

Confronto degli effetti del valsartan e del losartan sull'ipertrofia e la funzione del ventricolo sinistro in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale

Sono stati confrontati gli effetti del Losartan (Lo) e del Valsartan (Val) sulla massa (M) e la funzione del ventricolo sinistro (VS) in 30 ipertesi con ipertrofia concentrica (IC) del ventricolo sinistro. L'entità della riduzione della riduzione della MVS indicizzata è risultata significativamente maggiore ($p < 0,05$) nel gruppo Val. E' stato osservato un significativo miglioramento della frazione di accorciamento centro-parietale (Fac) e del rapporto E/A sia nel gruppo Lo ($p < 0,05$) che nel gruppo Val ($p < 0,01$). Il Val è più efficace del Lo nel ridurre la MVS negli ipertesi con ICVS. Questo effetto è associato ad un significativo miglioramento della Fac e della funzione diastolica del ventricolo sinistro.

Comparison of the effects of valsartan and losartan on cardiac hypertrophy and function in patients with essential hypertension

Summary

Effects of losartan (Lo) and valsartan (Val) on left ventricular mass (LVM) and function were compared in 30 hypertensive patients with concentric LV hypertrophy (CLVH). A significant reduction ($p < 0,01$) in LVM index was observed in both the Lo and the Val group; the degree of the reduction was higher ($p < 0,05$) in the Val group. The midwall fractional shortening and the E/A ratio improved significantly in both the Lo ($p < 0,05$) and the Val group ($p < 0,01$). These results indicate that Val is more effective than Lo in reducing LVM index in hypertensive patients with CLVH. This effect is associated with Fac improvement in LV systolic and diastolic function.

Picca M, Agozzino F, Pelosi G. Comparison of the effects of valsartan and losartan on cardiac hypertrophy and function in patients with essential hypertension. *Trends Med* 2004; 4(2): 151-156.

© 2004 Pharma Project Group srl

Maurizio Picca, Francesco Agozzino, Giancarlo Pelosi

Divisione di Medicina Interna
Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico
Ospedale Macedonio Melloni
Milano - Italia

Key words:

**hypertension
echocardiography
ATII antagonists**

Maurizio Picca

Divisione di Medicina Interna
Ospedale Macedonio Melloni
via Macedonio Melloni, 52
20129 Milano
Tel. 022663713, Fax 0263633241
E-mail: maurizio.picca@fastwebnet.it

Introduzione

L'ipertrofia concentrica e una depressa funzione sistolica centro-parietale del ventricolo sinistro sono predittori significativi di morbilità e mortalità cardiovascolare^{1,2}. Una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra è stata dimostrata con la maggior parte dei farmaci antipertensivi³. L'introduzione di una nuova classe di farmaci, gli antagonisti dei recettori AT1 dell'Angiotensina II, presenta alcuni vantaggi teorici rispetto ad altri farmaci come gli ACE-inibitori. Gli antagonisti dell'Angiotensina II bloccano il legame dell'Angiotensina II al recettore AT1 indipendentemente dalla via di formazione dell'Angiotensina II, inducendo vasodilatazione, riduzione della volemia e inibizione dell'ipertrofia cellulare senza modificare la frequenza e la gittata cardiaca⁴. Il blocco del recettore AT1 è, inoltre, associato ad un aumentato riflesso della renina ed alla produzione di più elevati livelli di Angiotensina II che attivano i recettori AT2. Vi sono crescenti evi-

denze che questa attivazione sia associata ad effetti antiproliferativi, facilitazione dell'apoptosi e vasodilatazione⁵. Gli studi sull'effetto degli antagonisti dell'Angiotensina II sull'ipertrofia ventricolare sinistra hanno dimostrato risultati contrastanti^{6,7}. Scopo di questo studio è stato confrontare, mediante ecocardiografia-doppler, gli effetti del Losartan (Lo) e del Valsartan (Val) sull'ipertrofia e la funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro in un gruppo di pazienti con ipertensione arteriosa essenziale non trattata e ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro.

