

TERAPIA

FARMACI ANTI-IPERTENSIVI FOCUS SULLA RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ TOTALE

Anti-hypertensive drugs Focus on reduction in all-cause mortality

GIACOMO PUCCI^{1,2}¹Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia;²Struttura Complessa di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Terni**SUMMARY**

In about 40 years of clinical trials on hypertensive populations, it has been possible to accumulate numerous knowledge that has clearly defined how cardiovascular risk increases with increasing blood pressure values and how the benefit of antihypertensive treatment is proportional to the size of the reduction. In head-to-head analysis between anti-hypertensive classes, there are no significant differences between ACE inhibitors, ARBs, Ca ++ antagonists and diuretics in terms of protection against fatal cardiovascular events. The exception is beta blockers, associated with ineffective cerebrovascular protection. Several studies have confirmed that ACE inhibitors and ARBs are associated with reduced incidence of diabetes mellitus and kidney failure, whereas thiazide diuretics, with the likely exception of hydrochlorothiazide, are effective in reducing the number of cardiovascular deaths, through increased protection from the heart failure. The choice of the best antihypertensive treatment should be personalized, taking into account the efficacy of the drug and the individual risk associated with the presence of other comorbidities.

Keywords: *Hypertension, Cardiovascular risk, Total mortality.*

Introduzione

L'ipertensione arteriosa è il fattore di rischio cardiovascolare più diffuso al mondo. Si stima che circa il 26,5% di tut-

ta la popolazione mondiale, una cifra che supera di poco il miliardo di individui, ne sia affetto (1). All'ipertensione arteriosa, tra tutti i fattori di rischio, viene attribuita la maggior parte di morti provocate da malattie di natura cardiovascolare. L'ipertensione arteriosa è causa, ogni anno, di circa 9.400.000 morti al mondo. Dato il progressivo incremento su scala mondiale di obesità, sindrome metabolica e diabete mellito, tutte condizioni che si accompagnano ad un incremento dei valori pressori, queste cifre sono desti-

Indirizzo per la corrispondenza

Giacomo Pucci
Dipartimento di Medicina,
Università degli Studi di Perugia
Struttura Complessa di Medicina Interna,
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Terni
Piazzale Tristano di Joannuccio, 1 - 05100 Terni
E-mail: giacomo.pucci@unipg.it

nate ad aumentare nel corso dei prossimi anni (2).

Per quanto, a tutt'oggi, non sia possibile guarire dall'ipertensione arteriosa, è noto a tutti che tale condizione è curabile. I valori pressori, infatti, possono essere ridotti in ogni singolo individuo attraverso approcci non farmacologici, come la riduzione del peso corporeo e le modifiche dello stile di vita, oppure utilizzando farmaci anti-ipertensivi. Nonostante vi sia ampia disponibilità di conoscenze circa i benefici che si ottengono dal trattamento farmacologico anti-ipertensivo, solo il 37% dei soggetti affetti da ipertensione arteriosa ricorre al trattamento farmacologico; colpisce ancor più che solo meno della metà di essi assume un trattamento farmacologico efficace a ridurre i valori pressori al di sotto della soglia di rischio.

I farmaci anti-ipertensivi interferiscono con i vari sistemi fisiologici che regolano la pressione sanguigna e sono classificati a seconda dei diversi meccanismi d'azione. Tali sistemi solitamente interagiscono tra loro, ed è pertanto un fenomeno diffuso che uno schema di trattamento anti-ipertensivo si basi sull'utilizzo di differenti classi farmacologiche al fine di ottenere un effetto additivo nonché sinergico sui valori di pressione arteriosa. Attualmente, più della metà dei pazienti trattati con farmaci anti-ipertensivi utilizza un trattamento farmacologico che prevede l'associazione tra più classi di farmaci anti-ipertensivi (3).

Numerose evidenze osservazionali e sperimentali hanno dimostrato che il rischio cardiovascolare associato all'ipertensione arteriosa aumenta linearmente all'aumentare dei valori pressori. Ciò accade già a partire da valori di pressione arteriosa sistolica/diastolica (PAS/PAD) superiori a 115/75 mmHg, come osservato in una metanalisi condotta in circa un milione di individui privi di patologia

cardiovascolare, ed arruolati in 61 trials clinici randomizzati. Si stima che per ogni incremento di 20 mmHg di PAS e di 10 mmHg di PAD, il rischio di morte di natura cardiovascolare risulta all'incirca raddoppiato (4).

