



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatría

LETTURA

Studio VALUE e continuum cardiovascolare

VALUE Study and cardiovascular continuum

E. MALACCO

Divisione di Medicina Interna, Ospedale "L. Sacco", Polo Universitario, Milano

The adverse effects of angiotensin II on blood pressure and vascular function have been well established in both experimental and clinical investigations. Ang II play a pivotal role in the pathophysiology of vascular disease through its ability to cause abnormal vasoconstriction, activation of the sympathetic nervous system, impairment of endothelial function, induction of vascular hypertrophy, increased potential for thrombosis, and increase in superoxide formation. The treatment of hypertension with agents that block the deleterious effects of Ang II offer a compelling strategy for not only blood pressure but also improving vascular function and health. While the control of blood pressure is of paramount importance in reducing the rate cardiovascular disease, agents that positively impact hypertension, oxidative stress, and endothelial function confer the potential improve vascular structure and function. Both inhibiting the production of Ang II and blocking its action at the receptor expand therapeutic opportunities for treating hypertension, heart failure, nephropathy, and reducing incident diabetes. VALUE trial compared cardiovascular outcomes in 15,313 hypertensive patients randomized to regimens based on the angiotensin receptor blocker valsartan or the 3rd generation calcium channel blocker amlodipine. VALUE provides three important messages for the way we treat hypertension: blood pressure control should be rigorous and also prompt, therapy based on an angiotensin receptor blocker delays the onset of diabetes and its adverse consequences, for optimal cardiovascular risk protection, tight blood pressure control include AT1 receptor blockade.

Key words: Treatment of hypertension • Ang II receptor antagonist • Trials

L'importanza che l'ipertensione arteriosa riveste nella pratica clinica non appare certo determinata dal rialzo pressorio in quanto tale. Se si è reso necessario identificare valori di pressione arteriosa al di sopra dei quali parlare di ipertensione arteriosa, è tuttavia vero che il reale interesse clinico sta nella relazione diretta e continua esistente fra livelli di pressione arteriosa e rischio di eventi cerebro e cardiovascolari e di patologia renale. Questa relazione comporta che all'aumentare dei valori pressori aumenti il rischio e che, per analogia, ad una prolungata riduzione dei livelli di pressione arteriosa diastolica, anche dell'ordine di 5 mmHg, si associ una riduzione del rischio di eventi cerebro cardiovascolari del 30-35%. Un'associazione altrettanto stretta esiste fra valori di pressione arteriosa e rischio di patologia coronarica. L'ipertensione arteriosa rappresenta effettivamente uno dei principali fattori predisponenti all'insorgenza di patologia cardiovascolare su base aterosclerotica. Sebbene ipertensione arteriosa e malattia aterosclerotica costituiscano due entità patologiche distinte, l'aumento dei valori pressori accelera la progressione dell'aterogenesi, aumentando di 2-3 volte il rischio di eventi cardiovascolari ad essa correlati. Se tradizionalmente l'attenzione è stata prevalentemente rivolta all'aumento dei valori di pressione diastolica, nel corso dell'ultimo decennio i risultati di numerosi studi prospettici hanno messo in evidenza come



PACINeditore

■ Corrispondenza: prof. Ettore Malacco, via G.B. Grassi 74, 20153 Milano, Italy - Tel. +39 02 39042804 - E-mail: ettore.malacco@tiscalinet.it

L'aumento della pressione sistolica rappresenta un indice ancora più sensibile del rischio di eventi cardiovascolari. I dati del *Framingham Heart Study*, relativi ad un follow-up della durata di oltre 30 anni condotto su un campione della popolazione comune, mostrano come all'incirca il 35% degli eventi cardiovascolari su base aterosclerotica registrati fosse attribuibile alla concomitante o preesistente patologia ipertensiva. L'incidenza di tutte le forme di cardiopatia ischemica risultava aumentata nei pazienti ipertesi e l'entità del rischio appariva direttamente proporzionale alla gravità dell'ipertensione arteriosa. La patologia ipertensiva sembrava peraltro associarsi in maniera particolarmente significativa all'insorgenza di infarto miocardico silente o non-silente. Tutti i maggiori trials clinici condotti negli ultimi anni, pur impiegando regimi farmacologici differenti e considerando categorie di pazienti ipertesi diverse per fascia di età, patologie concomitanti, forma e grado di ipertensione arteriosa, hanno dimostrato che una riduzione dei valori di pressione arteriosa si accompagna ad una sensibile riduzione della mortalità e morbilità da patologia cardio- e cerebrovascolare. Sia in rapporto agli eventi cerebrovascolari che agli eventi ischemici miocardici non appare per altro identificabile un limite inferiore nell'intervallo di valori normali di pressione arteriosa al di sotto del quale il rischio non continui a diminuire. Come indicato nelle linee guida pubblicate, obiettivo principale nel trattamento anti-ipertensivo deve essere quello di ottenere la massima riduzione della pressione arteriosa e conseguentemente la massima riduzione del rischio totale di mortalità e morbilità cardiovascolare. Obiettivo da raggiungere sia riducendo la pressione arteriosa a valori normali o ottimali, sia correggendo eventuali fattori di rischio concomitanti e riservando un'attenzione clinica anche ai soggetti con valori di pressione arteriosa cosiddetti "normali-alti", potenzialmente predisposti al futuro sviluppo di ipertensione arteriosa. Nel corso degli ultimi decenni si è osservata un'aumentata prevalenza di ipertensione arteriosa. Ciò è verosimilmente da mettere in relazione sia all'invecchiamento della popolazione, sia agli sforzi stessi mirati alla diagnosi e al trattamento precoce, a stadi più bassi dell'ipertensione arteriosa, con conseguente aumento della percentuale di soggetti consapevoli della loro patologia ipertensiva. Tuttavia si ritiene che nella maggior parte del mondo solo 1/8 dei pazienti ipertesi sia adeguatamente trattato. Il che sottolinea come il problema dell'ipertensione arteriosa rimanga nonostante le dimostrazioni della sua importanza, un problema aperto.