Pazienti e Metodi

Selezione dei Pazienti

Sono stati reclutati 68 pazienti con ipertensione arteriosa essenziale di grado 1-2 (WHO, 1999) di nuova diagnosi e mai trattati. Di questi, sono stati ammessi allo studio 32 pazienti con ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro documentata con esame ecocardiografico. La durata dell'ipertensione arteriosa variava da 3 mesi a 1 anno. I pazienti con scompenso cardiaco, cardiomiopatia, disturbi della conduzione, valvulopatia, fibrillazione atriale e cardiopatia ischemica sono stati esclusi dallo studio.

Disegno dello Studio

Lo studio randomizzato è stato condotto in doppio cieco. 16 pazienti sono stati trattati con Lo 50-100 mg/die e 16 pazienti con Val 80-160 mg/die. Inizialmente i pazienti hanno ricevuto Lo 50 mg/die o Val 80 mg/die. Le dosi venivano aumentate nelle 4 settimane successive fino ad ottenere la normalizzazione pressoria (pressione arteriosa sistolica <140mmHg, pressione arteriosa diastolica <90 mmHg in decubito supino). In caso di insoddisfacente controllo della pressione arteriosa il paziente veniva escluso allo studio. La pressione arteriosa è stata misurata dallo stesso medico utilizzando uno sfigmomanometro a mercurio. I valori sistolici e diastolici della pressione arteriosa sono stati definiti, rispettivamente, dalle fasi 1 e 5 di Korotkoff. L'ecocardiografia-doppler è stata eseguita prima del trattamento, al momento della normalizzazione pressoria e dopo 6 mesi.

Ecocardiografia - Doppler

L'esame ecocardiografico è stato eseguito con un apparecchio ALOKA SSD-870. Tutti i parametri ecocardiografici e doppler sono stati misurati dallo

stesso operatore su una media di 3-5 cicli di alta qualità. Le misure del setto interventricolare, dei diametri endocavitari e dello spessore delle pareti del ventricolo sinistro sono state ottenute in proiezione parasternale asse corto utilizzando i criteri dell'American Society of Echocardiography⁸. L'accorciamento frazionale del ventricolo sinistro è stato calcolato con la formula: $LVIDd - LVIDs/LVIDd \times 100$ ($LVIDd$ = diametro telediastolico del ventricolo sinistro e $LVIDs$ = diametro telesistolico del ventricolo sinistro). I volumi telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro sono stati calcolati secondo il metodo di Teichholz et al.⁹ e utilizzati per calcolare la frazione di eiezione (EF) secondo la formula: $EF = LVEDV - LVESV/LVEDV \times 100$ ($LVEDV$ = volume telediastolico del ventricolo sinistro e $LVESV$ = volume telesistolico del ventricolo sinistro). Lo stroke volume (SV) è stato calcolato con la formula: $LVEDV - LVESV$. La massa ventricolare sinistra indicizzata (LVMI) è stata calcolata previa "Penn convention"¹⁰ e in accordo con i criteri Cornell¹¹. È stato utilizzato un valore di partizione pari a $51 \text{ g/m}^{2.7}$ per definire l'ipertrofia ventricolare sinistra¹¹. Lo spessore relativo di parete in telediastole (RWTd) è stato calcolato con la formula¹²: $RWTd = 2PWTd/LVIDd$ ($RWTd$ = spessore telediastolico della parete posteriore). L'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro è stata definita da un valore di $LVMI > 51 \text{ g/m}^{2.7}$ e da un valore di $RWTd \geq 0,44$. Lo stress circonferenziale telesistolico (cESS) è stato calcolato secondo il metodo di Gaash et al.¹³. La frazione di accorciamento centro-parietale (mFS) e la mFS predetta

Figura 1. Pressione arteriosa sistolica (SBP) basale (baseline), alla normalizzazione pressoria (BP control) e dopo 6 mesi di terapia con valsartan o losartan. I valori sono presentati come media \pm SD. §=p <0,001 in confronto con i valori basali, ns=non significativo in confronto con il gruppo losartan.