Si ritiene che, in generale, il trattamento anti-ipertensivo è efficace nel ridurre la mortalità totale e cardiovascolare, in misura proporzionale alla riduzione dei valori pressori. Occorre tuttavia considerare fino a che livello la riduzione della PA si accompagna ad una effettiva riduzione della mortalità, ed inoltre se uno specifico trattamento anti-ipertensivo abbia un effetto favorevole o sfavorevole sulla mortalità indipendentemente dalla riduzione dei valori pressori. Il miglioramento della sopravvivenza è l'obiettivo primario di qualsiasi approccio terapeutico di una patologia cronica. Pertanto, vi è necessità che un farmaco dia prova sperimentale di ridurre la mortalità totale. Per quanto tale affermazione possa risultare condivisibile, non sempre le evidenze sperimentali relative al trattamento anti-ipertensivo si sono focalizzate sui dati di efficacia in termini di riduzione della mortalità totale.

Il presente articolo vuole offrire un panorama storico dei principali studi clinici che hanno esplorato i benefici di un trattamento anti-ipertensivo in termini di sopravvivenza totale. Particolare importanza verrà data agli studi che hanno confrontato diverse classi di farmaci anti-ipertensivi, anche al fine di valutare se vi sono dati tali da supportare l'evidenza che uno specifico trattamento anti-ipertensivo si accompagni o meno ad un beneficio clinico indipendentemente dall'effetto sui valori pressori. Dato l'elevato numero di individui sottoposti a trattamento anti-ipertensivo, infatti, questo dato potrebbe assumere una rilevanza notevole in termini quantitativi.

Beneficio dei farmaci anti-ipertensivi legato alla riduzione pressoria

Il percorso tradizionale della ricerca traslazionale prevede solitamente la generazione di ipotesi basate su osservazioni epidemiologiche o sperimentali, successivamente l'identificazione dei processi fisiopatologici coinvolti, ed infine l'individuazione di strategie terapeutiche basate sulle osservazioni fisiopatologiche. Il processo si completa con la dimostrazione, dell'efficacia della strategia terapeutica innovativa proposta.

Nel caso dell'ipertensione arteriosa, non tutte le tappe precedentemente descritte si sono susseguite con regolarità. A partire dagli inizi del 1900 si diffuse la pratica della misurazione della PA, grazie alle importanti invenzioni di Scipione Riva Rocci e Nikolay Korotkoff. Le prime osservazioni di una relazione tra mortalità e pressione arteriosa elevata, curiosamente riportate da alcune compagnie assicurative, non tardarono ad arrivare e risalgono al 1911 (5).

Già in tale periodo si diffusero le conoscenze circa i sistemi di controllo pressorio a breve e lungo termine, nonché i primi dati sugli effetti anti-ipertensivi di alcuni farmaci, come il tiocianato di sodio, l'esametonio, l'idralazina e la reserpina. Tuttavia, sempre in tale periodo, si diffuse la supposizione che ridurre la pressione arteriosa potesse rappresentare un pericolo per la salute.

Si affermava, cioè, che una pressione arteriosa elevata fosse "essenziale" a vincere le resistenze al flusso offerte dal restringimento dei vasi arteriosi di piccolo calibro. Per quanto in buona fede, la relazione di causalità tra questi due fenomeni venne pertanto interpretata nella direzione sbagliata e l'inerzia nel trattare l'iper-

Tabella 1 - Caratteristiche e principali risultati del Veteran Administration Cooperative study. Adattata da (6).

Coorte	143 uomini
Età media	51 anni
Eleggibilità	PAD 115-129 mmHg
Disegno	Doppio cieco; controllo placebo
Terapia	HCTZ, reserpina, idralazina
Durata	1,5 anni (programmato)
Δ PA	-43/30 mmHg

tensione arteriosa resistette addirittura fino all'inizio degli anni 70.

La prima evidenza sperimentale di un beneficio legato al trattamento dell'ipertensione arteriosa risale al 1968. Il primo trial d'intervento farmacologico (*Tabella 1*) venne condotto su una popolazione di individui con PAD compresa tra 115 e 129 mmHg, randomizzati all'uso di trattamento anti-ipertensivo *vs* nessun trattamento nel gruppo controllo. A meno di 2 anni dall'inizio dello studio, nel gruppo controllo si registrarono quattro eventi fatali attribuibili all'ipertensione arteriosa, mentre nessun evento fu osservato nel gruppo dei soggetti trattati. Simile differenza venne rilevata anche per gli eventi cardiovascolari non fatali (6). La medicina basata sull'evidenza entrava di diritto nel campo dell'ipertensione arteriosa. Un secondo studio, che ricalcava la struttura del primo, confermò la relazione tra riduzione della PA diastolica e riduzione della mortalità: in 389 soggetti con PAD compresa tra 90 e 114 mmHg randomizzati a trattamento anti-ipertensivo *vs* placebo, vennero registrate 19 morti nel gruppo placebo, tutte da causa arteriosclerotica o correlata all'ipertensione e solamente 8 morti nel gruppo dei soggetti. Gli eventi cardiovascolari non fatali interessarono il 55% dei soggetti trattati con placebo e solo il 18% dei soggetti randomizzati a trattamento

