- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.2.184 Thu, 02 May 2024, 10:46:36

Rassegna bibliografica ragionata

VALSARTAN, CAPTOPRIL, O ENTRAMBI NELL'INFARTO DEL MIOCARDIO COMPLICATO DA SCOMPENSO CARDIACO, DISFUNZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO, O ENTRAMBI

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.

PREMESSA. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), come il captopril, riducono la mortalità e la morbilità cardiovascolare in pazienti con infarto miocardico complicato da disfunzione sistolica ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca o da entrambe. In un trial in doppio cieco, sono stati confrontati gli effetti del valsartan, un antagonista del recettore AT_1 dell'angiotensina II, quelli dell'ACE-inibitore captopril e gli effetti dell'associazione tra i due farmaci sulla mortalità in questa popolazione di pazienti.
METODI. Pazienti che ricevevano la terapia convenzionale sono stati randomizzati, a distanza di 0.5-10 giorni dall'infarto miocardico acuto, al trattamento aggiuntivo con valsartan (4909 pazienti), valsartan più captopril (4885 pazienti), o captopril (4909 pazienti). L'endpoint primario era rappresentato dall'exitus per qualunque causa.
RISULTATI. Durante un follow-up mediano di 24.7 mesi, 979 pazienti del gruppo trattato con valsartan sono deceduti, come anche 941 pazienti del gruppo trattato con valsartan e captopril combinati e 958 pazienti del gruppo trattato con captopril (rapporto di rischio del gruppo sottoposto a trattamento con valsartan, rispetto a quello sottoposto a trattamento con captopril 1.00; intervallo di confidenza-IC 97.5% 0.90-1.11; rapporto di rischio del gruppo sottoposto a trattamento con valsartan e captopril combinati rispetto al gruppo sottoposto a trattamento con captopril 0.98; IC 97.5% 0.98-1.09; $p = 0.73$). Il limite superiore dell'IC 97.5% ad una coda per il confronto tra il gruppo trattato con valsartan e il gruppo trattato con captopril rientrava nei limiti di non inferiorità prestabiliti per quanto riguarda la mortalità ($p = 0.004$) e l'endpoint combinato composto da eventi cardiovascolari fatali e non fatali ($p < 0.001$). Il gruppo trattato con valsartan e captopril combinati ha presentato il maggior numero di eventi indesiderati collegati ai farmaci. Con la monoterapia, l'ipotensione e la disfunzione renale sono risultate più frequenti nel gruppo trattato con valsartan, tosse, rash e alterazioni del gusto sono risultati più frequenti nel gruppo trattato con captopril.
CONCLUSIONI. Il valsartan è risultato di eguale efficacia rispetto al captopril in pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari dopo infarto miocardico. L'associazione di valsartan e captopril aumenta la percentuale di eventi indesiderati senza peraltro migliorare la sopravvivenza.

Commento

Studi randomizzati condotti al fine di confrontare gli effetti del trattamento con ACE-inibitori con quelli del placebo hanno chiaramente dimostrato che questi farmaci sono in grado di determinare un miglioramento della sopravvivenza in oltre 100 000 pazienti con infarto acuto del miocardio. In particolare, il beneficio è risultato maggiore nei pazienti con più alto rischio cardiovascolare dovuto alla presenza di disfunzione ventricolare e/o segni clinici di insufficienza cardiaca. Contemporaneamente, studi di fisiopatologia hanno dimostrato il coinvolgimento del sistema renina-angiotensina-aldosterone nella progressione della cardiopatia così come è stato ben documentato sia che gli ACE-inibitori non sono in grado di determinare un blocco completo di questo sistema ormonale, sia che esistono popolazioni diverse di recettori dell'angiotensina II che mediano effetti talvolta opposti. Queste nozioni consentono di ipotizzare che l'uso dei bloccanti dei recettori AT_1 dell'angiotensina II in sostituzione degli ACE-inibitori o insieme ad essi possa costituire una valida strategia terapeutica nel trattamento dell'infarto acuto del miocardio complicato da insufficienza cardiaca.

