

Protezione cerebrovascolare

Parte 1. I risultati dei nuovi trial con anti-ipertensivi

Cerebrovascular protection

Part 1. The results of recent trials with antihypertensive agents

Summary

The results of recent clinical trials have modified our approach to the prevention of stroke. The benefit of blood lowering interventions has been further confirmed, and a role for lipid lowering drugs and for newer antihypertensive agents has been identified. These new data are critically reviewed and discussed as to provide the clinician with updated therapeutic options for the prevention of cerebrovascular disease.

Malini PL, Manzato E. Cerebrovascular protection. Part 1. The results of recent trials with antihypertensive agents. *Trends Med* 2006; 6(2):139-148.

© 2006 Pharma Project Group srl

Pier Luigi Malini¹,
Enzo Manzato²

¹Dipartimento di Medicina Interna
Policlinico "S. Orsola-Malpighi"
Università degli Studi
Bologna

²Dipartimento di Scienze Medico-
Chirurgiche
Università degli Studi
Padova

Key words:

stroke
lipids
hypertension
trial

 **Pier Luigi Malini**

Dipartimento di Medicina Interna
Policlinico "S. Orsola-Malpighi"
Via Massarenti, 9
40138 Bologna

Negli ultimi cinque anni si sono resi disponibili i risultati di numerosi studi clinici con varie classi di anti-ipertensivi ed ipolipemizzanti nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari. Questa duplice rassegna si propone di integrare tra di loro questi risultati, che hanno consolidato, esteso e modificato acquisizioni precedenti; in particolare, i risultati di tali studi hanno riaffermato l'efficacia di questi interventi terapeutici ed hanno rafforzato l'ipotesi per la quale i benefici del trattamento anti-ipertensivo ed ipolipemizzante possano essere correlati non solo al loro effetto primario (sui valori pressori e sulla dislipidemia) ma anche ad altri meccanismi, che caratterizzano alcuni (ma non tutti) i farmaci di comune impiego clinico.

Alcune considerazioni preliminari sulla valutazione dei dati e delle fonti di bias (fattori confondenti)

Non sempre i risultati provenienti dagli studi clinici di intervento appaiono univoci. In parte, le discrepanze rilevabili sono riferibili alla diversa strutturazione intrinseca degli studi stessi che hanno considerato per tempi di osservazione diversi casistiche diverse. In generale può essere affermato che maggiore è il rischio di evento in una popolazione e migliore sarà il risultato di un intervento efficace; inoltre, in presenza di un effetto ancillare "specifico" di un intervento su un determinato fattore di rischio, la presenza o l'assenza di quel fattore di rischio condiziona rispettivamente l'efficacia o l'inefficacia

dell'intervento. Evitando una trattazione analitica, vengono di seguito brevemente esaminati alcuni degli elementi che se non opportunamente considerati, potrebbero portare a valutazioni (soprattutto comparative) non corrette dei risultati.

Età, sesso ed etnia

Nella valutazione dei risultati degli studi sull'ictus, l'età della popolazione inclusa è certamente il fattore confondente più importante, poiché incide direttamente sulla prevalenza della malattia. Nella popolazione italiana (non dissimile dalle altre popolazioni dell'Emisfero Occidentale) si registra, per la classe di età compresa tra 65 e 69 anni, una prevalenza media pari al 6.5%, con un aumento al 7.4% nella decade successiva (75-79 anni), con un raddoppio della prevalenza negli ultra ottantacinquenni^{1,2}. La prevalenza dell'ictus nelle fasce più giovani (40-65 anni) rimane un dato ancora lacunoso.

I dati epidemiologici raccolti unanimemente indicano che, nei diversi gruppi di età, le donne ed i soggetti Afro-Americani e dell'Estremo Oriente mostrano una prevalenza di eventi cerebrovascolari superiore a quella degli uomini e della razza bianca, rispettivamente.

Queste caratteristiche non modificabili della casistica esaminata, che comportano un diverso rischio inerente di evento, possono quindi, influenzare anche sensibilmente i risultati degli studi clinici con anti-ipertensivi e di quelli con ipolipemizzanti. Grande prudenza deve essere esercitata nel traslare i risultati provenienti da studi condotti su una popolazione diversa da quella con cui si è a contatto.