attivo (7). L'evidenza di un beneficio legato alla riduzione della PAD <90 mmHg si rafforzò anche alla luce dei risultati dello studio Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP). In 107.440 pazienti randomizzati a trattamento anti-ipertensivo intensivo *vs* convenzionale, si registrò un numero di eventi fu pari al 6,4% a 5 anni nel braccio intensivo, e superiore di circa il 17% nel braccio convenzionale. Tali dati risultavano significativi anche nel sottogruppo di pazienti con PAD compresa tra 90 e 104 mmHg (8).

Visti da una prospettiva leggermente differente, i risultati dei primi importanti trials di intervento farmacologico nell'ipertensione arteriosa definirono con chiarezza un assioma fondamentale del rischio cardiovascolare, cioè che l'entità del beneficio clinico in termini di riduzione delle morti varia in funzione del rischio assoluto. Pertanto, la dimostrazione di una mancanza di efficacia in termini di riduzione delle morti totali tra due gruppi di pazienti randomizzati a differenti obiettivi pressori non necessariamente va considerata una dimostrazione di futilità, quanto piuttosto può essere messa in relazione alla potenza statistica dello studio oppure al livello di rischio cardiovascolare nella popolazione in esame. In tale ottica vanno interpretati i risultati di due studi clinici: lo studio OSLO e lo studio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Nello studio OSLO vennero arruolati solamente 785 uomini di età compresa tra 40 e 49 anni, seguiti per 5 anni e randomizzati a due target terapeutici: braccio intensivo (PA <140/90 mmHg) *vs* braccio convenzionale (PA <170/110 mmHg). Il numero degli eventi CV (20 nel gruppo convenzionale e 18 nel gruppo intensivo) fu talmente esiguo da non raggiungere la significatività statistica. Osservando,

tuttavia, l'effetto del trattamento sugli indicatori di danno d'organo, era chiaro il beneficio legato alla maggiore riduzione pressoria nel gruppo randomizzato a trattamento intensivo (9). Nel caso dello studio MRFIT, condotto in 12.866 individui di età compresa tra 35 e 75 anni, si registrò un tasso di mortalità totale significativamente inferiore rispetto a quanto osservato negli studi precedenti. Di conseguenza, non si registrarono differenze significative tra il gruppo randomizzato a trattamento intensivo di tutti i fattori di rischio (4,1%) *vs* trattamento convenzionale (4,0%) (10). Era cioè evidente che la diffusione del trattamento anti-ipertensivo stava comportando una riduzione del rischio CV assoluto in tutta la popolazione, e pertanto il numero degli eventi attesi nel braccio placebo risultava più basso del previsto.

Nello studio Hypertension Optimal Treatment (HOT), i soggetti ipertesi con PAD compresa tra 100 e 115 mmHg vennero randomizzati per la prima volta ad un obiettivo pressorio inferiore a 90 mmHg. Vennero identificati tre target di PA diastolica corrispondenti a 90 mmHg, 85 mmHg e 80 mmHg. Il numero delle morti totali (*Tabella 2*) non si discostò significativamente tra i tre gruppi, ed addirittura vi era un trend non significativo in incremento nei gruppi randomizzati a PAD progressivamente più bassa. Al contrario, nel sottogruppo dei soggetti diabetici, il trend era completamente invertito rispetto alla popolazione totale, sebbene anche in questo caso i risultati non raggiunsero i livelli di significatività statistica per quanto riguarda la mortalità totale (11). Se, pertanto, da una parte si ebbe una conferma sperimentale dell'assenza di un chiaro beneficio nel ridurre la PAD <90 mmHg, tale discorso rimaneva non completamente confermato nei soggetti

Tabella 2 - Mortalità cardiovascolare e totale nello studio HOT (Hypertension Optimal Treatment). Adattata da (11).