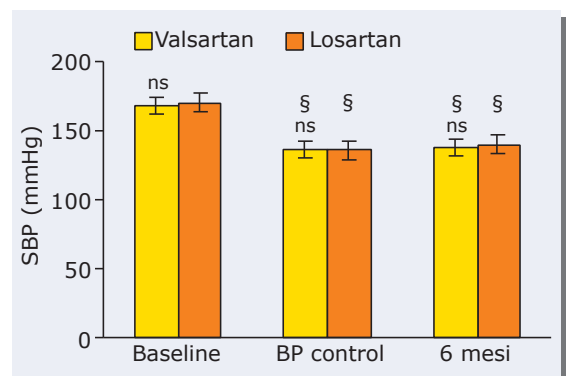


Figura 2. Pressione arteriosa diastolica (DBP) basale (baseline), alla normalizzazione pressoria (BP control) e dopo 6 mesi di terapia con valsartan o losartan. I valori sono presentati come media \pm SD. §=p <0,001 in confronto con i valori basali, ns=non significativo in confronto con il gruppo losartan.

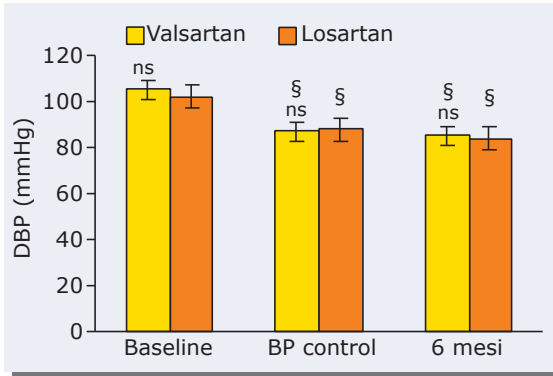
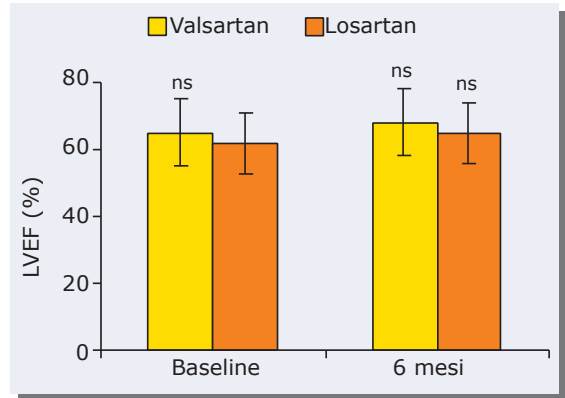


Figura 3. Frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) basale (baseline) e dopo 6 mesi di terapia con valsartan o losartan. I valori sono presentati come media \pm SD. ns=non significativo rispetto ai valori basali o rispetto al gruppo losartan.



(pred mFS) sono state calcolate secondo i criteri di de Simone¹⁴. Nel nostro laboratorio la riproducibilità delle misure dei parametri di geometria ventricolare sinistra è risultata elevata ($r=0,90$). L'esame con doppler pulsato è stato eseguito utilizzando la proiezione 4 camere apicale con il volume campione localizzato a livello dell'anulus mitralico. Sono state misurate la velocità di flusso mitralico in protodiastole (E) e in telediastole (A) e il loro rapporto (E/A). I tracciati sono stati registrati ad una velocità di carta di 100 mm/sec.

Analisi Statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il test t di Student per dati appaiati. Sono stati considerati significativi i valori di $p < 0,05$. I risultati sono espressi come medie \pm deviazione standard.

