

Attualità in tema di protezione cardiovascolare: ruolo dei calcioantagonisti

I calcioantagonisti sono una classe di farmaci noti da tempo nell'ambito della protezione cardiovascolare: le evidenze disponibili confermano non solo la loro efficacia antipertensiva ma anche le proprietà cardioprotettive in pazienti con angina pectoris stabile

La prevenzione cardiovascolare è una sfida cruciale per la medicina moderna. Le malattie cardiovascolari restano infatti la principale causa di morte nel mondo intero: solo in Europa sono responsabili di più di 4.30 milioni di morti ogni anno (il 48% delle morti totali); di queste 1.92 milioni sono imputabili alle malattie coronariche (European Cardiovascular Disease Statistics - 2008 Edition).

La gestione dei fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo di sigaretta), come della malattia conclamata, rappresenta una strategia fondamentale per la riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolari. Negli ultimi anni diverse evidenze stanno indicando che tra i farmaci più interessanti a questo scopo ci sono i calcioantagonisti, composti noti da tempo, che si stanno rivelando particolarmente adatti alla moderna prevenzione cardiovascolare, sia come antipertensivi, in monoterapia o in combinazione, che come farmaci cardioprotettivi.

Questi argomenti sono stati al centro del dibattito in un simposio dal titolo "Attualità in tema di protezione cardiovascolare" svoltosi nell'ambito del congresso "Conoscere e curare il cuore 2008", in cui si è fatto il punto della situazione sul ruolo dei calcioantagonisti nel controllo della pressione arteriosa e nella gestione dell'angina pectoris stabile, una delle manifestazioni più comuni della malattia coronarica.

■ Calcioantagonisti e ipertensione arteriosa

Nel 2000 la popolazione mondiale adulta con ipertensione rappresentava il 26.4% e si prevede che nel 2025 questa percentuale diventerà del 29.2%, a prova del fatto che questa condizione rappresenta una sfida importante della medicina, e di conseguenza la sua prevenzione, diagnosi, trattamento e controllo dovrebbero avere un'elevata priorità (Kearney et al, 2005).

Nonostante i diversi ed efficaci farmaci antipertensivi oggi disponibili e le chiare indicazioni delle linee guida delle diverse società scientifiche che raccomandano valori pressori <140/90 mmHg (<130/80 mmHg nei pazienti diabetici e ad alto rischio) (Mancia et al, 2007), l'ipertensione arteriosa è tuttora sottodiagnosticata e sottotrattata. Tra i pazienti in terapia solo una minima parte riesce a raggiungere valori pressori ottimali. Le ragioni di questo inadeguato controllo pressorio sono molte, imputabili sia al paziente che al medico: bassa compliance del paziente, effetti collaterali, un insufficiente utilizzo, da parte dei medici, della terapia di combinazione. Una meta-analisi di Lewington e collaboratori ha indicato che un aumento di 20 mmHg della pressione arteriosa sistolica e di circa 10 mmHg della pressione arteriosa diastolica rispetto ai valori normali è associato ad un rischio più che raddoppiato di mortalità per ictus, cardiopatia ischemica e altre cause vascolari (Lewington et al, 2002). È ampia-

mente dimostrato che la riduzione dei valori pressori riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari morbosi e totali indipendentemente dal livello di rischio totale. In particolare la riduzione della pressione arteriosa sistolica di soli 2 mmHg riduce il rischio di mortalità per cardiopatia ischemica del 7% e di ictus del 10% (Lewington et al, 2002).

Le ultime linee guida sull'ipertensione arteriosa emanate dalla Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) e dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) suggeriscono di iniziare il trattamento antipertensivo in base ai livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica del paziente e del livello di rischio cardiovascolare globale. L'obiettivo del trattamento antipertensivo è quello di ottenere la massima riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari a lungo termine (Mancia et al, 2007). Nella maggior parte dei pazienti sono necessari due o più farmaci antipertensivi in associazione per raggiungere il target pressorio, soprattutto in quei pazienti con un elevato rischio cardiovascolare, danno d'organo subclinico, diabete, malattie cardiovascolari o renali. Le linee guida ESH/ESC indicano la terapia di associazione non solo come passo successivo alla monoterapia, ma anche come approccio terapeutico iniziale nei pazienti con ipertensione severa/moderata e un rischio cardiovascolare elevato o molto elevato (figura 1). I vantaggi della terapia di associazione sono molti: possibilità di utilizzare

