nelle nuove linee guida sull'ipertensione arteriosa

L'efficacia dei calcioantagonisti è ampiamente dimostrata sia in monoterapia sia in associazione con altre classi di antipertensivi. Nuovi studi stanno approfondendo la combinazione con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, sostenuta da un solido razionale terapeutico

Il 17° Meeting europeo sull'ipertensione, il congresso annuale della European Society of Hypertension (ESH), ritenuto il più importante congresso del mondo sull'ipertensione arteriosa, ha tenuto a battesimo le nuove linee guida ESH/ESC (European Society of Cardiology), aggiornamento dell'edizione del 2003. Il nuovo documento si è reso necessario in seguito alla disponibilità di importanti evidenze emerse negli ultimi anni in ambito diagnostico e terapeutico.

Il congresso è stato una preziosa occasione per dibattere alcuni particolari aspetti delle nuove linee guida, come per esempio la scelta della strategia farmacologica più adatta al raggiungimento degli obiettivi terapeutici del paziente iperteso. A tale riguardo, all'interno del simposio satellite dal titolo "Guidelines, their implications, and new clinical evidence – an expanded role for CCBs?", si è puntata l'attenzione sui calcioantagonisti, che sembrano adattarsi particolarmente bene alle esigenze della moderna terapia dell'ipertensione arteriosa. Al simposio hanno partecipato alcuni dei più importanti nomi della cardiologia mondiale: Luis Ruilope (Spagna), Peter Meredith (UK), Franz Messerli (USA), Giuseppe Mancini (Italia).

■ Le nuove linee guida

Una delle principali novità della revisione 2007 delle linee guida sulla gestione dell'ipertensione arteriosa riguarda la definizione stessa di ipertensione, che deve essere considerata flessibile e da determinarsi sulla base del rischio cardiovascolare globale del singolo individuo. Anche la scelta di iniziare il trattamento antipertensivo deve essere quindi realizzata non più semplicemente in base ai valori pressori, ma anche sulla presenza o meno di fattori di rischio aggiuntivi: per esempio, lo stesso valore pressorio può richiedere il trattamento in un quadro ad alto rischio cardiovascolare, ma essere ancora accettabile in una situazione a basso rischio.

L'obiettivo terapeutico è quello di ottenere la massima riduzione del rischio cardiovascolare, control-

lando la pressione arteriosa e correggendo tutti i fattori di rischio reversibili associati. I target pressori rimangono gli stessi indicati dalle linee guida 2003: <140/90 mmHg; <130/80 mmHg nei diabetici e nei pazienti ad alto rischio. Per quanto riguarda la scelta della terapia, le linee guida sottolineano come il beneficio del trattamento antipertensivo sia dovuto soprattutto alla riduzione pressoria in sé, e su queste basi tutti i farmaci raccomandati per la terapia dell'ipertensione arteriosa sono in grado di ridurre il rischio cardiovascolare. Tuttavia, va tenuto conto che ciascuna delle classi di antipertensivi presenta proprietà specifiche, che possono orientare la scelta terapeutica adattandola alle esigenze cliniche del singolo individuo.

Le nuove linee guida evidenziano inoltre con molta più forza rispetto alla precedente edizione l'importanza della terapia di combinazione al fine di ottenere un efficace controllo pressorio, sottolineando che per la maggior parte dei pazienti è necessario ricorrere ad almeno due farmaci per raggiungere i target pressori. La monoterapia può quindi costituire il trattamento iniziale in presenza di ipertensione arteriosa lieve, ma è raccomandata la combinazione di due farmaci a basse dosi in presenza di ipertensione di grado 2 o 3 o di rischio cardiovascolare globale elevato.

Su queste basi la capacità di permettere il raggiungimento dei target pressori, anche in monoterapia, e l'efficacia e maneggevolezza nell'utilizzo in combinazione possono essere aspetti cruciali nella scelta del farmaco antipertensivo.

