

Effetti di telmisartan sulla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra

Elisabetta Torretta

L'aumento di massa ventricolare è strettamente correlato all'aumento di mortalità nei soggetti ipertesi e la sua regressione deve essere un obiettivo primario nella gestione terapeutica. I risultati di una sottoanalisi dello studio TRANSCEND

Nonostante la rilevanza dei traguardi raggiunti, l'incidenza di eventi cardiovascolari nella popolazione generale è ancora elevata, e ciò è particolarmente vero nei pazienti ad alto rischio quali sono, per esempio, i pazienti che hanno già avuto un infarto.

L'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) è un fattore di rischio indipendente per morbilità cardiovascolare e mortalità in soggetti con ipertensione. Di conseguenza, la sua regressione è un obiettivo chiave nella gestione di questi pazienti in quanto la realizzazione di questo obiettivo equivale a una riduzione del rischio di ulteriori eventi.

Attualmente sono a disposizione farmaci molto efficaci in grado di agire su numerosi meccanismi fisiopatologici e di prevenire lo sviluppo di una considerevole percentuale di complicanze. Una metanalisi pubblicata pochi anni orsono conferma che l'inibizione del sistema RAA è la strategia che garantisce la riduzione più importante dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Lo studio ha raccolto i dati provenienti da 80 trial in doppio cieco che hanno misurato l'effetto di diuretici, betabloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sulla massa ventricolare in pazienti ipertesi. L'ipertrofia, valutata con ecocardiografia, si è ridotta del 13% con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, dell'11% con i calcioantagonisti, del 10% con gli ACE-inibitori, dell'8% con i diuretici e del 6% con i betabloccanti (Klingbeil et al. *Am J Med* 2003; 115; 41-6).

Questi dati indirettamente confermano che sebbene esista una correlazione tra ipertensione arteriosa e ipertrofia ventricolare, questa è, tutto sommato, di grado modesto, anche perché l'ipertrofia può svilupparsi anche in soggetti normotesi (Malmqvist et al. *J Int Med* 2002; 252: 430).

In uno studio condotto su pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare si è osservato che l'attività reninica plasmatica e i livelli di aldosterone sono aumentati in soggetti con ipertrofia ventricolare rispetto a quanto registrato negli ipertesi senza ipertrofia o nei soggetti normotesi. (Malmqvist et al. *J Int Med* 2002; 252: 430).

Sulla base di questi risultati e sulla riduzione dell'ipertrofia ventricolare osservata con una terapia antiipertensiva con ACE-inibitori, è corretto supporre che il sistema RAA rivesta un ruolo molto importante sia nello sviluppo sia nel mantenimento dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

■ **Ipertensione, ipertrofia ventricolare e fibrosi miocardica**

I modelli sperimentali animali hanno dimostrato che nell'ipertensione arteriosa, in aggiunta all'ipertrofia ventricolare sinistra (secondaria a ipertrofia dei miociti) si sviluppa una progressiva fibrosi miocardica, e che entrambi i fenomeni sono suscettibili di miglioramento in seguito a trattamento con ACE-inibitori. Uno studio condotto su un piccolo gruppo di pazienti con ipertensione primaria, ipertrofia ventricolare e disfunzione diastolica, trattati con

ACE-inibitore o idroclorotiazide, ha confermato il dato, con un complessivo miglioramento dei parametri di funzionalità ventricolare e a parità di normalizzazione dei valori pressori rilevata nei due gruppi (Brilla et al. *Circulation* 2000; 102: 1388).

■ **Trial ONTARGET e TRANSCEND**

Le modificazioni dei marker elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra hanno rappresentato uno degli endpoint secondari pre-costituiti degli studi ONTARGET e TRANSCEND, il primo disegnato per misurare gli effetti dell'antagonista recettoriale dell'angiotensina II telmisartan, dell'ACE-inibitore ramipril e della loro associazione sulla riduzione del rischio di morte cardiovascolare e di eventi (IMA, icuts, ospedalizzazione per scompenso) in pazienti ad alto rischio. Con analogo disegno e medesimi endpoint, TRANSCEND ha però arruolato quei pazienti che nel run-in di ONTARGET sono stati esclusi dallo studio a causa di una intolleranza agli ACE-inibitori.

Lo studio dedicato all'ipertrofia ventricolare prevedeva due sottoanalisi pre-specificate: la prima voleva stabilire se esistessero differenze in relazione all'ipertrofia ventricolare durante il follow-up nei gruppi telmisartan e placebo dello studio TRANSCEND. Lo scopo della seconda era di valutare le eventuali differenze nell'ipertrofia ventricolare nei gruppi in trattamento con telmisartan, ramipril e telmisartan+ramipril dello studio ONTARGET.