	Event	Number of events	Events/1000 patient-years	p for trend	Comparison	Relative risk (95% CI)
Non DM	Cardiovascular mortality					
	<90 mm Hg	87	3.7		90 vs 85	0.97 (0.72-1.90)
	<85 mm Hg	90	3.8		85 vs 80	0.93 (0.70-1.24)
	<80 mm Hg	96	4.1	0.49	90 vs 80	0.90 (0.68-1.21)
	Total mortality					
	<90 mm Hg	188	7.9		90 vs 85	0.97 (0.79-1.19)
	<85 mm Hg	194	8.2		85 vs 80	0.93 (0.77-1.14)
<80 mm Hg	207	8.8	0.32	90 vs 80	0.91 (0.74-1.10)	
DM	Cardiovascular mortality					
	<90 mm Hg	21	11.1		90 vs 85	0.99 (0.54-1.82)
	<85 mm Hg	21	11.2		85 vs 80	3.0 (1.29-1.24)
	<80 mm Hg	7	3.7	0.016	90 vs 80	3.0 (1.28-7.08)
	Total mortality					
	<90 mm Hg	30	15.9		90 vs 85	1.03 (0.62-1.71)
	<85 mm Hg	29	15.5		85 vs 80	1.72 (0.95-3.14)
<80 mm Hg	17	9.0	0.068	90 vs 80	1.77 (0.98-3.21)	

diabetici. I risultati sollevarono per la prima volta la problematica che a differenti condizioni cliniche corrispondano differenti obiettivi pressori.

Per molto tempo si è ritenuto che la PAD rappresentasse una misura più stabile e veritiera di ipertensione arteriosa, in quanto meno soggetta a fluttuazioni acute, nonché fenotipo correlabile alle aumentate resistenze arteriose periferiche. È invece noto che con l'invecchiamento la PAD progressivamente decresce a partire dai 55 anni. Di conseguenza, molti individui soprattutto anziani presentano elevati valori di PAS e normali di PAD, una condizione definita ipertensione sistolica isolata. Uno dei primi studi in cui venne valutato il beneficio del trattamento dell'ipertensione sistolica isolata fu lo studio Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): 4.736 soggetti con PAS >160 mmHg e PAD <90 mmHg

vennero randomizzati a trattamento attivo con clortalidone ed atenololo *vs* placebo. Nel corso dei 4,5 anni di follow-up, l'incidenza di eventi fatali totali fu significativamente inferiore (-13%) nel gruppo trattato *vs* gruppo controllo (12). Risultati piuttosto simili vennero osservati nello studio Syst-EUR, dove i soggetti con età >60 anni ed ipertensione sistolica isolata (definita come PAS compresa tra 160-219 mmHg e PAD <95 mmHg) vennero randomizzati a trattamento attivo *vs* placebo. La riduzione del numero degli eventi totali fu dello stesso ordine dello studio SHEP (-14%) per quanto, in questo caso, la differenza non risultò statisticamente significativa (13). L'efficacia del trattamento anti-ipertensivo nella popolazione anziana trovò ulteriore conferma nello studio Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-HTN), in cui vennero arruolati 1.627 soggetti di età comprese

sa tra 70 e 84 anni, con PAS compresa tra 180 e 230 mmHg e PAD compresa tra 90 e 105 mmHg, randomizzati a trattamento anti-ipertensivo *vs* placebo. Per quanto il numero dei pazienti fu relativamente esiguo ed il follow-up relativamente breve (25 mesi), il numero delle morti registrate nel braccio dei soggetti trattati fu significativamente inferiore a quelle osservate nel gruppo placebo (36 morti *vs* 63) (14). Ancora una volta si confermava che il beneficio in termini di mortalità totale varia in proporzione al livello di rischio cardiovascolare assoluto.

A partire dagli anni 2000 e per i 15 anni successivi, le evidenze sperimentali di un beneficio legato alla riduzione della PAS <160 mmHg emersero solo sotto forma di dati osservazionali, analisi post-hoc di trials clinici, oppure come risultati di meta-analisi. Tra le tante meta-analisi pubblicate a riguardo, interessanti furono i risultati di un lavoro pubblicato nel 2011 che ha considerato i risultati cumulativi di tutti i trials clinici che riportassero la randomizzazione della popolazione a differenti target pressori. Lo studio, basato sui dati di 32 trials randomizzati e controllati, con una popolazione complessiva di 201.566 ipertesi, ha confrontato il beneficio legato alla riduzione pressoria suddividendo la popolazione in 4 gruppi in base ai valori di PAS raggiunta durante trattamento. I risultati hanno mostrato che, indipendentemente dalla PA di partenza, ad una maggiore

riduzione della PA sistolica corrisponde sempre una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. Ciò si verifica, ed in misura non dissimile dagli altri gruppi, anche nel gruppo di soggetti in cui la PAS raggiunta in corso di trattamento è inferiore a 140 mmHg (15).