Partendo dal presupposto fisiopatologico di un coinvolgimento del sistema renina-angiotensina nella progressione dell'insufficienza cardiaca postinfartuale e dai risultati di grandi studi clinici di intervento con ACE-inibitori in pazienti con infarto acuto del miocardio e disfunzione ventricolare, quali il SAVE[1], l'AIRE[2] ed il TRACE[3], che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.2.184 Thu, 02 May 2024, 10:46:36

dimostrano una riduzione di circa il 25% del rischio di morte, di infarto del miocardio non fatale e di insufficienza cardiaca, è stato disegnato lo studio VALIANT con l'intento di valutare in pazienti con infarto acuto del miocardio ad alto rischio cardiovascolare se:
• il valsartan fosse più efficace del captopril nel migliorare la sopravvivenza;
• l'associazione di valsartan al captopril fosse più efficace di quest'ultimo da solo nel migliorare la sopravvivenza;
• nel caso in cui il valsartan non fosse risultato superiore al captopril è stata prespecificata un'ulteriore analisi statistica per valutarne la non inferiorità così da poter stabilire se il valsartan è tanto efficace quanto il captopril nel migliorare la sopravvivenza di questi pazienti.

Disegno dello studio: multicentrico, randomizzato, in doppio cieco condotto in 931 Centri in 24 nazioni. Sono stati arruolati 14 808 pazienti di entrambi i sessi, di età > 18 anni, con infarto acuto del miocardio (verificatosi da 0.5 a 10 giorni prima dell'arruolamento) complicato da segni clinici o radiologici di insufficienza cardiaca, disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (frazione di eiezione all'ecocardiogramma < 35% o all'angiografia radionuclidica < 40%) o entrambe con pressione arteriosa massima > 100 mmHg e creatininemia < 2.5 mg/dl.

I pazienti (n = 14 703) sono stati randomizzati secondo un schema 1:1:1 per aggiungere alla terapia in corso una monoterapia con captopril (n = 4909) o valsartan (n = 4909) o la combinazione dei due trattamenti (n = 4885). Le dosi iniziali sono state 20 mg bid di valsartan, 6.25 mg tid di captopril, in monoterapia o in associazione. Esse sono state progressivamente aumentate nei primi 3 mesi di follow-up fino a 160 mg di valsartan 2 volte al dì, 50 mg di captopril 3 volte al dì o l'associazione di valsartan 80 mg bid alla dose di riferimento di captopril di 50 mg tid. La durata media del follow-up è stata di 24.7 mesi per un totale di 28.226 anni-paziente.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti dei tre gruppi sono risultate comparabili. La mortalità totale (endpoint primario) è stata uguale nei tre gruppi di studio (19.9% valsartan, 19.5% captopril, 19.3% combinazione).
• Endpoint secondari: anche per la mortalità per cause cardiovascolari, il reinfarto, e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca non ci sono state differenze significative tra i tre gruppi di pazienti. L'analisi per sottogruppi prespecificati e caratterizzati in base all'età, al sesso o alla terapia concomitante non ha dimostrato differenze tra i tre trattamenti.
• Non inferiorità: i dati sulla mortalità dimostrano che il valsartan ha un effetto pari al 99.6% di quello del captopril, quindi ben all'interno dell'intervallo di confidenza 60-139% consentendo di affermare che il trattamento con questo AT_1 antagonista è altrettanto efficace rispetto all'ACE-inibitore nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari fatali.
• Tollerabilità: la percentuale di pazienti che ha sospeso il trattamento è stata del 15.3% per il valsartan, 16.8% per il captopril e 19.9% per la combinazione, quest'ultima significativamente più alta rispetto al captopril. In particolare la causa più frequente di sospensione, cioè la decisione autonoma del paziente, ha avuto eguale incidenza nei tre gruppi. Al contrario, la causa seconda per frequenza, cioè la comparsa di effetti collaterali, ha avuto l'incidenza più alta nel gruppo con terapia di combinazione e la più bassa nel gruppo valsartan. L'incidenza di aumento della creatininemia e di ipotensione è stata più alta nel gruppo con il trattamento di combinazione, che ha mostrato una media di pressione sistolica e diastolica significativamente più bassa rispetto al gruppo captopril (125/76 mmHg) e al gruppo valsartan. Nel gruppo captopril sono state più frequenti la tosse e l'alterazione del gusto.

In conclusione, le linee guida internazionali raccomandano l'impiego degli ACE-inibitori nel trattamento del paziente con infarto acuto del miocardio soprattutto se complicato da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e insufficienza cardiaca clinicamente evidente. Lo studio OPTIMAAL[4] non ha dimostrato una superiorità del trattamento con losartan né valutato se gli AT_1 antagonisti hanno un'efficacia pari a quella degli ACE-inibitori. Questo aspetto è stato chiarito in questo studio che, dimostrando la non inferiorità del valsartan rispetto al captopril, consente di proporre questo farmaco come un'efficace alternativa agli ACE-inibitori affidando la scelta al singolo medico sulla scorta dell'esperienza clinica, della tollerabilità e della convenienza.