Risultati

Due dei 34 pazienti ammessi allo studio non hanno raggiunto un soddisfacente controllo della pressione arteriosa e sono stati pertanto esclusi. Trenta pazienti (17 maschi e 13 femmine, età media 48 ± 8 anni) hanno completato lo studio. In 8 dei 15 pazienti del gruppo Lo, la normalizzazione della pressione arteriosa è stata ottenuta con la dose di 50 mg/die e in 7 pazienti con la dose di 100 mg/die. Nel gruppo Val, la normalizzazione pressoria è stata ottenuta in 9 pazienti con la dose di 80 mg/die e in 6 pazienti con la dose di 160 mg/die. Dopo 4 settimane di terapia, nel gruppo Lo è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica da $164/105 \pm 7/$

4 a $136/86 \pm 6/5$ mmHg ($p < 0,001$). Tale riduzione si è mantenuta immodificata dopo 6 mesi di terapia ($137/88 \pm 6/6$ mmHg, $p < 0,001$). Nel gruppo Val la pressione arteriosa è stata ridotta dal valore iniziale $171/101 \pm 8/6$ al valore $137/87 \pm 7/6$ mmHg ($p < 0,001$) dopo 4 settimane; il controllo pressorio è stato mantenuto ($135/85 \pm 7/5$ mmHg, $p < 0,001$) dopo 6 mesi di terapia (figure 1 e 2). Dopo 6 mesi, sia nel gruppo Lo che nel gruppo Val non sono state osservate modificazioni significative della frazione di eiezione e della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro (figure 3 e 4). Nel gruppo Lo, è stata dimostrata una riduzione significativa della LVMi da un valore

Figura 4. Frazione di accorciamento del ventricolo sinistro (LVFS) basale (baseline) e dopo 6 mesi di terapia con valsartan o losartan. I valori sono presentati come media \pm SD. ns=non significativo rispetto ai valori basali o rispetto al gruppo losartan.

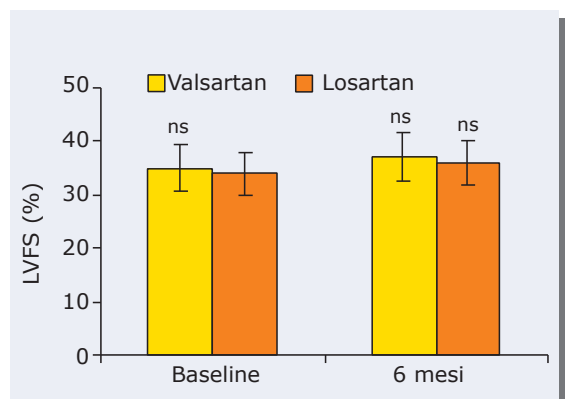
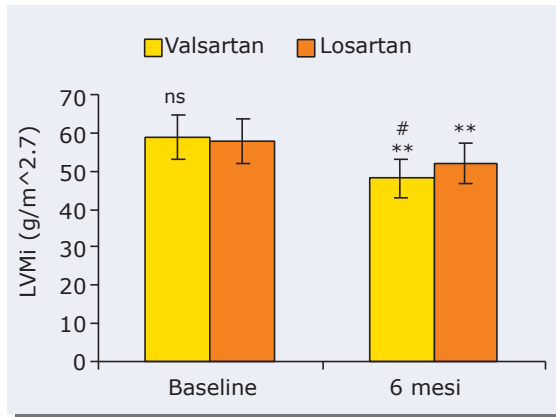


Figura 5. Indice di massa del ventricolo sinistro (LVMi) basale (baseline) e dopo 6 mesi di terapia con valsartan o losartan. I valori sono presentati come media \pm SD. **= $p < 0,01$ rispetto ai valori basali, #= $p < 0,05$ rispetto al gruppo losartan, ns=non significativo rispetto al gruppo losartan.