Gli inibitori recettoriali dell'angiotensina II nel continuum cardiovascolare

Da tempo è noto che gli effetti fisiologici dell'angiotensina II sono fondamentali per la regolazione degli apparati cardiocircolatorio e renale. Questo ormone peptidico è stato ben caratterizzato per la sua potente azione vasocostrittrice e sono da tempo disponibili in terapia farmaci anti-ipertensivi che ne bloccano la produzione attraverso l'inibizione dell'enzima di conversione (ACE-inibitori). D'altra parte, più di recente, sono stati introdotti in terapia farmaci in grado di bloccare l'azione a livello recettoriale dell'Ang II. Numerose ricerche di base e cliniche hanno documentato l'efficacia di questi farmaci; il ruolo di queste nuove molecole e la loro possibilità di impiego nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, dello scompenso cardiaco e del post-infarto. Numerosi studi hanno dimostrato che gli effetti dell'Ang II sono mediati da recettori specifici presenti nei tessuti: le azioni meglio conosciute dell'Ang II, cioè quelle relative alla regolazione della pressione arteriosa e del bilancio idroelettrolitico, sono attribuibili alla stimolazione dei recettori AT1, mentre la recente disponibilità di ligandi altamente selettivi ha consentito di identificare una seconda tipologia recettoriale denominata AT2.

Per quanto riguarda gli aspetti funzionali, la stimolazione dei recettori AT1 determina vasocostrizione, secrezione di aldosterone, ipertrofia, crescita cellulare e liberazione di catecolamine, mentre la stimolazione dei recettori AT2 induce vasodilatazione, inibizione della crescita ed apoptosi. Queste osservazioni, ormai ampiamente documentate sul piano sperimentale, sembrano delineare, una sorta di dualismo funzionale, tra le due popolazioni recettoriali, sia dal punto di vista degli effetti emodinamici che per gli effetti strutturali a livello tissutale. L'Ang II potrebbe svolgere un'azione favorevole in condizioni cliniche di rilevante importanza prognostica, come l'ipertrofia ventricolare sinistra o come i processi di rimodellamento del cuore scompensato, se fosse possibile favorirne una interazione prevalente o esclusiva con i recettori AT2. Questa considerazione ha aperto una nuova prospettiva per l'impiego clinico dei farmaci sartani, di cui il valsartan è uno dei primi sviluppati che agiscono mediante il blocco recettoriale prevalente sui recettori AT1. Tanto maggiore è la selettività di un inibitore recettoriale dell'Ang II, tanto più favorevole risulterà il rapporto funzionale tra le due popolazioni recettoriali, perché a seguito della somministrazione di un farmaco altamente selettivo, ad un blocco elevato dei recettori AT1 farà riscontro

una elevata disponibilità dei recettori AT2 per la stimolazione da parte dell'Ang II. Il grado di selettività è differente per i sartani, essendo massimo per il valsartan, che risulta 3 volte più selettivo degli altri farmaci della classe. L'utilizzo del valsartan assicura pertanto, a fronte di un blocco elevato di AT1, la massima disponibilità dei recettori AT2 per la stimolazione da parte dell'Ang II. Ciò comporta vantaggi terapeutici potenziali sia dal punto di vista emodinamico, relativamente all'effetto sui valori pressori nel paziente iperteso, sia per quanto riguarda le azioni strutturali che si traducono in una più elevata protezione nei confronti dello sviluppo e della progressione del danno d'organo, particolarmente a livello cardiaco e vascolare.