La disponibilità degli ACE-inibitori ha modificato sostanzialmente le possibilità di intervento terapeutico nella patologia cardiovascolare consentendo importanti miglioramenti prognostici. Sulla scorta di questi risultati di intervento sono state realizzate interessanti ricerche di fisiopatologia volte ad indagare i meccanismi che mediano questi effetti terapeutici. Esse hanno chiarito il ruolo del sistema renina-angiotensina nel *continuum* del determinismo e della progressione della patologia cardiovascolare dando ragione dell'efficacia terapeutica degli ACE-inibitori. Successivamente proprio la migliore conoscenza del sistema renina-angiotensina ha consentito di realizzare un diverso approccio farmacologico. Gli antagonisti dei recettori AT_1 dell'angiotensina sono in grado di determinare un blocco degli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori AT_1 più completo rispetto agli ACE-inibitori e, contemporaneamente, il potenziamento delle risposte mediate da altre popolazioni recettoriali. Questo meccanismo si è dimostrato certamente utile nell'ipertensione sia nel potenziare l'effetto antipertensivo, probabilmente grazie alla vasodilatazione indotta dalla più intensa stimolazione dei recettori AT_2, sia nella prevenzione e regressione del danno d'organo a livello cerebrale[5], cardiaco[5] e renale[6]. Sull'abbrivio di questi effetti favorevoli e dell'osservazione che nel lunghissimo termine sembrano

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.2.184 Thu, 02 May 2024, 10:46:36

svanire i vantaggi offerti dagli ACE-inibitori nello studio CONSENSUS[7], gli AT_1 antagonisti sono stati provati anche nell'insufficienza cardiaca. In questo campo i sartani hanno evidenziato risultati promettenti dimostrandosi in grado sia di sostituire gli ACE-inibitori nei pazienti che non tollerano questi farmaci che di potenziarne l'effetto quando utilizzati in combinazione. Non meraviglia pertanto la volontà di provarne l'efficacia anche nel rimodellamento ventricolare del postinfarto, una condizione anch'essa legata ad un potenziamento del tono del sistema renina-angiotensina miocardico. I primi risultati in questo campo ottenuti con lo studio OPTIMAAL[4] non sono stati incoraggianti ma il solido presupposto fisiopatologico ha meritato una nuova prova realizzata con lo studio VALIANT. In questo caso, forse per l'impiego di un dosaggio più adeguato, i risultati sono stati più felici fornendo al clinico una valida alternativa agli ACE-inibitori. Infatti, l'inserimento nel protocollo della valutazione dell'ipotesi di non inferiorità del valsartan rispetto al captopril ha consentito di dimostrare l'equivalenza di questi due farmaci, lasciando aperte due domande. La prima riguarda il dubbio se si tratta di un effetto specifico del valsartan o invece di un effetto di classe. A questo quesito si può rispondere con la semplice considerazione che se crediamo nell'effetto di classe dobbiamo attribuire la differenza tra il losartan e il valsartan al dosaggio impiegato e quindi concludere che comunque non possiamo estendere i risultati ottenuti con una molecola alle altre della stessa classe perché non sapremmo quali sono i dosaggi delle altre molecole efficaci a questo specifico scopo. Più difficile rispondere alla seconda domanda quella che si chiede se il ruolo dei bloccanti dei recettori AT_1 nel postinfarto debba limitarsi a semplice alternativa agli ACE-inibitori. Non abbiamo infatti elementi di certezza, tuttavia alcune proprietà dimostrate dagli AT_1 antagonisti in grandi studi di intervento credo danno interesse alle ricerche ancora in corso[8] nel tentativo di stabilire se questa classe di farmaci può rappresentare un'arma in più contro la cardiopatia ischemica e le sue conseguenze.

Bruno Trimarco
Dipartimento di Medicina Clinica
e Scienze Cardiovascolari e Immunologiche
Università degli Studi "Federico II"
Napoli

Bibliografia

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
2. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8.
3. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.
4. Gayet JL, for the Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. The OPTIMAAL trial: losartan or captopril after acute myocardial infarction. Lancet 2002; 360: 1884-5.
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. 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.
6. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al, for the RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. Arch Intern Med 2003; 163: 1555-65.
7. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
8. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. Am J Cardiol 2002; 89: 18A-26A.