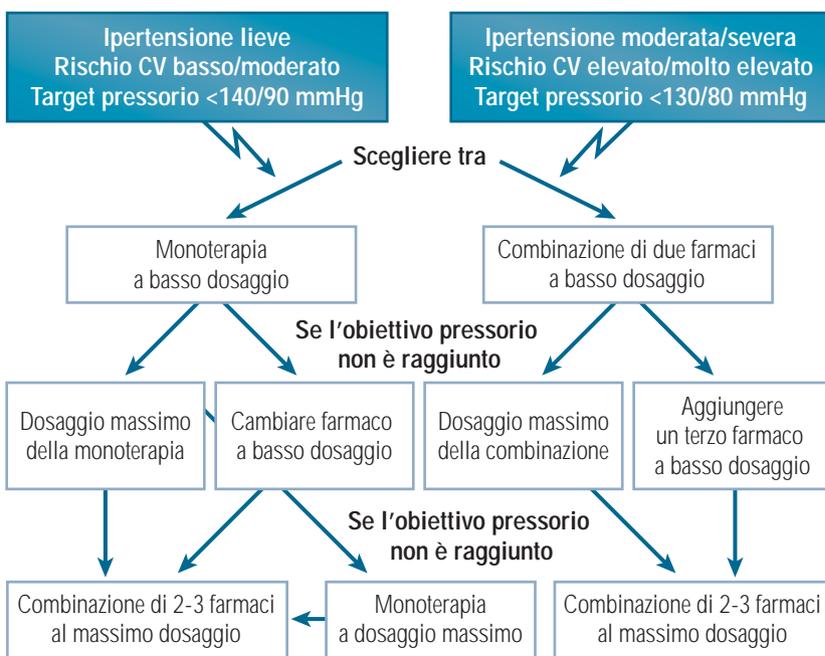
i farmaci a più basso dosaggio, limitando così la comparsa di effetti collaterali, eliminazione della frustrazione della ricerca della monoterapia efficace nei pazienti con valori pressori molto elevati e con danno d'organo, disponibilità di associazioni a dosi fisse in un'unica compressa, che semplifica lo schema terapeutico ed aumenta la compliance del paziente, aumento delle probabilità di ottenere un adeguato controllo pressorio in un tempo minore rispetto alla monoterapia.

I farmaci antipertensivi possono essere associati tra loro se hanno meccanismi d'azione diversi ma complementari, se l'effetto antipertensivo dell'associazione è superiore a quello delle singole molecole e se presentano un buon profilo di tollerabilità. I calcioantagonisti sono l'unica classe per cui siano riconosciute e ben documentate 4 combinazioni possibili, più di qualunque altra classe di antipertensivi (figura 2) (Mancia et al, 2007).

Le evidenze a supporto della capacità dei calcioantagonisti nel raggiungere il target pressorio ottimale sia in monoterapia che in combinazione provengono per la maggior parte da studi con nifedipina GITS (GastroIntestinal Therapeutic System). Lo studio INSIGHT (International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco ha dimostrato che in pazienti ipertesi con almeno un fattore di rischio addizionale, nifedipina GITS 30 mg presenta un'elevata efficacia antipertensiva, analoga a quella ottenuta con co-amilozone (idroclozotiazide 25 mg + amiloride 2.5 mg) e riduce, in termini di rischio assoluto, la mortalità e la morbilità cardio e cerebrovascolare (Brown et al, 2000). Le linee guida ESH/ESC sottolineano inoltre come sia la monoterapia che la terapia di associazione dovrebbero garantire un'efficacia terapeutica lungo tutto l'arco delle 24 ore: questo permette non solo di ridurre la variabilità pressoria, ma anche di semplificare lo schema terapeutico che il paziente deve se-