pre-trattamento di $57,1 \pm 7,2$ ad un valore di $51,5 \pm 6,1$ g/m^{2.7} ($p < 0,001$) dopo 6 mesi di terapia. La LVMi è stata ridotta dalla terapia con Val da un valore basale di $58,1 \pm 8,4$ ad un valore di $48,2 \pm 6,2$ g/m^{2.7} ($p < 0,001$) dopo 6 mesi. L'entità della riduzione della LVMi è risultata significativamente maggiore ($p < 0,05$) nel gruppo Val rispetto al gruppo Lo (figura 5). È stato osservato un significativo miglioramento della pred mFS sia nel gruppo Lo (da un valore basale di 81 ± 8 ad un valore di $89 \pm 9\%$ al termine dello studio, $p < 0,05$) che nel gruppo Val (da 78 ± 7 a $91 \pm 9\%$, $p < 0,001$) (figura 6). Il rapporto E/A è significativamente migliorato sia nel gruppo Lo (da un valore basale di $0,78 \pm 0,4$ ad un valore di $0,88 \pm 0,3$ al termine dello studio, $p < 0,05$) che nel gruppo Val (da $0,84 \pm 0,3$ a $0,94 \pm 0,4$, $p < 0,01$) (figura 7).

Discussione

L'aumento della massa ventricolare sinistra è un predittore di morbilità e mortalità cardiovascolare più potente dei livelli di pressione arteriosa¹. Nell'ipertensione arteriosa, il valore prognostico della massa ventricolare sinistra per eventi cardiovascolari avversi è stato potenziato dalla identificazione di 4 patterns di geometria ventricolare sinistra¹⁵. L'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro è il pattern geometrico associato con il rischio cardiovascolare più elevato². Negli ipertesi, una depressa funzione sistolica centro-parietale è frequentemente associata con un outcome sfavorevole². L'associazione di ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro e di depressa funzio-

Figura 6. Frazione di accorciamento centro-parietale predetta sulla base dello stress centrifenziale telesistolico (pred mFS) basale (baseline) e dopo 6 mesi di terapia con valsartan o losartan. I valori sono presentati come media \pm SD. **= $p < 0,01$ rispetto ai valori basali, *= $p < 0,05$ rispetto ai valori basali, ns=non significativo rispetto al gruppo losartan.

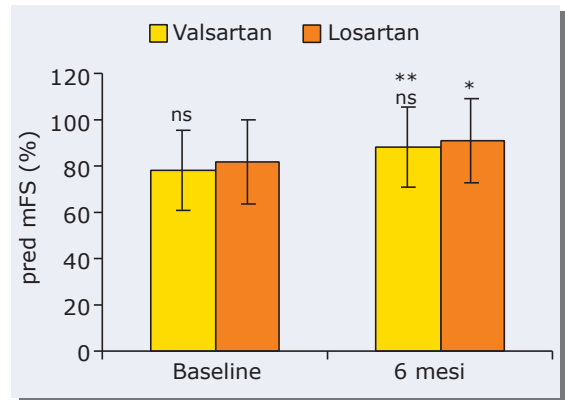
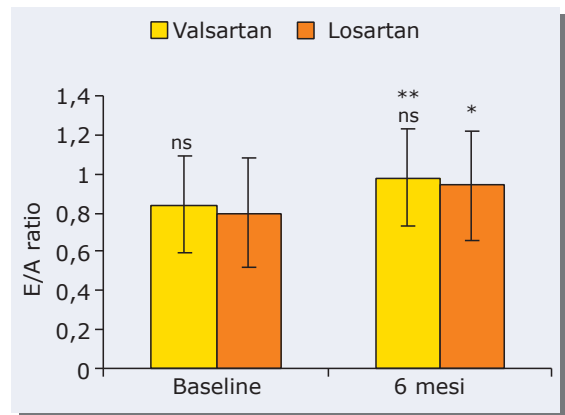