Effetti del trattamento sulla LVH

Nello studio TRANSCEND la prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'ingresso nello studio era del 12.7% nel gruppo in trattamento con telmisartan che, nel corso del follow-up, è andata progressivamente riducendosi ai valori di 10.5% a 2 anni e di 9.8% a 5 anni. Nel gruppo placebo le percentuali durante il follow-up sono invece rimaste sostanzialmente invariate: 12.7% a 2 anni e 12.8% a 5 anni (rispetto a un valore basale di 12.8%) (figura 1) (Verdecchia et al. *Circulation* 2009; 120: 1380-89).

I benefici associati al trattamento con telmisartan sono risultati sostanzialmente invariati dopo aggiustamento dei valori per tempo di esposizione, livelli di PAS raggiunti e altri fattori con effetto potenzialmente confondente.

LVH di nuova insorgenza

Una possibile obiezione era quella relativa alla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra o ai casi di nuova insorgenza. Ed è così emerso che, se le entità di regressione dell'ipertrofia sono risultate sostanzialmente sovrapponibili, nei pazienti nei quali invece questa non era già presente, il trattamento con telmisartan garantiva una minore incidenza, con una riduzione di ipertrofia di nuova incidenza del 37% ($p=0.0001$) (figura 2).

Tale effetto si manteneva significativo dopo aggiustamento per il tempo di osservazione, per i valori di PAS raggiunti, per la storia di diabete mellito e di ipertensione, per il precedente trattamento con ACE-inibitori e sartano (RR 35%, $p=0.0001$). La riduzione media dei valori di PAS dall'ingresso dello studio al termine del follow-up è risultata più evidente nei soggetti che non hanno sviluppato ipertrofia rispetto ai pazienti che nel corso dello studio hanno manifestato tale condizione patologica (4.8 versus 1.8 mmHg; $p<0.0001$). Nel gruppo che invece già all'ingresso dello studio aveva ipertrofia ventricolare sinistra si è osservata una riduzione più consistente dei valori pressori in quei pazienti nei quali durante il follow-up si è osservata una regressione dell'ipertrofia rispet-

to a quelli con persistenza di ipertrofia (6.8 versus 3.9 mmHg; $p<0.0001$).

Dai pazienti del trial ONTARGET è stato possibile ricavare un confronto dell'incidenza di nuovi casi di ipertrofia ventricolare sinistra in relazione al trattamento con telmisartan, ramipril o la combinazione di entrambi. È emersa una lieve e non significativa tendenza a una frequenza minore nei soggetti trattati con telmisartan o con la combinazione rispetto a quelli che ricevevano solo l'ACE-inibitore.

Un altro dato interessante emerso da questa sottoanalisi è quello relativo alla relazione tra ipertrofia ventricolare e outcome. Nei pazienti che nel

corso dello studio hanno sviluppato ipertrofia ventricolare di nuova insorgenza si è osservata una maggiore frequenza dell'outcome primario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco con ricovero) (eccesso di rischio 77%; $p<0.001$).

Le principali considerazioni che si possono trarre in relazione a questi dati sono che il trattamento con telmisartan è in grado di prevenire efficacemente la comparsa di ipertrofia ventricolare sinistra in pazienti ad alto rischio cardiovascolare e che tale effetto è indipendente alle variazioni pressorie determinate dal trattamento.

Figura 1

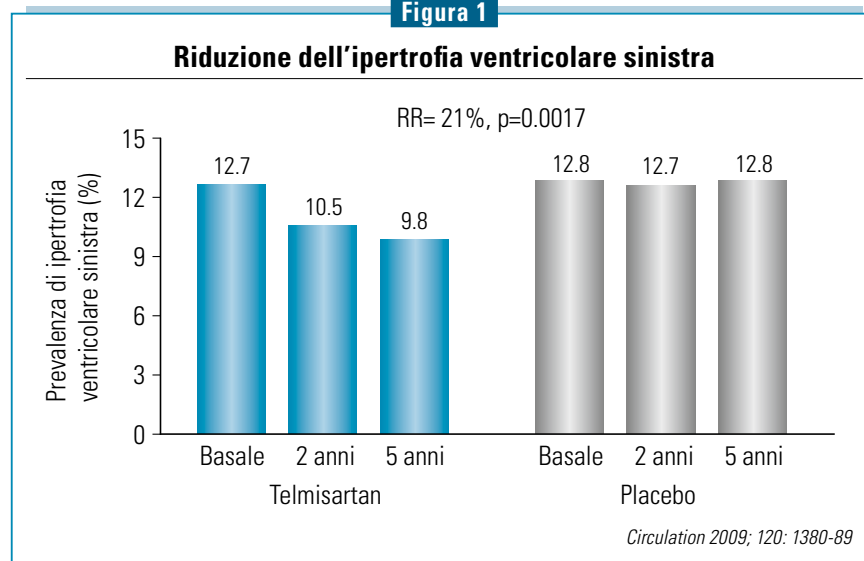


Figura 2