Figura 1

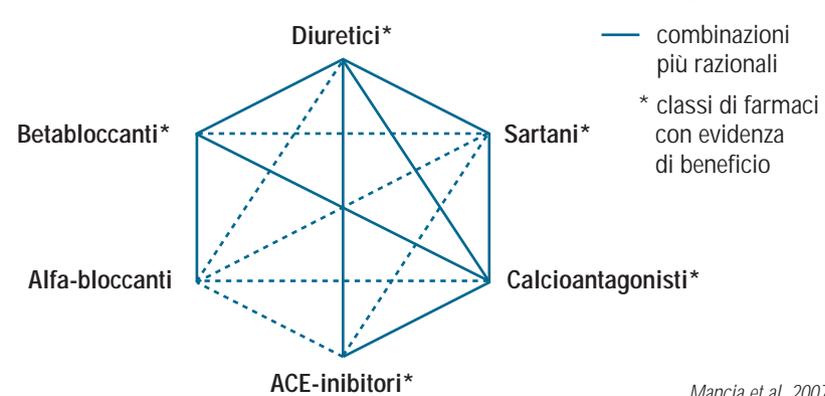
Monoterapia e terapia di associazione: criteri di scelta



Mancia et al, 2007

Figura 2

Possibili combinazioni tra diverse classi di farmaci antipertensivi



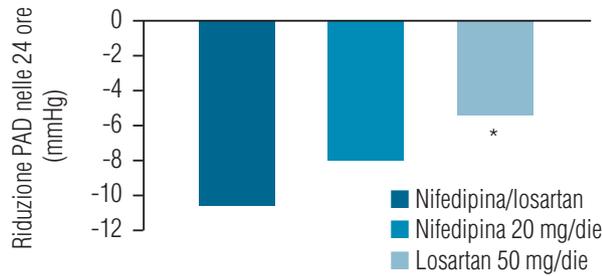
Mancia et al, 2007

guire. Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, ha valutato l'efficacia e la sicurezza della monoterapia con nifedipina GITS 20 mg/die o losartan 50 mg/die e la combinazione dei due farmaci in pazienti ipertesi. Dallo studio è emerso che la terapia di combinazione migliora i valori pressori arteriosi sistolici e diastolici rispetto alle singole monoterapie nell'arco dell'intera giornata (figura 3) (Kuschnir et al, 2004). Anche l'as-

sociazione nifedipina GITS 30 mg/die e lisinopril 20 mg/die si è rivelata più efficace rispetto alla monoterapia con le singole molecole nel ridurre i valori pressori nelle 24 ore. In particolare l'associazione ha aumentato in modo significativo lo smoothness index, indice che quantifica la distribuzione oraria di un farmaco nel corso delle 24 ore: maggiore è l'indice, minore la variabilità pressoria nelle 24 ore (figura 4) (Taddei et al, 2003).

Figura 3

Effetto dell'associazione nifedipina/losartan sulla pressione arteriosa nelle 24 ore

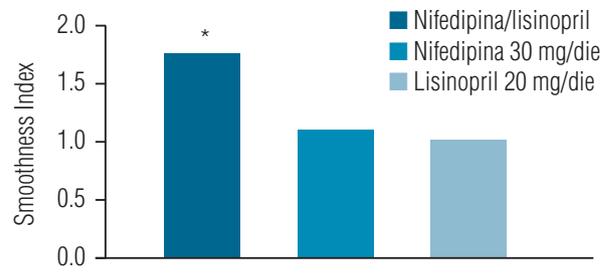


* p<0.05 vs nifedipina/losartan

Kuschnir et al, 2004

Figura 4

Effetto dell'associazione nifedipina/lisinopril sullo smoothness index



* p<0.01 vs monoterapia

Taddei et al, 2003

Effetto cardioprotettivo dei calcioantagonisti

L'angina pectoris è uno dei sintomi più comuni di malattia coronarica. Nonostante i progressi della medicina, la maggior parte dei pazienti rimane sintomatica: le procedure di angioplastica o la cardiocirurgia portano ad un miglioramento transitorio dei sintomi, ma non hanno dimostrato effetti sulla mortalità e morbilità del paziente. Anche gli studi clinici condotti per valutare l'efficacia della terapia farmacologica sono stati di breve durata e hanno dimostrato solo una riduzione dei sintomi.

Gli obiettivi del trattamento dell'angina pectoris sono la riduzione della mortalità, l'alleviamento dei sintomi e la riduzione di qualsiasi indagine o intervento invasivi, costosi ed associati a rischi per il paziente. Nei pazienti con angina pectoris sono perciò fondamentali le modificazioni dello stile di vita (abolizione del fumo di sigaretta, maggior attività fisica, riduzione del peso corporeo), l'utilizzo di farmaci in grado di modificare i fattori di rischio quali ipertensione, diabete, iperlipidemia o con un effetto preventivo mediante altri meccanismi, farmaci che prevengono gli attacchi anginosi (in grado di alleviare i sintomi) e la necessità di rivascolarizzazione coronarica.