Tipo di ictus

Solo nei grandi trial clinici degli ultimi anni sono stati compiuti tentativi per ottenere una corretta valutazione diagnostica del tipo di ictus. Nella popolazione generale non trattata si assume che l'80-85% degli ictus sia su base ischemica, mentre le forme emorragiche intraparenchimali rappresenterebbero il 15-20%; una quota marginale è costituita dalle emorragie subaracnoidee (2-5%). Nonostante l'introduzione di tecniche diagnostiche sofisticate (quando utilizzate), una quota non trascurabile di eventi non è inquadrabile nelle tre forme summenzionate. Tutto questo costituisce anche nei trial clinici più recenti una ragione di possibile incongruità delle conclusioni e delle implicazioni cliniche.

Un'altra importante fonte di disturbo dei dati può essere rappresentata dalla mancata separazione degli episodi primari dalle recidive: la prevenzione secondaria dell'evento rappresenta un contesto fondamentalmente diverso (segnatamente in termini di ulteriore rischio) rispetto alla prevenzione primaria. E' noto che il rischio di un nuovo evento cerebrovascolare è estremamente elevato sia dopo un attacco ischemico transitorio (TIA) sia dopo un precedente ictus: il 10-11% dei pazienti con TIA andrà incontro ad un nuovo episodio nei successivi 3 mesi³. Per contro, l'8.8% dei sopravvissuti ad un primo ictus manifesterà un nuovo episodio nei successivi 6 mesi, una quota che supera il 15% nei successivi 5 anni. Al riguardo va tenuto presente che le percentuali di eventi appena esposte (definitivamente superiori a quelle osservate in prevenzione primaria) sono solo indicative, presentan-

do ampi margini di oscillazione dipendenti dal contesto di rilievo del dato.

La mancata separazione fra eventi primari e secondari o la disponibilità di dati generici (solo eventi ischemici, eventi di tutti i tipi, ecc) può rendere i risultati di studi apparentemente simili non confrontabili fra loro.

Fattori di rischio e comorbilità

I principali fattori di rischio per ictus e per TIA sono di natura aterosclerotica e non sono dissimili da quelli individuati per la cardiopatia ischemica, anche se il peso specifico dei singoli fattori può essere diverso nel determinare la comparsa della cerebrovasculopatia o della coronaropatia^{4,5}. Nel contesto è nozione acquisita di come l'ipertensione arteriosa sia più strettamente legata alla cerebrovasculopatia piuttosto che alla coronaropatia, ed il contrario si verifici per l'ipercolesterolemia. Vi sono numerosi altri fattori di rischio atero-trombotico, alla base degli eventi cardio- e cerebrovascolari, che esercitano un ulteriore effetto moltiplicativo sul rischio quando sono associati tra di loro. Per i più importanti conosciamo il dato epidemiologico (tasso di prevalenza) nella popolazione generale ed il rischio mediamente collegato alla singola condizione (tabella 1). La presenza nella popolazione inclusa negli studi di combinazioni diverse di questi fattori determina un aumento del rischio totale aggiunto, che diviene più difficilmente quantificabile e per converso, mutando le condizioni di rischio del campione, rende più difficile l'interpretazione e la precisa valutazione dell'efficacia dell'intervento in esame.

Le analisi impiegate considerano queste diverse variabili (se disponibili), ma essendo sempre presente un'alea nell'attribuzione del peso ai diversi fattori (vedi ad es. la variabilità del rischio aggiuntivo in tabella 1), il risultato può variare a seconda delle correzioni apportate nelle singole analisi.

Pressione arteriosa ed ictus

La nozione che elevati valori pressori fossero associati ad un elevato rischio di *ictus cerebri* era presente già nelle prime osservazioni sugli ipertesi; tuttavia le prime prove sono divenute disponibili solo negli anni '70^{7,8}.

MacMahon et al⁹ nel 1990 segnano una pietra miliare con la loro meta-analisi sulla relazione tra pressione arteriosa ed eventi cardiovascolari, individuando con precisione l'esistenza di una relazione forte, lineare e diretta fra ipertensione e rischio di ictus (ed eventi coronarici).

Quattro ulteriori meta-analisi¹⁰⁻¹³, di cui le ultime due hanno considerato soggetti dell'area Asia-Pacifico^{12,13}, hanno verificato la relazione in 1.400.000 individui (oltre 15 milioni di persone/anno di osservazione).