In tale contesto assumono particolare rilievo i risultati del recente studio Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), un trial clinico che ha randomizzato individui ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare a due obiettivi di trattamento: PAS <140 mmHg (trattamento convenzionale) e PAS <120 mmHg (trattamento intensivo). Lo studio ha escluso dall'arruolamento i soggetti diabetici ed i soggetti con stroke, in quanto in altri contesti sperimentali non era stato osservato un beneficio legato al trattamento intensivo dei valori di PAS. Il gruppo dei soggetti randomizzati a trattamento intensivo presentava una PAS media in corso di trattamento pari a 121 mmHg, mentre la PAS media nel gruppo convenzionale era pari a 136 mmHg. Il trial è stato prematuramente interrotto, dopo circa 3,3 anni di follow-up, per l'evidenza di un beneficio legato ad una riduzione degli eventi cardiovascolari nel braccio intensivo (1,65%/anno *vs* 2,19%/anno, -26%) e della concomitante riduzione della mortalità totale, inferiore del 27% rispetto al trattamento convenzionale (Tabella 3). Nel braccio randomizzato a trattamento intensivo *vs*

Tabella 3 - Mortalità cardiovascolare e totale nello studio HOT (Hypertension Optimal Treatment). Adattata da (11).

Outcome	Intensive Treatment		Standard Treatment		Hazard Ratio (95% CI)	P value
	no. of patient (%)	% per year	no. of patient (%)	% per year		
All participants	(N=4678)		(N=4683)			
Death from cardiovascular causes	37 (0.8)	0.25	65 (1.4)	0.43	0.57 (0.38-0.05)	0.005
Death from any cause	155 (3.3)	1.03	210 (4.5)	1.40	0.73 (0.60-0.90)	0.003

convenzionale è stata registrata una riduzione dell'insorgenza di scompenso cardiaco ed un incremento del numero degli eventi avversi indesiderati di severa entità, quali sincope, insufficienza renale acuta ed anomalie idro-elettrolitiche (16). Per quanto alcuni aspetti del trial rimangono ancora da interpretare ed i risultati siano non completamente generalizzabili, i risultati del trial SPRINT hanno riaperto nuovamente il dibattito circa l'obiettivo pressorio di PAS da raggiungere in corso di trattamento anti-ipertensivo.

L'ultimo tassello al dibattito, in ordine temporale, è rappresentato da una network meta-analisi, recentemente pubblicata sulla rivista JAMA Cardiology, in cui è stata osservata una significativa riduzione della mortalità totale e cardiovascolare nei soggetti in cui la PAS in corso di trattamento era compresa tra 120 e 125 mmHg, non solamente in confronto ai soggetti con PAS <140 mmHg (HR per eventi cardiovascolari 0,68, HR per mortalità totale 0,79), ma anche in confronto ai soggetti con PAS <130 mmHg (HR per eventi cardiovascolari 0,82, HR per mortalità totale 0,74) (17). Per quanto sorprendenti, tali risultati vanno interpretati con cautela, alla luce del numero piuttosto esiguo di studi in cui l'obiettivo pressorio era rappresentato da PAS <125 mmHg.

Beneficio dei farmaci anti-ipertensivi legato alla classe farmacologica

Abbiamo osservato che l'entità della riduzione pressoria e ed il raggiungimento di uno specifico obiettivo pressorio sono due parametri strettamente collegati al beneficio del trattamento anti-ipertensivo. Data l'elevata disponibilità di molecole e classi farmacologiche ad attività anti-ipertensiva, un aspetto importante

da valutare è se alcune di esse abbiano dimostrato un effetto sulla riduzione della mortalità totale e cardiovascolare a parità di attività anti-ipertensiva. Occorre premettere, tuttavia, che la dimostrazione di una riduzione della mortalità totale associata o meno all'utilizzo di un farmaco anti-ipertensivo, non rappresenta un obiettivo facilmente percorribile. Spesso, infatti, i trials clinici non sono disegnati in modo da includere una popolazione talmente ampia da avere sufficiente potenza statistica per dimostrare una riduzione delle morti complessive, anche perché tale obiettivo, se consideriamo la popolazione ipertesa, richiederebbe una durata del trial particolarmente lunga.

