

## Trattamento dell'ipertensione arteriosa nel continuum cardiovascolare

**Claudio Borghi**

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche Università di Bologna

*Ridurre la pressione arteriosa è di per sé una valida strategia di prevenzione cardiovascolare, ma per pochissimi antipertensivi è stata dimostrata, come per candesartan, la capacità di interferire con la progressione della malattia, il cosiddetto continuum, in qualunque fase e solo questo farmaco ha dimostrato benefici sulla retinopatia diabetica*

La relazione tra pressione arteriosa ed eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e renali è evidente per tutte le fasce di età e mostra un andamento tipicamente lineare. Considerato il forte impatto epidemiologico e sanitario dell'ipertensione arteriosa, interrompere l'evoluzione di questo fattore di rischio verso le sue conseguenze più gravi rappresenta una delle principali sfide per la medicina moderna e in particolare per il Mmg, che si trova in prima linea nella gestione del paziente a rischio cardiovascolare.

Negli ultimi decenni è aumentata notevolmente la comprensione della catena di eventi che conduce dai fattori di rischio (come l'ipertensione arteriosa, ma anche il diabete, la di-

slipidemia, il fumo) alla malattia cardiovascolare allo stadio terminale. A questo processo è stato attribuito il nome di continuum (figura 1) e la sua interruzione è un obiettivo cruciale nella prevenzione cardiovascolare.

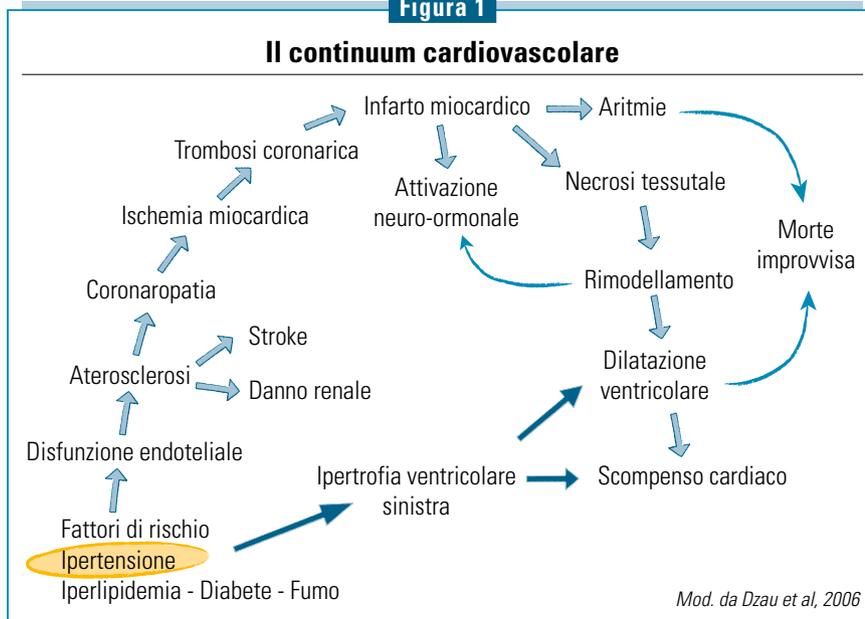
I progressi terapeutici degli ultimi anni hanno reso possibile intervenire potenzialmente ad ogni stadio di questa progressione patologica. Gran parte delle evidenze in questo senso provengono da studi con farmaci in grado di bloccare il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), ACE-inibitori (ACE-I) e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB). Infatti il SRAA, che fisiologicamente svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio pressorio e idrosalinico, in condizioni patolo-

giche tende a sostenere l'ipertensione arteriosa e a indurre le risposte funzionali e strutturali a lungo termine che favoriscono lo sviluppo del danno d'organo e che caratterizzano l'evoluzione del continuum.

Nonostante il forte razionale d'impiego in questo contesto, non tutti i bloccanti del SRAA hanno dimostrato benefici evidenti ad ogni livello di gravità della malattia come invece è stato possibile con candesartan, che sembra presentare caratteristiche peculiari che lo rendono particolarmente adatto al suo utilizzo lungo tutto il continuum, offrendo per il paziente iperteso una protezione cardiovascolare più completa.