In breve, è stato definito che la relazione tra pressione arterio-

sa e rischio è continua e lineare con il logaritmo del rischio e che non appare apprezzabile un limite inferiore di pressione arteriosa per il quale la relazione scompare (perlomeno fino a 115 mmHg di sistolica e 75 mmHg di diastolica). Da questi studi si evince che una variazione di 5 mmHg della pressione arteriosa diastolica (PAD) si accompagna ad una variazione consensuale del rischio relativo (RR) di ictus di circa il 35%. Lo stesso effetto è osservabile per una variazione della pressione arteriosa sistolica (PAS) di 10 mmHg.

In tutti gli studi le uniche variabili non modificabili che influenzano significativamente il tasso di eventi sono rappresentate dall'età e, in misura minore, dal sesso. L'andamento risulta pressoché simile in tutte le etnie studiate, considerando comunque che, come sopra ricordato, nelle popolazioni Estremo Orientali l'incidente cerebrovascolare ha, per motivi al momento non chiariti, una incidenza maggiore rispetto alle popolazioni Occidentali. Come rilevabile in figura 1A e B, la pendenza della retta che descrive la relazione tra pressione arteriosa e logaritmo del rischio si attenua al crescere della fascia di età.

Una variazione dei valori sistolici di 10 mmHg si accompagna ad una consensuale variazione del rischio di ictus di circa il 35% nella decade 60-70 anni e ancora maggiore nelle fasce più giovani.

La lettura di questo dato è biunivoca ed estremamente importante in termini epidemiologici e clinici:

- ribadisce il peso dell'età nel determinismo dell'evento cerebrovascolare (e nel contempo fissa anche dei limiti ai risultati ottenibili con la modificazione del fattore di rischio): il paziente nella fascia di età dei 70 anni, pur al minimo dei valori sistolici, ha comunque un rischio equiparabile a quello del paziente cinquantenne con ipertensione severa (figura 1A);
- una stessa variazione pressoria (es. 10 mmHg di sistolica) ha significato diverso nelle diverse fasce di età, comportando una variazione del rischio relativo di ictus fatale del 40-50, 30-40 e 20-30% rispettivamente per i soggetti di <60, 60-69 e >70 anni (figura 1B).

Tabella 1. I più frequenti fattori modificabili di rischio cerebrovascolare: prevalenza stimata e fattore moltiplicativo di rischio aggiuntivo (Dati da Straus SE⁶). La prevalenza delle diverse condizioni non è direttamente trasferibile alla popolazione italiana.

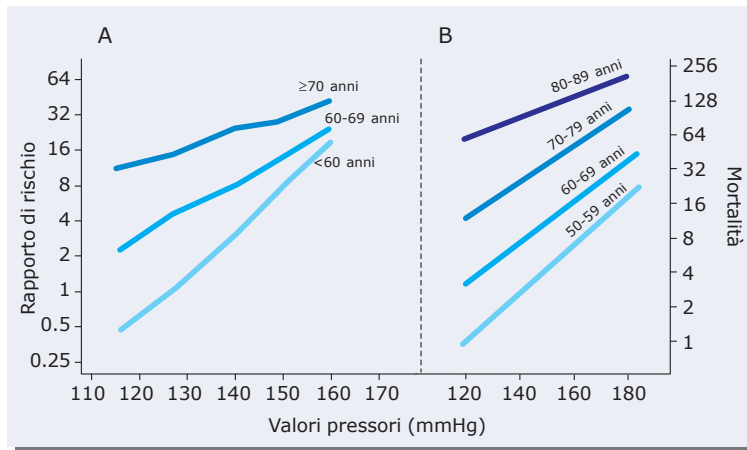
Fattore	Prevalenza (%)	Rischio aggiuntivo
Fibrillazione atriale	~1	5-17
Iperensione	~35	3-5
Sedentarietà	~25	2.7
Ipercolesterolemia	~25	1.8-2.6
Diabete	~5	1.8-3.0
Obesità	~18	1.8-2.4
Fumo di sigaretta	~25	1.5

Questo tipo di relazione risulta valida (anzi, la pendenza della retta risulta ancora più ripida) anche per l'ipertensione sistolica isolata, una condizione molto frequente dopo i 65 anni¹⁴.