Numerose evidenze sembrano suggerire che tra i farmaci che meglio sembrano venire incontro a questo tipo di esigenze vi sono i calcioantagonisti, che hanno dimostrato di avere un'efficacia spiccata nel raggiungimento dei target pressori anche in monoterapia (Morgan et al, 2001) (figura 1).

■ Evidenze sui calcioantagonisti

Uno studio retrospettivo, attingendo a un database di 360.000 pazienti ambulatoriali trattati per 4 anni, ha confermato nella pratica clinica che il

trattamento con calcioantagonista è stato in grado di produrre riduzioni della pressione sistolica statisticamente e clinicamente significative. Questi effetti sono risultati evidenti in monoterapia e con qualunque farmaco a cui il calcioantagonista sia stato aggiunto in combinazione (McLaughlin et al, 2003) (figura 2), suggerendo come questa classe di farmaci possa esplicare effetti particolarmente benefici anche in combinazione con diverse terapie antipertensive.

Questa evidenza è confermata anche dalle linee guida ESH/ESC 2007, che evidenziano come la classe dei calcioantagonisti sia l'unica per cui siano riconosciute e ampiamente documentate ben 4 combinazioni possibili (ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina, diuretici tiazidici e betabloccanti), più di qualunque altra classe di antipertensivi.

Molte delle evidenze in supporto dell'attitudine dei calcioantagonisti nel favorire il raggiungimento dei target pressori in monoterapia o in combinazione proviene da studi con nifedipina GITS. Lo studio INSIGHT (International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) (Brown et al, 2000), prospettico, randomizzato, in doppio cieco, realizzato in 6321 pazienti ipertesi (pressione arteriosa $\geq 150/95$ mmHg o PAS ≥ 160 mmHg) con almeno un fattore di rischio addizionale, ha chiaramente dimostrato che nifedipina GITS 30 mg presenta un'efficacia antipertensiva molto spiccata, analoga a quella ottenuta con co-amilo-zide (idroclorotiazide 25 mg + amiloride 2.5 mg): la pressione arteriosa è stata ridotta in media da 173/99 mmHg a 138/82 mmHg. Inoltre solo per il 30% dei pazienti in trattamento con nifedipina GITS è stato necessario il ricorso alla terapia di combinazione per raggiungere il target pressorio di 140/90 mmHg, una percentuale inferiore rispetto a quanto registrato nei principali trial con altri antipertensivi, confermando l'efficacia di questo farmaco anche in monoterapia.

Tra le combinazioni farmacologiche con nifedipina GITS ri-

velatesi più interessanti dal punto di vista clinico vi è quella con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (o sartani).

Questa associazione presenta un forte razionale terapeutico, dovuto al fatto che queste due classi di farmaci, come raccomandato dalle linee guida riguardo alla scelta dei componenti delle terapie di combinazione, presentano meccanismi d'azione complementari, che permettono di agire su diversi fattori che contribuiscono a mantenere lo stato ipertensivo e di compensare ciascuno i potenziali effetti negativi dell'altro (tabella 1).

L'efficacia clinica di questo tipo di associazione è supportata dai risultati di diversi studi. Uno studio di Kuschner et al, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 8 settimane, ha dimostrato l'efficacia e la tollerabilità della combinazione nifedipina GITS 20 mg/losartan 50 mg rispetto alle ri-

Figura 1

Pazienti che raggiungono il target pressorio (PAS <140 mmHg) con differenti classi di antipertensivi