Figura 7. Rapporto fra velocità di flusso mitralico protodiastolico e telediastolico (E/A) basale (baseline) e dopo 6 mesi di terapia con valsartan o losartan. I valori sono presentati come media \pm SD. **= $p < 0,01$ rispetto ai valori basali, *= $p < 0,05$ rispetto ai valori basali, ns=non significativo rispetto al gruppo losartan.



ne sistolica centro-parietale identifica un sottogruppo di pazienti a rischio particolarmente elevato². Una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra è stata osservata durante trattamento con la maggior parte dei farmaci antipertensivi sia nei ratti spontaneamente ipertesi che nei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale³. L'introduzione di una nuova classe di farmaci, gli antagonisti dei recettori AT1 dell'Angiotensina II, offre alcuni vantaggi teorici rispetto ad altre classi di farmaci, come gli ACE-inibitori. In aggiunta al cronico aumento del sovraccarico di pressione e/o di vo-

lume, un innalzamento dell'attività dell'ACE plasmatico, dei livelli di aldosterone e delle concentrazioni di Angiotensina II può avere un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Gli ACE-inibitori bloccano la conversione dell'Angiotensina I in Angiotensina II, ma l'Angiotensina II può essere prodotta da numerose vie metaboliche alternative e, nonostante l'ACE inibizione, una quantità considerevole di Angiotensina II può essere presente particolarmente a livello cardiaco. Al contrario, gli antagonisti dei recettori AT1 dell'Angiotensina II, bloccano il legame dell'Angiotensina II ai recettori AT1, indipendentemente dalla via metabolica di produzione dell'Angiotensina II. Tutti gli effetti clinici conosciuti dell'Angiotensina II sono mediati dai recettori AT1. Gli antagonisti recettoriali dell'Angiotensina II hanno la comune proprietà di bloccare i recettori AT1 inducendo vasodilatazione, riduzione della volemia e inibizione dell'ipertrofia cellulare senza modificare la frequenza e la gittata cardiaca⁴. Il blocco dei recettori AT1 è anche associato ad un aumento riflesso della renina e alla produzione di livelli più elevati di Angiotensina II con conseguente stimolazione di recettori AT2 "non protetti". Questa stimolazione può essere associata ad effetti antiproliferativi, a facilitazione dell'apoptosi e a vasodilatazione⁵. Studi sperimentali hanno dimostrato l'efficacia degli antagonisti recettoriali dell'Angiotensina II nel ridurre la massa ventricolare sinistra nei ratti spontaneamente ipertesi¹⁶. Gli studi sull'effetto del blocco dei recettori AT1 sull'ipertrofia cardiaca nei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale hanno dimostrato risultati contrastanti. Cheung⁶ ha descritto un aumento della massa ventricolare sinistra dopo 3 mesi di terapia con Losartan in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale non trattata. Nello studio di Thurmann et al.⁷, il Valsartan è risultato superiore all'Atenololo nel ridurre la massa ventricolare sinistra in 56 pazienti ipertesi mai trattati. Lo scopo di questo studio è stato confrontare gli effetti del Losartan e del Valsartan sull'ipertrofia e la funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale.