Non molto può essere detto al riguardo della tipologia dell'ictus, dato il menzionato ridotto impiego di diagnostica per immagini.

Dalla relazione diretta e biunivoca (vedi avanti) tra pressione ed eventi cerebrovascolari, de-

Figura 1. A: Relazione fra valori pressori e rischio di ictus di qualunque tipo (dati da Asia Pacific Cohort Studies Collaboration¹³). B: Relazione fra tasso di mortalità per ictus e valori pressori (dati da Prospective Studies Collaboration¹¹). In ordinata valori logaritmici.



riva il corollario clinico per cui la riduzione dei valori pressori dovrebbe essere eseguita quanto più precocemente possibile: nella figura 1A si rileva come il calo della PAS da 160 a 140 mmHg riduca il rischio relativo di 5.3 volte (da 16 a 3) nelle fasce di età più giovani (<math>< 60</math> anni); una riduzione della PAS della stessa entità (da 160 a 140 mmHg) nella fascia di età >70 anni, riduce il rischio relativo di 2.83 volte (da circa 35 a 12). In altre parole, un trattamento anti-ipertensivo che ottenga gli stessi risultati sui valori pressori in due popolazioni diverse per età, “perde” circa la metà dei benefici *in termini relativi* quando ad essere trattata è una popolazione più anziana. Peraltro, data la citata maggior prevalenza della patologia cerebrovascolare nella età avanzata, un eventuale intervento di riduzione pressoria, sortirà un maggior beneficio *in termini assoluti* nelle fasce alte di età.

Queste considerazioni ribadiscono come possa risultare difficoltoso confrontare i risultati espressi in termini relativi degli studi di intervento, pur a parità di effetto anti-ipertensivo, se le

popolazioni in studio non sono simili (almeno) per età e per valori pre-trattamento di pressione arteriosa.

I risultati degli studi di intervento

E' nozione acquisita che la riduzione pressoria nel paziente iperteso riduce il rischio di eventi cardiovascolari. In particolare è stato verificato che, in linea con i dati epidemiologici prima menzionati, un calo medio di 5 mmHg di pressione arteriosa diastolica, comporta una riduzione di circa il 35% del rischio di ictus. Il dato deriva dalla meta-analisi degli studi di intervento portati a termine fino alla fine degli anni '80¹⁵, disegnati per verificare l'efficacia del trattamento anti-ipertensivo a confronto con placebo o con nessun trattamento alternativo. Un'ulteriore analisi ha ulteriormente corroborato l'osservazione, mettendo chiaramente in evidenza che l'effetto protettivo è tanto maggiore quanto maggiore è la riduzione pressoria indotta¹⁶.

Il dato è stato ulteriormente confermato in studi più recenti, sempre contro placebo, nei quali

veniva allargata la rosa dei farmaci anti-ipertensivi saggiati anche in pazienti con gradi più lievi di ipertensione arteriosa o con condizioni concomitanti.

Così, sono apparsi studi espressamente condotti per confrontare tra di loro tipi diversi di trattamento anti-ipertensivo sugli eventi cardiovascolari (inclusi gli eventi cerebrovascolari), per verificare l'effetto di trattamenti specifici in popolazioni selezionate (es. anziani¹⁷) o infine con specifiche caratteristiche di inclusione (ad es. pazienti ad alto rischio cardiovascolare - HOPE¹⁸-, diabetici con o senza nefropatia -ABCD¹⁹, UKPDS²⁰-), con pregresso ictus²²⁻²⁴). L'effetto dei diversi trattamenti è stato analizzato anche nelle sottopopolazioni con condizioni associate eventualmente presenti nei grandi trial.

Recentemente Lawes et al²⁵ hanno sottoposto a meta-analisi gli studi clinici nei quali β -bloccanti, ACE inibitori e calcio-antagonisti sono stati confrontati o con placebo (25 trial) o l'uno verso l'altro (19 trial): i risultati sono sintetizzati in tabella 2.

L'esame della tabella ribadisce che il trattamento, indipendentemente dalla classe di farmaco usata, riduce il rischio di eventi del 30-40% rispetto al placebo (o a nessun trattamento). Con tutte le cautele più sopra espresse sul confronto tra studi, e non considerando il fattore età, l'analisi dei risultati ottenuti con le varie classi di farmaci sembra rivelare una discrepanza nella re-

La prevenzione dell'ictus con il trattamento anti-ipertensivo appare fondamentalmente correlata all'entità della riduzione pressoria

Tabella 2. Confronto degli effetti di differenti anti-ipertensivi sul rischio relativo -RR- di ictus. (Dati da Lawes CMM²⁵).