In questo contesto, prendere in considerazione il numero degli eventi cardiovascolari, che necessariamente sono correlati all'aspettativa di vita, oppure l'insorgenza/regressione di marcatori subclinici di danno d'organo come indicatori di beneficio può rappresentare una scelta piuttosto condivisibile. D'altra parte occorre sempre considerare i rischi connessi al trattamento ed i suoi potenziali effetti avversi, che ad esempio potrebbero incrementare il numero delle morti di natura non cardiovascolare.

Nel campo dell'ipertensione arteriosa, sono numerosi gli studi clinici di confronto tra classi farmacologiche. Essi sono stati condotti nell'intenzione di valutare se, a parità di effetto anti-ipertensivo, l'utilizzo di una specifica molecola o di una classe di farmaci, si accompagnasse o meno ad un beneficio clinico. Nella maggior parte dei casi, tali studi hanno dato esito negativo, cioè hanno dimostrato che la riduzione degli eventi è generalmente e quasi esclusivamente mediata dall'entità della riduzione pressoria osservata. Vi sono tuttavia alcune eccezioni che meritano particolare menzione, anche in relazione al significato

che i risultati dei trials di intervento hanno acquisito nel tempo.

Uno dei più importanti studi a tal riguardo è lo studio Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), uno tra i più numerosi trial mai condotti nella popolazione ipertesa. Lo studio ha arruolato circa 42.000 individui ipertesi, randomizzati al trattamento con ACE-inibitore (lisinopril), Ca⁺⁺-antagonista diidropiridinico (amoldipina), diuretico tiazidico (clortalidone) ed alfa-bloccante (doxazosin). Dopo circa 3 anni dall'arruolamento, il gruppo di soggetti randomizzati a doxazosin, confrontati con i soggetti che assumevano clortalidone, ha presentato un incremento significativo dei casi di stroke ed angina, nonché un tasso di incidenza di scompenso cardiaco raddoppiato (18). Per quanto, dopo circa 3 anni, né la mortalità totale, né il numero degli eventi cardiovascolari fossero risultati differente tra i due gruppi, tali osservazioni sono risultate sufficienti perché doxazosin venisse escluso dai farmaci di primo impiego per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. I risultati della restante parte dello studio hanno successivamente confermato una sostanziale equivalenza tra i tre gruppi di farmaci, sebbene il gruppo dei soggetti randomizzati a clortalidone, in confronto a lisinopril ed amlodipina, manifestasse una proporzione inferiore di incidenza di scompenso cardiaco (19).

I possibili effetti cardiovascolari le-

gati all'utilizzo dei beta-bloccanti nella popolazione ipertesa sono stati presi in considerazione in due importanti studi: lo studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) e lo studio Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE).

Lo studio ASCOT ha confrontato due differenti schemi terapeutici rappresentati da una combinazione di beta-bloccante e diuretico tiazidico (atenololo/clortalidone) ed una combinazione di ACE-inibitore e Ca⁺⁺ antagonista diidropiridinico (perindopril/amlodipina). Sono stati arruolati 19.257 ipertesi. Il trial è stato sospeso precocemente, a distanza di 5,5 anni dall'inizio, per l'evidenza nel gruppo dei soggetti randomizzati ad atenololo/clortalidone di un incremento significativo di eventi cardiaci maggiori (morte cardiovascolare + IMA non fatale), di mortalità totale (15,5 ogni 1.000 pazienti/anno nel gruppo atenololo/clortalidone, 13,9 nel gruppo perindopril/amlodipina, p=0,025) e di mortalità cardiovascolare (Tabella 4). È interessante notare che tale differenza è stata osservata nonostante non vi fossero sostanziali differenze di pressione arteriosa tra i due gruppi in trattamento. Un altro aspetto importante osservato in questo studio è relativo all'evidenza che il trattamento con perindopril/amlodipina si accompagnava ad una riduzione del tasso di incidenza di diabete mellito e di insufficienza renale (20). Si può infatti ipotizzare che la differenza di mortalità tra i due gruppi sia da porre

Tabella 4 - Principali risultati dello studio ASCOT. Adattata da (20).