L'effetto a lungo termine di aspirina e statine sulla mortalità e gli eventi coronarici in pazienti con cardiopatia coronarica sono stati ampiamen-

te dimostrati. Recenti trial clinici hanno approfondito l'effetto cardioprotettivo anche dei calcioantagonisti. Molti di questi studi hanno utilizzato nifedipina GITS.

Lo studio INTACT (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy), uno studio multicentrico e randomizzato, ha dimostrato in pazienti con malattia coronarica lieve, che nifedipina 80 mg/die riduce significativamente del 28% la formazione di nuove lesioni aterosclerotose, rispetto ai pazienti trattati con placebo (Lichtlen et al, 1990). Lo studio ENCORE I (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function) ha dimostrato che in pazienti con coronaropatia nifedipina è in grado di migliorare la funzione endoteliale nei segmenti di vaso più ristretti dopo 6 mesi di trattamento (ENCORE Investigators, 2003).

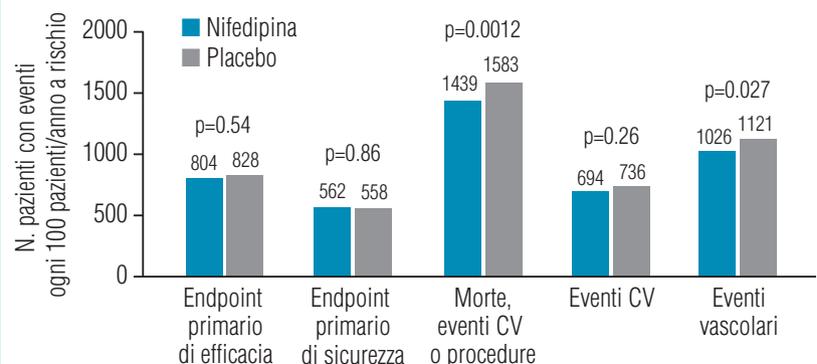
Studio ACTION

Lo studio ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) è il trial più ampio e più lungo mai condotto su pazienti con angina pectoris dovuta a cardiopatia coronarica.

Lo studio, multicentrico, in doppio cieco, placebo-controllato, ha arruolato 7.665 pazienti con angina pectoris stabile sintomatica, con frazione di eiezione >40%, con più di 35 anni, randomizzati a ricevere nifedipina GITS (inizialmente alla dose di 30 mg/die e dopo 6 settimane, se non intolleranti, 60 mg/die) o placebo in aggiunta alla terapia cardiovascolare standard, e ha valutato l'efficacia e la sicurezza di nifedipina GITS sulla mortalità e morbilità. L'età media dei pazienti era di 63.5 anni, il 79% erano uomini, tutti sono stati seguiti per almeno 4 anni (Poole-Wilson et al, 2004).

Figura 5

Studio ACTION: endpoint combinati



Poole-Wilson et al, 2004

L'endpoint primario di efficacia era costituito dalla combinazione di morte per ogni causa, infarto miocardico acuto, angina refrattaria, ictus, nuova insufficienza cardiaca e rivascolarizzazione periferica; l'endpoint combinato primario di sicurezza era morte per ogni causa, infarto miocardico acuto, ictus e rivascolarizzazione periferica.

L'endpoint secondario era: ogni evento cardiovascolare, ogni morte, ogni procedura cardiovascolare, ogni evento e procedura vascolare. Pur non avendo evidenziato differenze significative negli endpoint combinati di efficacia e sicurezza, nifedipina GITS, aggiunta alla terapia standard per l'angina stabile, ha ridotto in modo significativo del 29% l'incidenza di nuova insufficienza cardiaca ($p=0.015$), del 18% la necessità di angiografia coronarica ($p<0.0001$) e del 21% gli interventi per by-pass cardiaco ($p=0.0021$). L'endpoint combinato di morte, evento o procedura cardiovascolare è stato significativamente meno frequente nei pazienti trattati con nifedipina GITS ($p=0.0012$). Il calcioantagonista ha ridotto in modo significativo anche la comparsa di ogni evento vascolare ($p=0.027$) (figura 5) (Poole-Wilson et al, 2004).