Trattamenti a confronto	Età media (anni)	Differenza Pressoria ¹ (mmHg)		RR ² (%)
		PAS	PAD	
β-bloccante c/s diuretico vs placebo	57	13	6	35
ACE-inibitore vs placebo	64	5	2	28
Calcio-antagonisti vs placebo	68	10	5	39
β-bloccante e/o diuretico vs ACE-inibitore	65	2	<1	9
β-bloccante e/o diuretico vs calcio-antagonisti	65	1	<-1	-8
Calcio-antagonisti vs ACE-inibitore	68	1	<1	11

Il trattamento attivo viene designato con il farmaco di prima istanza impiegato, senza pregiudicare l'associazione con altra terapia aggiuntiva ove necessaria per raggiungere l'obiettivo di calo pressorio dei singoli studi.

¹Valore espresso come differenza assoluta in mmHg tra il calo pressorio ottenuto con il primo trattamento rispetto al secondo; valori negativi indicano che il secondo trattamento ha dato luogo ad un calo pressorio maggiore rispetto al primo.

²Valore che esprime la riduzione percentuale del rischio relativo (differenza fra primo trattamento e trattamento di confronto); valori negativi indicano la maggior efficacia nella riduzione del rischio del secondo trattamento rispetto al primo.

lazione fra riduzione pressoria e riduzione del rischio di ictus: negli studi con β-bloccante con o senza diuretico si registra una riduzione media di RR del 35% rispetto al placebo, con una riduzione della PAS di 13 mmHg: vale a dire che ad 1 mmHg di riduzione della PAS corrisponde una riduzione di RR del 2.7%. Con l'impiego di un ACE-inibitore, ad 1 mmHg di riduzione della PAS corrisponde una riduzione di RR più che doppia (5.6%); infine per un calcio-antagonista, alla riduzione della PAS di 1 mmHg corrisponde una riduzione di RR pari al 3.9%.

Tale interpretazione dei dati richiede peraltro estrema cautela: posto che nei trial con i diversi anti-ipertensivi viene ottenuto sostanzialmente un calo pressorio analogo, diverrebbe difficile comprendere perché se l'ACE-inibitore dà luogo ad una riduzione maggiore dell'incidenza di ictus per mmHg di calo pressorio indotto -come proposto da-

gli Autori della meta-analisi-, β-bloccanti e calcio-antagonisti siano più efficaci nel confronto diretto rispetto all'ACE-inibizione (ultime 3 righe di tabella 2). In realtà, questo dato di minor efficacia protettiva a livello cerebrovascolare da parte dell'ACE-inibitore rispetto ad altri trattamenti è stato messo in evidenza anche in altre meta-analisi²⁶.

Fermo restando che la riduzione pressoria è fondamentale nel ridurre il rischio, e che le differenze di effetto osservato tra i trattamenti non sono eclatanti, questo tipo di analisi suggerisce comunque che potrebbe esistere un certo effetto aggiuntivo a quello pressorio: in altre parole a parità di riduzione pressoria farmaci diversi potrebbero esercitare effetti diversi sul rischio di eventi.

Al riguardo devono comunque essere espresse alcune considerazioni:

- in primis, le diverse meta-analisi pubblicate non presenta-

no sempre dati sovrapponibili in dipendenza dagli studi inclusi nell'analisi e dalla metodologia impiegata;

- potrebbe essere riduttivo considerare l'effetto di una terapia su un solo tipo di evento. In realtà, se per i calcioantagonisti è stata osservata una efficacia superiore a talune altre classi di farmaci nella prevenzione della cerebrovasculopatia, è altrettanto vero che nelle stesse analisi è stato osservato un aumento degli eventi cardiaci propriis verbis dopo calcio-antagonista rispetto ad altri interventi farmacologici, con il risultato finale di una non variazione della morbilità/mortalità totale rispetto alla terapia di confronto.
- infine, va considerato che nella menzionata meta-analisi di Lawes et al²⁵ non erano inclusi i dati provenienti da grandi trial o sub-analisi di studi precedenti il 2003. Non erano inoltre esaminati gli

studi con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (AT-II antagonisti).