Lo studio VALUE (Valsartan-Antihypertensive Long-Term Use Evaluation)

Lo studio VALUE è stato disegnato come uno studio prospettico, in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo, a gruppi paralleli. È stato condotto in 31 Paesi, con la partecipazione di 934 Centri, nei quali sono stati arruolati 15.245 pazienti ipertesi di età pari a 50 aa o superiore, con un profilo di rischio cardiovascolare elevato per la presenza di fattori di rischio e/o patologie concomitanti, come la cardiopatia ischemica (45,8% dei pazienti), ipercolesterolemia (33,3%), diabete mellito di tipo II (31,6%), pregresso ictus o TIA (19,8%). Il 92,3% dei pazienti inclusi nello studio era già in trattamento con farmaci anti-ipertensivi prima di iniziare la sperimentazione. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con valsartan 80 mg/die od amlodipina 5 mg/die. L'obiettivo per la pressione arteriosa era < 140/90. Dopo le prime 4 settimane di trattamento i pazienti che non avevano raggiunto i valori pressori target sono stati sottoposti ad una progressiva titolazione del trattamento terapeutico. Da prima sono state raddoppiate le posologie sia di valsartan (160 mg/die) sia di amlodipina (10 mg/die) per un ulteriore periodo di quattro settimane; in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo pressorio, ai farmaci in studio è stata aggiunta idroclorotiazide alla dose di 12,5 mg/die per quattro settimane, eventualmente incrementabile a 25 mg/die in caso di mancato controllo pressorio. L'obiettivo di VALUE era volto a testare se gli effetti di valsartan, a parità di controllo della pressione arteriosa, fossero superiori a quelli di amlodipina sull'endpoint combinato: mortalità cardiaca (morte cardiaca im-

provvisa, infarto miocardico fatale, morte durante o dopo angioplastica coronarica, morte per scompenso cardiaco) e morbilità cardiaca (infarto miocardico non fatale, scompenso cardiaco di nuova insorgenza ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco). Lo studio ha inoltre previsto alcuni endpoint secondari (ictus fatale/non-fatale) e la valutazione sia della mortalità per tutte le cause sia della comparsa di diabete mellito di nuova insorgenza. La durata effettiva del trattamento è stata di 4,2 anni. Per quanto riguarda il controllo pressorio la percentuale di pazienti che aveva raggiunto il target pressorio (60%) era tra le più alte finora registrati nei grandi trials sull'ipertensione ed alla conclusione dello studio i valori medi registrati sono stati pari 139,3/79,2 mmHg nel gruppo valsartan e 137,5/77,7 mmHg nel gruppo amlodipina. Il controllo della pressione arteriosa è stato quindi raggiunto in una rilevante percentuale di pazienti in entrambi i gruppi. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nell'endpoint combinato di mortalità cardiaca, nonostante le differenze pressorie registrate nei primi mesi dello studio nei due gruppi. Relativamente agli endpoint secondari si è osservata una riduzione nelle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco a favore di valsartan. Un dato di particolare interesse è quello relativo all'incidenza di diabete di nuova insorgenza che è notevolmente e significativamente più basso nel gruppo di pazienti trattati con valsartan (13,1%) rispetto a quelli del gruppo amlodipina (16,4%) con una riduzione del rischio del 23%. È la prima volta che viene dimostrata in un grande trial la superiorità di un antagonista recettoriale dell'Angiotensina II rispetto ad un calcioantagonista nel ridurre lo sviluppo di diabete e questo dato rappresenta un elemento importante nella valutazione del trattamento anti-ipertensivo anche in quei pazienti a rischio di sviluppare diabete. I due trattamenti sono stati ben tollerati; i pazienti trattati con valsartan hanno tuttavia dimostrato una probabilità di sviluppare edemi periferici dimezzata rispetto ad amlodipina. I dati che emergono dallo studio VALUE, in particolare le differenze a favore di valsartan relativamente alla minore incidenza di scompenso cardiaco e di diabete mellito di nuova insorgenza, suggeriscono anche l'importanza di adottare nei pazienti ipertesi ad alto rischio terapie farmacologiche dimostrate protettive a livello cardiaco e metabolico. Si può concludere che valsartan rappresenti alla luce dei risultati clinici fino ad ora ottenuti uno dei farmaci più utili nella terapia dell'ipertensione arteriosa e delle sue complicanze.

Il ruolo fisiopatologico del sistema renina-angiotensina nelle malattie cardiovascolari e renali ha assunto oggi un significato di primo piano. L'antagonismo farmacologico dell'attività di questo sistema è diventato un intervento prioritario in numerose condizioni patologiche. Negli ultimi anni, agli ACE-inibitori si è affiancata una nuova strategia di blocco dell'attività del sistema renina-angiotensina basata sull'antagonismo recettoriale dell'Ang II. Questo approccio terapeutico sembra essere in realtà più complesso di

quanto apparisse inizialmente, dal momento che oltre all'antagonismo selettivo del legame dell'Ang II con i recettori AT1, responsabili dei principali effetti biologici favorevoli dell'Ang II, questo intervento può promuovere il legame dell'Ang II residua con i recettori AT2 che sembrano mediare effetti sostanzialmente opposti e favorevoli.

Parole chiave: Trattamento dell'ipertensione • Antagonismo recettoriale dell'Ang II • Trials

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Julius S, Kjeldsen SE, Weber MA, et al., for the VALUE trial group. *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial.* Lancet 2004;363:2022-31.
- Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, et al., for the VALUE trial group. *Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial.* Blood Pressure 2001;10:83-91.
- Lindholm LH. *Valsartan treatment of hypertension: does VALUE add value?* Lancet 2004;363:2010-11.
- Mann J, Julius S, for the VALUE trial group. *The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design.* Blood Pressure 1998;7:176-83.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. *Blood Pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial.* Lancet 2004;363:2049-51.