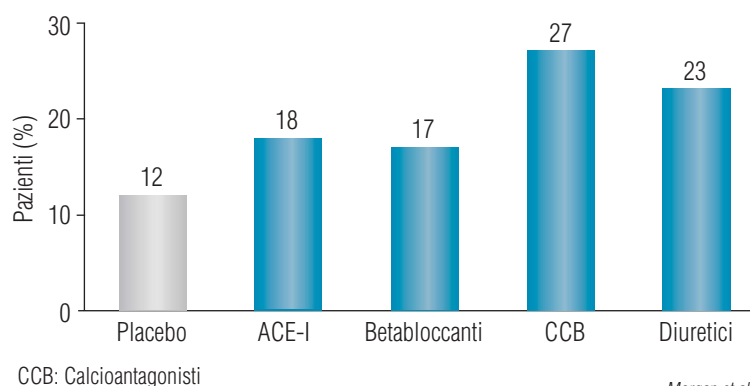
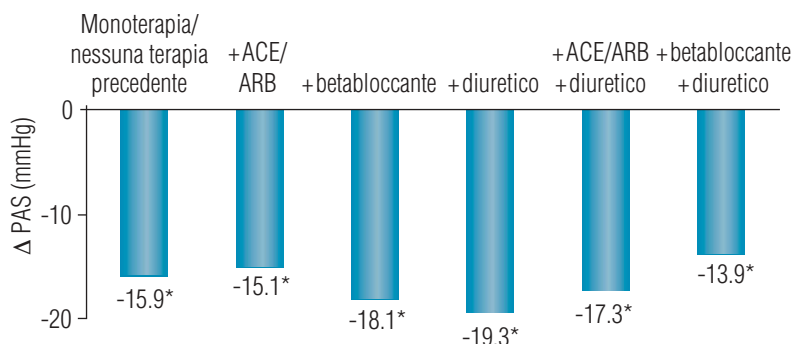


Figura 2

Effetti dei calcioantagonisti diidropiridinici in monoterapia e in aggiunta ad altri antipertensivi



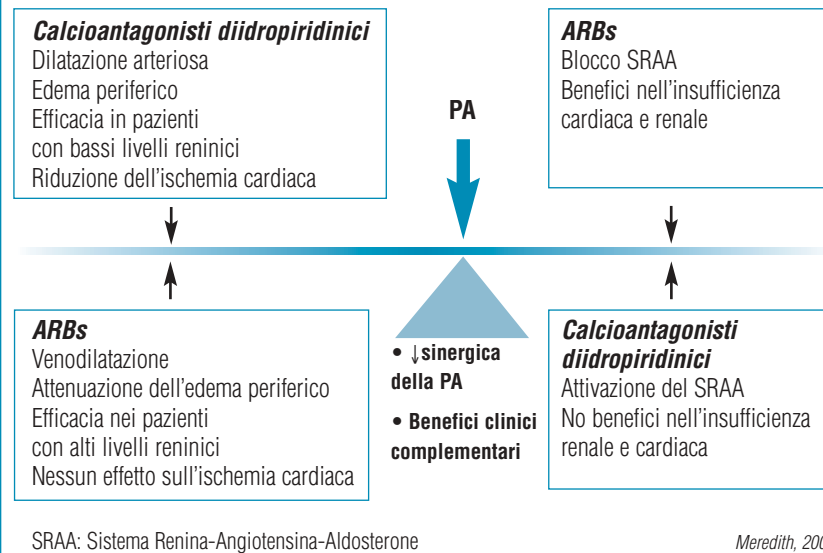
McLaughlin et al, 2003

spettive monoterapie in pazienti con ipertensione arteriosa di grado 1-3. Nei confronti di losartan, la maggiore efficacia della combinazione è risultata statisticamente significativa sia nelle misurazioni diurne che notturne (figura 3). Il rapporto valle-picco (il rapporto tra calo pressorio misurato al momento più lontano dall'assunzione del farmaco -valle- e quello rilevato al massimo dell'effetto antipertensivo -picco) per la pressione sistolica (PAS) è risultato massimo con nifedipina GITS in monoterapia (78%), confermando l'efficacia duratura e omogenea di questo farmaco nelle 24 ore.