Non tutti gli anti-ipertensivi sono uguali

La natura di questo possibile valore aggiunto (maggior protezione cerebrovascolare a parità di calo pressorio) si è andata progressivamente chiarendo con la disponibilità dei risultati di studi più recenti (o di subanalisi di campioni di dimensioni adeguate) con differenti classi di anti-ipertensivi. L'attenzione è stata focalizzata in particolare sui risultati degli studi condotti con farmaci che interferiscono sul Sistema Renina-Angiotensina (RAS).

Uno dei primi suggerimenti al proposito viene dallo studio Heart Outcomes PrEvention study (HOPE¹⁸), dove pazienti ad alto rischio cardiovascolare dopo trattamento con ramipril mostravano, rispetto al gruppo di controllo, una riduzione del rischio cerebrovascolare del 32%. Peraltro, era presente una differenza di pressione arteriosa sistolica di 3.3 mmHg a favore dell'ACE-I, e la grande maggioranza degli addetti ai lavori ritiene che questa differenza pressoria possa giustificare da sola gran parte, se non tutti, i benefici del trattamento con il ramipril²⁷. Peraltro, se è difficile invocare un effetto ancillare dell'ACE-inibitore per spiegare il risultato (in realtà due grandi studi scandinavi precedenti - CAPPP²⁸ e STOP-2¹⁷ - e nello studio Australiano ANBPS-2²⁹ condotti su ipertesi "non complicati" non avevano messo in evidenza una superiorità dell'ACE-inibizione sulla terapia tradizionale, a parità di calo pressorio indotto), non può essere negato che il risultato

stesso è stato ottenuto con l'impiego del ramipril, e che la morbilità e mortalità totale erano ridotte dall'intervento.

Non dirimente al riguardo risulta anche l'ultimo grande studio pubblicato, l'ASCOT-BPLA³⁰, nel quale pazienti 19.257 ipertesi con condizioni di rischio associate sono stati randomizzati a ricevere un trattamento "vecchio" con atenololo + bendroflumetazide (+ doxazosin) oppure un trattamento più "moderno" con amlodipina + perindopril (+ doxazosin) e sono stati seguiti per 5.5 anni. Il trattamento con calcio-antagonista + ACE-inibitore induceva una riduzione dell'ictus fatale e non-fatale del 23% rispetto al beta-bloccante + diuretico, ma il risultato non è facilmente interpretabile dato che era presente una differenza di pressione arteriosa di 2.7/1.9 mmHg (sistolica/diastolica) a favore del gruppo trattato con farmaci "moderni". Tale differenza in pazienti ad alto rischio può giustificare gran parte dell'effetto osservato.

In ambito di prevenzione secondaria dell'ictus con ACE-inibitore va menzionato lo studio PROGRESS²⁴, nel quale pazienti con pregresso ictus sono stati randomizzati a ricevere perindopril con o senza diuretico associato oppure trattamento placebo. Come noto, lo studio ha dimostrato che il trattamento con ACE-inibitore + diuretico riduceva significativamente la recidiva di ictus del 30%. Peraltro, era presente una differenza pressoria tra i due bracci di 12/4 mmHg (sistolica/diastolica) che da sola giustificava ampiamente il risultato conseguito: nel contesto deve essere segnalato che lo studio UK-TIA, sempre in prevenzione secondaria dell'ictus, aveva dimo-

strato che un riduzione di 10 mmHg di sistolica si accompagnava ad una riduzione del 28% della recidiva³¹. Ed anzi, quasi a negare un effetto specifico dell'ACE-inibizione, nei pazienti trattati con perindopril in monoterapia (senza diuretico), nonostante un calo di 5 mmHg di sistolica, il tasso di recidiva era sovrapponibile a quello del trattamento con placebo.

La situazione è stata radicalmente modificata dalla pubblicazione dei risultati del Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)³² e da una subanalisi *ad hoc*³³. In questo studio 9.193 pazienti (67 anni di età media) con pressione basale media di 174/98 mmHg sono stati randomizzati al trattamento con atenololo o losartan, cui era possibile associare idroclorotiazide (fino a 50 mg/die) ed altra terapia, ove necessaria, per la riduzione pressoria. Come criterio di inclusione inderogabile i pazienti dovevano presentare un quadro elettrocardiografico di ipertrofia ventricolare sinistra. Il disegno dello studio imponeva la titolazione progressiva dei due trattamenti fino al raggiungimento di valori pressori <140/80 mmHg. Il goal terapeutico è stato raggiunto a partire dal sesto mese nel 48% dei trattati con losartan e nel 45% dei trattati con atenololo. In tabella 3 sono riportati i risultati principali dello studio dopo 4 anni di follow-up.