	Amlodipine-based regimen (n=9639)		Atenol-based		
	Number (%)	Rate per 1000	Number (%)	Rate per 1000	Unadjusted HR (95%CI)
All-cause mortality	738 (8%)	13.9	820 (9%)	15.5	0.89 (0.65-9.99)
Cardiovascular mortality	263 (3%)	4.9	342 (4%)	6.5	0.76 (0.81-0.90)

in relazione ad una maggiore frequenza di insorgenza nel gruppo randomizzato ad atenololo/clortalidone di diabete mellito ed insufficienza renale cronica, due patologie caratteristicamente associate ad una prognosi cardiovascolare avversa. Lo studio LIFE ha confrontato l'efficacia di losartan, un inibitore recettoriale dell'angiotensina-II (Angiotensin-II Receptor Blocker, ARB), in confronto ad atenololo. Il trial è stato condotto in una popolazione di 9.193 individui ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra (VS). Lo studio, della durata di 5 anni, ha dimostrato una riduzione significativa del numero degli stroke nel gruppo di soggetti randomizzati a losartan, ed una riduzione più esigua e statisticamente non significativa della mortalità cardiovascolare (21). Anche in questo caso, il trattamento con un farmaco inibente il sistema renina-angiotensina si è rivelato efficace nel ridurre l'insorgenza di diabete mellito. Come nel caso dello studio ASCOT, anche nello studio LIFE non si sono verificate differenze significative in termini di riduzione pressoria tra i due gruppi di trattamento.

In definitiva, l'utilizzo dei beta-bloccanti, in confronto a farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina o Ca^{++} antagonisti diidropiridinici, sembrerebbe accompagnarsi ad un profilo di rischio cardiovascolare leggermente più sfavorevole, soprattutto per quanto riguarda gli eventi cerebrovascolari. Alcune meta-analisi che hanno incluso i trials con beta-bloccanti, hanno successivamente dato conferma sperimentale a tale ipotesi (22, 23). Per contro, l'evidenza che la combinazione di ACE-inibitore e Ca^{++} antagonista sia efficace nel ridurre la mortalità totale indipendentemente dalla riduzione pressoria, dato estratto dallo studio ASCOT, rappresenta al momento una delle poche evidenze derivanti da un trial randomizzato e controllato.

Lo studio Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), un trial d'intervento di ampie dimensioni, ha confrontato l'efficacia terapeutica di ramipril e telmisartan, o loro associazione, in una popolazione di 8.502 ipertesi. Dai risultati non sono emerse differenze significative tra i due gruppi né in termini di controllo pressorio, né in termini di mortalità totale o di eventi cardiovascolari. Tuttavia, il gruppo randomizzato al trattamento di combinazione ha presentato un numero di eventi avversi significativamente superiore degli altri due gruppi, per quanto tali eventi non si riflettessero in un incremento effettivo degli eventi fatali (24).

Relativamente al confronto tra ACE-inibitori ed ARBs, una recente metanalisi condotta su 106 trials randomizzati e controllati, per un totale di 254.301 pazienti, è giunta ad interessanti conclusioni: è stato osservato che, in confronto a placebo, l'utilizzo di ACE-inibitori appare accompagnarsi ad un miglioramento della sopravvivenza totale (RR ACE-inibitori *vs* placebo 0,89, 95% CI 0,80-1,00), mentre ciò non è osservabile per gli ARB (RR ACE-inibitori *vs* placebo 1,01, 95% CI 0,96-1,06). Tuttavia, se si considerano gli studi condotti solo a partire dal 2000, tale differenza non si evidenzia più. Negli studi considerati, infatti, il numero degli eventi cardiovascolari occorsi nel gruppo placebo degli studi eseguiti con ACE-inibitori era significativamente superiore a quello dei più recenti studi condotti con ARB (25). Ciò dimostrerebbe ancora una volta che il beneficio di un trattamento è direttamente proporzionale al rischio cardiovascolare assoluto della popolazione su cui il farmaco è stato testato.

Lo studio Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension

(ACCOMPLISH), in cui una popolazione di 11.506 ipertesi è stata randomizzata a terapia di combinazione con benazepril/idroclorotiazide o benazepril/amlodipina, ha suscitato particolare interesse dimostrando, a parità di riduzione pressoria, un numero inferiore di mortalità ed eventi di natura cardiovascolare nel gruppo dei soggetti randomizzati a benazepril/amlodipina. Il numero cumulativo di eventi cardiovascolari, come IMA e stroke fatali o non fatali, è risultato infatti inferiore del 20% nel gruppo randomizzato a benazepril/amlodipina. Per quanto anche in questo caso, il numero di morti complessive non fosse significativamente differente tra i due gruppi (RR 0,90, $p=0,24$), l'analisi combinata degli end-point secondari ha confermato un chiaro beneficio legato al trattamento con benazepril/amlodipina. Occorre tuttavia specificare che parte dei risultati può trovare ragione nel fatto che idroclorotiazide, rispetto ad altri analoghi di classe come clortalidone, bendroflumetiazide ed indapamide, presenta un profilo di efficacia inferiore in termini di riduzione pressoria (26), che si ripercuote in un numero superiore di eventi cardiovascolari fatali superiore, così come osservato in una recente meta-analisi (27).