### Ipertensione arteriosa

**Figura 1**



Ridurre la pressione arteriosa è di per sé una valida strategia per diminuire il rischio cardiovascolare, ma è fondamentale che il controllo pressorio sia adeguato e continuo nel tempo.

Una ricca letteratura scientifica documenta che candesartan in monosomministrazione giornaliera è efficace nel ridurre i valori pressori, con un'azione antipertensiva dose-dipendente che si protrae oltre le 24 ore (Gleiter. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22: 263-84). Secondo le linee guida ESH/ESC questo aspetto è importante per il successo della terapia antipertensiva, perché più lo schema di trattamento è semplice maggiori sono le probabilità che la terapia venga seguita correttamente a lungo termine (Mancia et al. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87). Candesartan è inoltre risul-

tato più efficace in termini di riduzione dei livelli pressori e di mantenimento dell'effetto tra due somministrazioni rispetto a irbesartan, valsartan e losartan (Hansson. *Blood Pressure* 2001; 10: 33-9; Elmfeldt et al. *Blood Pressure* 2002; 11: 293-301).

### Disfunzione endoteliale

L'ipertensione arteriosa si accompagna a lungo andare alla presenza di alterazioni strutturali a carico dell'endotelio vascolare. Migliorare la funzione endoteliale nell'iperteso può avere ripercussioni favorevoli non solo perché si riduce la rigidità vascolare alla base dell'elevata pressione arteriosa, ma anche perché viene inibito il processo aterosclerotico, di cui la disfunzione endoteliale rappresenta il primum movens.

Diversi studi hanno dimostrato che candesartan ha effetti benefici sulla funzionalità endoteliale in pazienti ipertesi, con o senza coronaropatia (Ghiadoni et al. *Hypertension* 2000; 35: 501-6; Perrone-Filardi et al. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 375A), e nel ridurre i marker infiammatori di aterosclerosi in pazienti ipertesi diabetici (Agabiti-Rosei et al. *J Hypertens* 2005; 23: 435-44).

### Ipertrofia ventricolare sinistra

La principale manifestazione del danno d'organo da ipertensione arteriosa è l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), che costituisce un predittore indipendente della prognosi cardiovascolare.

Gli ARB risultano gli antipertensivi più efficaci nell'indurre regressione dell'IVS (Klingbeil et al. *Am J Med* 2003; 115: 41-6). Nello studio CATCH, in cui sono stati confrontati candesartan ed enalapril, la normalizzazione dell'IVS a 24 e a 48 settimane risultava maggiore nel gruppo trattato con candesartan (Cuspidi et al. *J Hypertens* 2002; 20: 2293-300).

### Danno renale

Segni di danno renale sono rilevabili nel 15-25% di soggetti ipertesi ed è stato dimostrato che al crescere

dell'escrezione urinaria di albumina aumenta il rischio di eventi. Diversi ARB e ACE-I hanno mostrato effetti nefroprotettivi nei pazienti con diabete di tipo 2 e in pazienti ipertesi. Candesartan ha dimostrato nello studio CALM di essere parimenti efficace al lisinopril nel ridurre i livelli di microalbuminuria in soggetti ipertesi diabetici (Morgensen et al. *BMJ* 2000; 321: 1440-44). Nello studio CENTRO, in pazienti diabetici di tipo 2 con nefropatia incipiente, il trattamento con candesartan ha determinato una riduzione della microalbuminuria più significativa di quella ottenuta con enalapril (Agabiti-Rosei et al. *J Hypertens* 2005; 23: 435-44).