Deve essere considerato che l'ipertrofia ventricolare sn è stata accertata come un ulteriore importante fattore favorente la comparsa di *ictus cerebri*³⁴ e che quindi il contesto di rischio dello studio risulta particolarmente appropriato per la dimostrazione di un effetto dell'intervento. Il trattamento basato sull'ATII

Tabella 3. Effetti del trattamento con losartan a confronto con atenololo nello studio LIFE su ictus ed eventi cardiovascolari (a); riduzione dell'ictus nei pazienti con specifici fattori di rischio, co-morbilità o in terapia con altri trattamenti (b). (Dati da Dahlof B³² e Kizer JR³³).

A		B		
Endpoint	RR (%)	Variabile	RR (%)	NNT
Ictus (tutti)	-25*	Fattore di rischio		
ischemici	-27*	Pregressa CVD	-16	54
aterotrombotici	-27	>65 anni	-31**	37
embolici	-24	Comorbilità		
emorragici	-20	Diabete mellito	-22	36
Ictus (fatali)	-35*	Microalbuminuria	-35**	29
Composito ¹	-13*	Iperensione sistolica isolata	-44**	24
IMA	-7	Fibrillazione atriale	-44**	9
Mortalità cardiovascolare	-11	Trattamento		
Mortalità totale	-10	ASA	-26**	nv
		Warfarin	-24**	nv
		Statine	-26**	nv

¹Endpoint composito = Decessi + IMA + ictus.
 CVD = cardiovasculopatia;
 Nel pannello A: * = p < 0.03 (minimo) vs. atenololo;
 Nel pannello B: ** = p < 0.03 (minimo) vs. assenza della condizione citata
 nv = non valutato

antagonista si è mostrato più efficace del trattamento alternativo nel far regredire l'ipertrofia ventricolare sinistra, ma la sola maggior efficacia del losartan rispetto all'atenololo giustifica, nella regressione multipla, solo parte dell'effetto di protezione cerebrovascolare. La solidità del dato è certamente rappresentata dalla persistenza dell'effetto favorevole nelle diverse sottocategorie di pazienti esaminati (tabella 3B), ove tra l'altro è apprezzabile come l'intervento sia particolarmente efficace in presenza di Iperensione Sistolica isolata (più sopra citata quale fattore di rischio particolarmente rilevante) ed in presenza di Fibrillazione atriale, come chiaramente posto in evidenza anche dal ridotto numero di pazienti da trattare per evitare un evento (NNT). Al riguardo va segnalato come il trattamento con AT-II antagonista abbia ridotto significativamente l'incidenza di nuovi casi di fibrillazione atriale, un

effetto che certamente contribuisce alla riduzione del rischio trombo-embolico a livello cerebrale.

Anche nei pazienti già trattati con ASA o warfarin, la somministrazione di losartan riduce il rischio relativo di nuovi eventi di un ulteriore 25% rispetto ad atenololo. Complessivamente, questi dati confermano l'esistenza di un effetto aggiuntivo e suggeriscono che se il controllo pressorio è determinante, a parità di effetto anti-ipertensivo, per la prevenzione di specifici eventi l'impiego di certi farmaci potrebbe risultare più vantaggioso rispetto ad altri.

Il gruppo di studio del LIFE ha calcolato, sulla base delle caratteristiche epidemiologiche dei pazienti inclusi e dei fattori di rischio mediamente presenti nella popolazione europea, che la sostituzione dell'atenololo con losartan, ove non controindicato, consentirebbe un risparmio di 25.000 ictus/anno nella Comunità Europea³⁵.

Effetto del singolo farmaco o effetto di classe?

Il risultato del LIFE, il cui determinismo non è stato chiaramente definito e la cui trattazione andrebbe oltre lo scopo di questa sintesi, ha automaticamente portato all'ipotesi che la nuova classe di farmaci, gli AT-II antagonisti, potessero essere più efficaci nella cerebrovascoloprotezione rispetto agli anti-ipertensivi meno recenti. L'analisi dei fatti sembra smentire tale ipotesi.