Conclusioni

In circa 40 anni di trials clinici condotti su popolazioni di ipertesi, è stato possibile accumulare numerose conoscenze che hanno definito con chiarezza come il rischio cardiovascolare aumenta all'au-

mentare dei valori pressori e come il beneficio del trattamento anti-ipertensivo è proporzionale all'entità della loro riduzione. Mentre non vi è alcuna evidenza sperimentale a favore di un target di PA diastolica <90 mmHg, i recenti dati dello studio SPRINT ed una recente metanalisi suggeriscono che vi può essere un'ulteriore riduzione della mortalità totale se l'obiettivo terapeutico di PA sistolica viene ridotto addirittura al di sotto di 120-125 mmHg. Nell'ambito della numerosa letteratura delle analisi head-to-head tra classi di farmaci anti-ipertensivi, vi è motivo di ritenere che, a parità di efficacia, non vi sono sostanziali differenze tra ACE-inibitori, ARBs, Ca^{++} antagonisti e diuretici in termini di protezione da eventi cardiovascolari fatali.

Spicca, tuttavia, l'eccezione dei beta-bloccanti, associati ad una inefficace protezione cerebrovascolare. Diversi studi hanno confermato che ACE-inibitori ed ARBs sono associati a ridotta incidenza di diabete mellito ed insufficienza renale, mentre i diuretici tiazidici, con la probabile eccezione dell'idroclorotiazide, sono farmaci efficaci nel ridurre il numero delle morti cardiovascolari, anche attraverso una maggiore protezione dall'insorgenza di scompenso cardiaco.

In definitiva, tra i farmaci di cui si dispone per il trattamento del paziente iperteso, la scelta migliore rimane comunque una scelta personalizzata, che tenga conto dell'efficacia del farmaco, del rischio assoluto del paziente e del rischio individuale legato alla presenza altre co-morbidità.

RIASSUNTO

In circa 40 anni di *trial* clinici condotti su popolazioni di ipertesi, è stato possibile accumulare numerose conoscenze che hanno definito con chiarezza come il rischio cardiovascolare aumenta all'aumentare dei valori pressori e come il beneficio del trattamento anti-ipertensivo è proporzionale all'entità della loro riduzione. Nelle analisi *head-to-head* tra classi di farmaci anti-ipertensivi, non vi sono sostanziali differenze tra ACE-inibitori, ARBs, Ca⁺⁺antagonisti e diuretici in termini di protezione da eventi cardiovascolari fatali. Spicca l'eccezione dei beta-bloccanti, associati a una inefficace protezione cerebrovascolare. Diversi studi hanno confermato che ACE-inibitori e ARBs sono associati a ridotta incidenza di diabete mellito e insufficienza renale, mentre i diuretici tiazidici, con la probabile eccezione dell'idroclorotiazide, sono efficaci nel ridurre il numero delle morti cardiovascolari, anche attraverso una maggiore protezione dall'insorgenza di scompenso cardiaco. La scelta del miglior trattamento anti-ipertensivo deve essere personalizzata, tenendo conto dell'efficacia del farmaco e del rischio individuale legato alla presenza di altre comorbidità.

Parole chiave: *Ipertensione, Rischio cardiovascolare, Danno degli organi bersaglio.*

Bibliografia

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217-23.
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016; 134: 441-50.
3. Taddei S. Combination therapy in hypertension: what are the best options according to clinical pharmacology principles and controlled clinical trial evidence? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015; 15: 185-94.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. 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.
5. Fisher JW. The diagnostic value of the sphygmomanometer in examinations for life insurance. *JAMA*. 1914; 63: 1752-1754.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA*. 1967; 202: 1028-34.
7. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: II-results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA*. 1970; 213: 1143-52.
8. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA*. 1979; 242: 2562-71.
9. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med*. 1980; 69: 725-32.
10. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 1982; 248: 1465-77.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998; 351: 1755-62.
12. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991; 265: 3255-64.
13. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350: 757-764.
14. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991; 338: 1281-5.
15. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F,

- Ninomiya T, Kengne AP et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2011; 29: 4-16.
16. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2103-16.
 17. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017. [Epub ahead of print].
 18. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000; 283: 1967-75.
 19. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-97.
 20. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BP-LA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 16; 366: 895-906.
 21. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995-1003.
 22. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: CD002003.
 23. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366: 1545-53.
 24. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1547-459.
 25. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91: 51-60.
 26. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 590-600.
 27. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012; 59: 1110-7.