### Scadenza cardiaca

Lo scompenso cardiaco costituisce il punto evolutivo finale del continuum cardiovascolare. Lo studio Val-HeFT aveva suggerito la possibilità di ricorrere a un ARB per il trattamento di questa patologia. Il programma CHARM ha fornito dati ancora più convincenti avendo evidenziato la chiara efficacia di candesartan, sia in aggiunta sia in alternativa agli ACE-I, nel ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti scompensati cronici (figura 2) (McMurray et al. *Lancet* 2003; 362: 767-71; Granger et al. *Lancet* 2003; 362: 772-6; Yusuf et al. *Lancet* 2003; 362: 777-81;

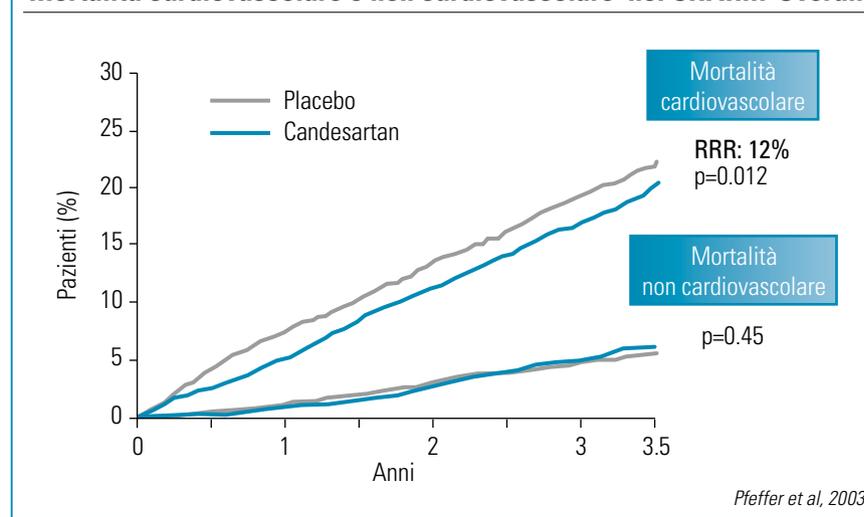
Pfeffer et al. *Lancet* 2003; 362: 759-66). La riduzione del rischio relativo dell'outcome primario (morte cardiovascolare o ricoveri per scompenso cardiaco) è risultata simile per ogni fascia di età, suggerendo come il rapporto rischio-beneficio per candesartan nello scompenso cardiaco sia favorevole anche per i pazienti più anziani, per cui spesso le preoccupazioni sulla reale utilità del trattamento contro questa patologia sono determinanti (Cohen-Solal et al. *Eur Heart J* 2008; disponibile online prima della pubblicazione).

### Eventi cerebrovascolari

La prevenzione dell'ictus rappresenta un fondamentale obiettivo del trattamento antipertensivo. Diversi ARB sono risultati efficaci in questo senso. Solide evidenze provengono da studi con candesartan. Nello studio SCOPE, in pazienti con ipertensione lieve, candesartan ha ridotto l'incidenza di ictus non fatale del 27.8% ( $p=0.04$ ) e di tutti gli ictus del 23.6% ( $p=0.056$ ) rispetto a placebo (Lithell et al. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86). Nell'ACCESS candesartan 4-16 mg/die somministrato per 7 giorni immediatamente dopo un ictus ischemico acuto, ha indotto l'interruzione del trial per l'evidenza di un eccesso di beneficio nei pazienti trattati con il farmaco rispetto a placebo (Schrader et al. *Stroke* 2003; 34: 1699-703).

Figura 2

#### Mortalità cardiovascolare e non cardiovascolare nel CHARM-Overall



## Diabete mellito

I pazienti ipertesi presentano un rischio 2.5 volte superiore di sviluppare diabete rispetto ai normotesi. Prevenire questa patologia è importante, perché significa anche evitare l'elevato rischio macro e microvascolare che le è associato. Diversi ACE-I e ARB riducono l'insorgenza di nuovi casi di diabete e tale prospettiva è stata ripetutamente osservata anche con candesartan. Nello studio CASE-J, in pazienti ipertesi ad alto rischio, si è osservata in 3 anni di trattamento con candesartan una riduzione di nuovi casi di diabete del 36% ( $p=0.03$ ) rispetto ad amlodipina (Yasuno et al. ESC Congress, 2007; poster 4846).

Nello studio SCOPE la riduzione di nuovi casi di diabete in pazienti ipertesi anziani è risultata pari al 20% (Lithell et al, 2003), nel CHARM, in pazienti con scompenso cardiaco, del 22% ( $p=0.02$ ) (Yusuf et al, 2003) e nell'ALPINE, in ipertesi di nuova diagnosi, dell'87% ( $p=0.03$ ) (Lindholm et al. *J Hypertens* 2003; 21: 1563-74).