Sono stati ammessi allo studio solo i pazienti con ipertensione arteriosa di nuova diagnosi e mai trattati. La maggior parte degli studi che hanno valutato gli effetti dei farmaci antipertensivi sulla massa e la funzione ventricolare sinistra hanno incluso pazienti con ipertensione arteriosa già trattata e generalmente hanno richiesto un periodo di washout farmacologico pari o inferiore a 15 gg¹⁷. Una review degli studi sugli effetti dei farmaci antipertensivi sull'ipertrofia e la funzione del ventricolo sinistro ha identificato solo 3 trials con un periodo di washout farmacologico della durata di almeno 6 settimane¹⁷. Alcuni studi¹⁸ indicano che un periodo di washout farmacologico pari o inferiore a 6 settimane è insufficiente ad eliminare gli effetti "carry-over" dei precedenti trattamenti antipertensivi sull'ipertrofia ventricolare sinistra e suggeriscono che i pazienti ipertesi in washout farmacologico sono soggetti inappropriati per valutare i possibili effetti del trattamento ipotensivo sulla massa ventricolare sinistra. I risultati di questo studio dimostrano una riduzione significativa della massa ventricolare sinistra sia dopo Valsartan che dopo Losartan; tuttavia, l'entità della riduzione della massa ventricolare sinistra è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con Valsartan. Questo effetto può essere spiegato dalla maggiore affinità del Valsartan rispetto al Losartan per il recettore AT1¹⁹. I risultati di questo studio dimostrano, inoltre, che la riduzione della massa ventricolare sinistra osservata sia dopo Valsartan che dopo Losartan è associata ad un significativo miglioramento degli indici doppler di funzione diastolica e ad un significativo miglioramento della funzione sistolica centro-parietale del ventricolo sinistro. Deve essere sottolineato che sono stati ammessi allo studio solo i pazienti con ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, un pattern geometrico associato con il rischio cardiovascolare più elevato. Sono necessarie ulteriori ricerche e trials più ampi per valutare se la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e il miglioramento della performance sistolica centro-parietale osservate sia dopo Valsartan che dopo Losartan sono in grado di ridurre il rischio cardiovascolare in questi pazienti. **TiM**

Bibliografia

1. **Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al.** Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-352.
2. **de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, et al.** Mid-

wall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93:259-265.

3. **Dahlof B, Pennert K, Hansson L.** Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hyperten* 1992; 5:95-110.

4. **Hernandez R, Sana-Canache B, Velasco M, et al.** Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl 1):S93-S99.
5. **Fyhrquist F, Metsarinne K, Tikkanen I.** Role of angiotensin II in blood pressure regulation and the pathophysiology of cardiovascular disorders. *J Hum Hypertens* 1995, (Suppl. 5):S19-S24.
6. **Cheung B.** Increased left ventricular mass after losartan treatment. *Lancet* 1997; 349:1743-1744.
7. **Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, et al.** Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98:2037-2042.
8. **Sahn DJ, de Maria A, Kisslo J, et al.** Standardization of the American Society of Echocardiography regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
9. **Teichholz LE, Krevient T, Herman PV, et al.** Problems in echocardiographic volume determinations. Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asinergy. *Am J Cardiol* 1976; 37:7-11.
10. **Devereux RB, Reichek N.** Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458.
11. **de Simone G, Daniels RS, Devereux RB, et al.** Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and the impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1251-1260.
12. **Reichek N, Devereux RB.** Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echographic-determined end-diastolic wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am Heart J* 1982; 103:202-203.
13. **Gaash WH, Zile MR, Hosino PK, et al.** Stress-shortening relation and myocardial blood flow in compensated and failing canine hearts with pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1989; 79:872-883
14. **de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al.** Assessment of left ventricular function by the mid-wall fractional shortening-end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1444-1451.
15. **Ganau A, Devereux RB, Casale PN, et al.** Patterns of left ventricular and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 19: 259-265.
16. **Dahlof B.** Effects of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: a review. *J Hum Hypertens* 1997, (Suppl 2): S9-S17.
17. **Liebson PR, Savage DD.** Echocardiography: a review. II. Echocardiographic studies on the effects of antihypertensive agents on left ventricular mass and function. *Echocardiography* 1987; 4:215-249.
18. **Fayerberg B, Beglund A, Andersson OK, et al.** Cardiovascular effects of weight reduction versus antihypertensive drug treatment: a comparative, randomized 1-year study of obese men with mild hypertension. *J Hypertens* 1991; 9:431-439.
19. **Gradman AH.** AT (1)-receptor blockers: differences that matter. *J Hum Hypertens* 2002; 16 Suppl 3:S9-S16.