Lo studio NICE-combi (Nifedipine and CandE Sartan combination study) (Hasebe et al, 2005) ha invece valutato l'efficacia clinica di nifedipina a rilascio controllato (CR) 20 mg/die in associazione con candesartan 8 mg. Lo studio ha coinvolto pazienti con ipertensione essenziale che non avevano raggiunto il target pressorio con il trattamento con candesartan 8 mg/die per 8 settimane. Il ricorso alla combinazione è risultato significativamente più efficace dell'aumento del dosaggio della monoterapia con candesartan (12 mg/die) nel ridurre i valori pressori (figura 4). Particolarmente interessanti sono i risultati in un sottogruppo di pazienti con microalbuminuria, situazione che riguarda dal 10 al 40% degli ipertesi e che è associata a danno renale e aumentato rischio cardiovascolare (De Ferrari et al, 1994): l'albuminuria è stata significativamente ridotta nel gruppo trattato con la terapia di combinazione, ma non nel gruppo candesartan in monoterapia, suggerendo la superiorità della combinazione rispetto alla monoterapia anche in termini di protezione renale. Nello studio ADVANCE-combi (the ADalat CR and Valsartan Cost-Effectiveness combination), trial della durata di 16 settimane, in doppio cieco, randomizzato, la combinazione nifedipina CR + valsartan è risultata significativamente più efficace di un altro cal-

Tabella 1

Razionale della combinazione tra calcioantagonisti diidropiridinici e antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARBs)



Meredith, 2007

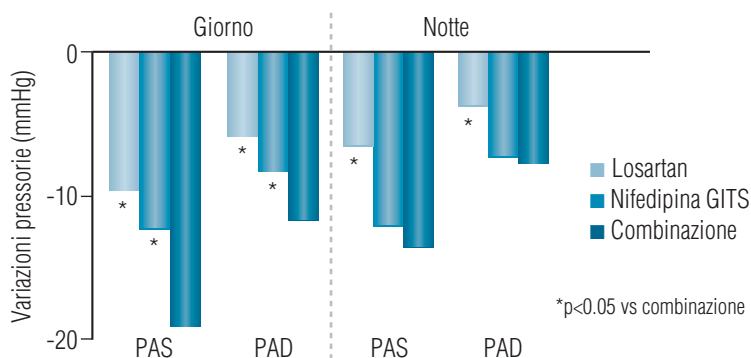
cioantagonista diidropiridinico ampiamente utilizzato, amlodipina, sempre in aggiunta a valsartan, nel permettere il raggiungimento dei target pressori in 505 pazienti con ipertensione essenziale: hanno infatti raggiunto l'obiettivo pressorio il 61.2% dei pazienti del gruppo nifedipina CR e il 34.6% del gruppo amlodipina (Saito et al, 2006).

Il futuro: studio TALENT

I numerosi dati in favore di nifedipina GITS e della sua combinazione con i sartani hanno incoraggiato ad approfondire ulteriormente questo approccio, disegnando uno studio in cui si valuta-

Figura 3

Variazioni pressorie rispetto al basale: nifedipina GITS e losartan in monoterapia e combinazione