## Retinopatia diabetica

Dal momento in cui la patologia diabetica è già conclamata, diventa fondamentale prevenirne le complicanze. Di queste la retinopatia è tra quelle che più portano con sé un carico di timore per il gravissimo impatto fisico e psicologico sulla vita del paziente e della sua famiglia. Nonostante i progressi degli ultimi anni, la prevalenza di retinopatia al momento della diagnosi di diabete di tipo 2 va dal 7 al 30%, mentre è più bassa (0-3%) nel diabete tipo 1 (Royal College of Ophthalmologists, 2005). Per questi motivi un forte interesse hanno suscitato i recenti risultati del programma DIRECT (Diabetic REtinopathy Candesartan Trial), con candesartan, che ha dimostrato per la prima volta con un ARB i benefici nella prevenzione e regressione della retinopatia diabetica. Lo studio ha coinvolto 5.231 pazienti con diabete mellito (DM).

Il programma era composto da tre studi in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo: il Prevent-1 e Protect-1 hanno valutato gli effetti di

candesartan in pazienti affetti da DM di tipo 1 normotesi, rispettivamente sull'incidenza di retinopatia e sulla sua progressione (Chaturvedi et al. *Lancet* 2008; 372: 1394-402).

Il DIRECT Protect-2 ha invece studiato gli effetti di candesartan sulla progressione della retinopatia nei pazienti con DM di tipo 2, normotesi o in trattamento antipertensivo, con retinopatia e normoalbuminuria (Sjölíe et al. *Lancet* 2008; 372: 1385-93).

Gli endpoint primari sono stati misurati in termini di variazioni predefinite nella scala ETDRS, che indica il grado di retinopatia su una scala di 11 punti.

Nei pazienti con DM di tipo 1 senza retinopatia al basale, candesartan ne ha ridotto l'incidenza di sviluppo del 18%, se misurata come variazione di 2 livelli sulla scala ETDRS ( $p=0.0508$ ) e del 35%, se misurata come variazione di 3 livelli ( $p=0.0034$ ).

Tra i pazienti con DM di tipo 2, nel Protect-2, circa i tre quarti erano in trattamento antipertensivo. I risultati hanno mostrato che il trattamento con candesartan è associato a una maggiore probabilità di miglioramento della retinopatia rispetto a placebo. In particolare fra i trattati con candesartan si sono osservati una riduzione del 13% del rischio di progressione della retinopatia e un aumento del 34% della probabilità di regressione della patologia (endpoint secondario predefinito,  $p=0.0091$ ) (figura 3).

## Considerazioni conclusive

Nel momento di scegliere una terapia antipertensiva devono concorrere diversi elementi, tutti orientati a un unico fine, cioè di ridurre il rischio vascolare.

La maggior parte dei benefici del trattamento sono legati alla riduzione pressoria "per sé". Ne consegue che un regime terapeutico semplice (per esempio una monosomministrazione giornaliera, ove possibile), con farmaci efficaci sulle 24 ore e ben tollerati, potrà facilitare il controllo pressorio, anche perché favorisce la compliance a lungo termine. Tra gli ARB, considerati gli antipertensivi meglio tollerati, candesartan presenta un'elevata potenza e una lunga durata d'azione che copre tutto l'arco delle 24 ore e oltre. Candesartan rappresenta inoltre uno dei pochissimi antipertensivi la cui efficacia risulta evidente a ogni livello di progressione del continuum cardiovascolare e costituisce l'unico antipertensivo per cui è stata anche dimostrata la capacità di favorire la prevenzione e la regressione della retinopatia diabetica, in particolare nel paziente con diabete di tipo 2, spesso iperteso. Su queste basi, nella medicina basata sulle evidenze, è chiaro che un'opportuna scelta del trattamento antipertensivo può essere cruciale al fine di ottenere una protezione vascolare completa nel paziente iperteso anche ad alto rischio.

Figura 3