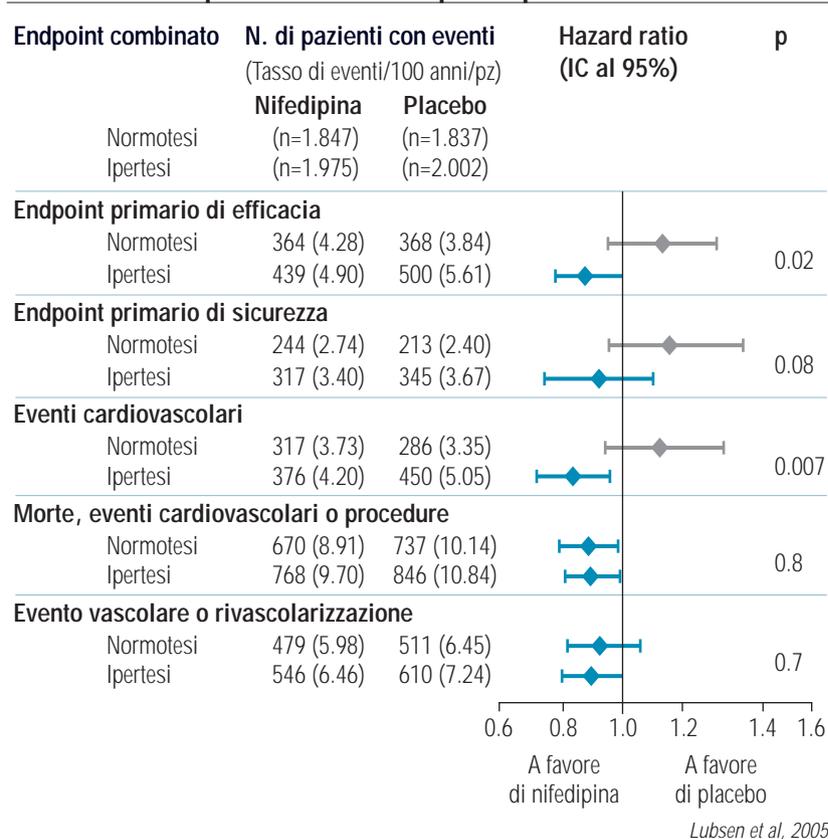
I soggetti ipertesi hanno fatto registrare maggiori benefici rispetto ai normotesi. Nei pazienti che al basale presentavano elevati valori pressori, l'aggiunta di nifedipina GITS alla terapia standard ha ridotto in modo significativo ($p=0.02$) del 13% l'endpoint primario di efficacia (incidenza di morte e di eventi cardiovascolari) (figura 6) (Poole-Wilson et al, 2004; Lubsen et al, 2005). Lo studio ACTION ha dimostrato che nifedipina GITS può essere utilizzata in modo efficace e sicuro per il trattamento a lungo termine di pazienti con malattia coronarica e angina pectoris già in trattamento, riducendo in modo significativo l'incidenza di eventi cardiovascolari. Dalle evidenze provenienti dai trial clinici, emerge che grazie al suo effetto antipertensivo rapido e che si mantiene nell'arco delle 24 ore, alla sua capacità nel migliorare e pre-

servare la funzione endoteliale, di ridurre la progressione dell'aterosclerosi e il rischio cardiovascolare, nifedipina GITS è una molecola in

grado di fornire una protezione non solo sui fattori di rischio ma anche nella malattia coronarica conclamata.

Figura 6

Studio ACTION: ipertensione ed endpoint specifici



BIBLIOGRAFIA

- 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.
- ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation* 2003; 107: 422-8.
- European Cardiovascular Disease Statistics -2008 Edition
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
- Kuschnir E, Bendersky M, Resk J et al. Effects of the combination of low-dose nifedipine GITS 20 mg and losartan 50 mg in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 300-5.
- Lewington S, Clarke R, Oizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). INTACT Group Investigators. *Lancet* 1990; 335: 1109-13.
- Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 641-8.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A 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.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.
- Taddei S, Omboni S, Ghiadoni L et al. Combination of lisinopril and nifedipine GITS increases blood pressure control compared with single drugs in essential hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 579-85.