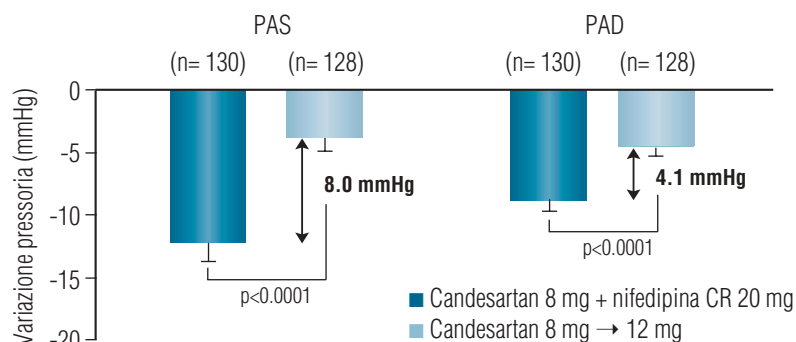
Kuschnir et al, 2004

se la combinazione di questo farmaco con telmisartan. Questo sartano si caratterizza per l'elevata potenza antipertensiva lungo le 24 ore, superiore a quella di altri farmaci della stessa classe (Neutel et al, 2003), suggerendo come la combinazione con nifedipina, per la quale pure è riconosciuta un'efficacia antipertensiva omogenea nell'arco delle 24 ore, potrebbe permettere l'ottenimento di risultati pressori ancora migliori di quelli ottenuti finora con altre combinazioni nifedipina-sartano. Lo studio TALENT (a multicenter study evaluating Efficacy of Nifedipine GITS - Telmisartan combination in blood pressure control and beyond: comparison of two treatment strategies), multicentrico, prospettico, randomizzato, in doppio-cieco, a gruppi paralleli (3 bracci), ha lo scopo di valutare l'efficacia sul controllo pressorio iniziando la terapia antipertensiva con una combinazione di nifedipina GITS e telmisartan a basse dosi rispetto a un regime di monoterapia, venendo così incontro alle raccomandazioni delle nuove linee guida, che suggeriscono di ricorrere alla terapia di combinazione come approccio di prima linea nei pazienti ad alto rischio. Saranno inclusi 400 pazienti con ipertensione non trattata o non controllata (PAS misurata nello studio medico >135 mmHg), diabete di tipo 2 o danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra o microalbuminuria), sindrome metabolica. Dopo un periodo di 8 settimane in cui i tre gruppi saranno trattati con nifedipina GITS 20 mg + telmisartan 80 mg (gruppo A), nifedipina GITS 20 mg (gruppo B) o telmisartan 80 mg (gruppo C), tutti i pazienti potranno essere sottoposti alla terapia di combinazione nifedipina GITS 20 mg + telmisartan 80 mg (figura 5).

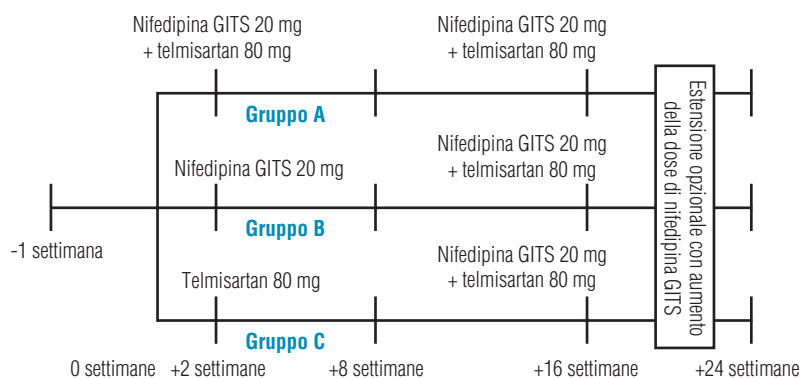
Il parametro primario di efficacia sarà la riduzione rispetto al basale della pressione sistolica media nelle 24 ore misurata mediante monitoraggio pressorio ambulatoriale dopo 16 settimane di trattamento.

Figura 4

Riduzione dei valori pressori nello studio NICE-combi: nifedipina + candesartan vs candesartan ad alte dosi

**Figura 5**

TALENT: disegno dello studio



BIBLIOGRAFIA

- Brown MJ, et al. *Lancet* 2000; 356: 366-72.
- De Ferrari G, Pontremoli R. *Cardiologia* 1994; 39 (12 Suppl 1): 159-62.
- European Society of hypertension – European Society of Cardiology Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
- Hasebe N, et al. *J Hypertens* 2005; 23: 445-53.
- Kuschner E, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 300-5.
- McLaughlin T, et al. *Am J Hypertens* 2003; 16: 123A. Abs P-237.
- Meredith PA. 17th European Meeting on Hypertension. Milan, June 15-19, 2007.
- Morgan TO, et al. *Am J Hypertens* 2001; 14: 241-47.
- Neutel J, Smith DH. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 58-63.
- Saito I, et al. *Hypertens Res* 2006; 29: 789-96.
- 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: 1105-187.