Lo studio SCOPE³⁶, era stato disegnato con l'obiettivo di verificare se l'impiego del candesartan potesse ridurre il deterioramento cognitivo nel paziente anziano: all'analisi a posteriori veniva segnalata una minor incidenza dell'ictus non fatale, -28% (ma non dell'ictus nella sua globalità) nel gruppo trattato con l'AT-II antagonista. Ad impedire, peraltro, una interpretazione dei dati favorevole al bloc-

co del recettore per l'angiotensina era la differenza pressoria tra il braccio di trattamento candesartan rispetto al placebo, -3.2/-1.6 mmHg, (sistolica/diastolica), che poteva giustificare da sola il risultato.

Altrettanto, nello studio VALUE³⁷ per il trattamento di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, la terapia basata su valsartan risultava meno efficace nella protezione cerebrovascolare rispetto alla terapia basata sull'amlodipina.

Questi due studi, pertanto, non corroborano l'ipotesi che l'AT-II antagonismo come tale fornisca una maggior protezione cerebrovascolare.

In linea con il risultato del LIFE appaiono i dati dello studio MOSES³⁸, condotto in prevenzione secondaria dell'ictus e che ha mostrato come a sostanziale parità di calo pressorio indotto, un trattamento basato sull'eprosartan risulti più efficace di un trattamento basato sulla nitrendipina, dando luogo ad una significativa riduzione della recidiva del 25%.

Va sottolineato che sia nel LIFE che nel MOSES non si verificava con l'AT-II antagonista alcun

aumento della morbilità o mortalità cardiovascolare (tabella 3A).

Probabilmente l'interferenza con il Sistema Renina-Angiotensina, nonostante alcuni dati sperimentali favorevoli, non è sufficiente a spiegare la maggiore efficacia nella cerebrovascoloprotezione: come precedentemente ricordato, non può infatti essere tralasciato che una recente meta-analisi sull'effetto comparativo degli anti-ipertensivi¹⁶, suggerisca che gli ACE-inibitori siano meno efficaci di calcio-antagonisti e beta-bloccanti nella protezione cerebrovascolare. Il che negherebbe che un generico effetto sul Sistema RAA tout court (altrimenti di nota ed inoppugnabile provata efficacia nella prevenzione della coronaropatia) possa avere anche un effetto di protezione cerebrale.

Recentemente, è stato dimostrato che l'interazione con il recettore AT₂ (che viene sovra-stimolato in vivo dopo blocco del recettore AT₁ da parte dell'antagonista recettoriale) può attivare meccanismi di protezione cerebrale in scimmie cui sia stata indotta ischemia acuta tramite

legatura della carotide³⁹. In questo modello, l'infusione intracarotidea di losartan ha determinato un compenso emodinamico dell'ischemia ed una riduzione della mortalità in misura maggiore rispetto al captopril. Questo è in linea con la protezione mostrata nella clinica dal losartan e non dal captopril. Ma la trasposizione del dato animale all'uomo risulta sempre difficile.

I risultati del LIFE e del MOSES confermano l'esistenza di un beneficio clinico al di là del calo pressorio, ma nulla dicono circa il meccanismo che sottende a tale beneficio aggiuntivo, in quanto il risultato non è condiviso da altri AT-II antagonisti. La non univocità dei dati ottenuti con gli AT-II antagonisti impedisce l'interpretazione sulla base di una azione condivisa da tutta la classe e, fino alla comparsa di nuovi dati al riguardo, l'effetto (con le relative implicazioni terapeutiche) è da considerare pertinenza del singolo farmaco.

Il trasferimento alla pratica clinica delle acquisizioni dei nuovi trial clinici non potrà che essere di vantaggio per il paziente. **T.M.**

Bibliografia

1. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, *et al.* Incidence and prognosis of stroke in the Belluno province, Italy. First-year results of a community-based study. *Stroke* 1995; 26:1787-1793.
2. Carolei A, Marini C, Di Napoli M, *et al.* High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994-1998). First year's results. *Stroke* 1997; 28:2500-2506.
3. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, *et al.* Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284:2901-2906.
4. Goldstein LB, Adams R, Boccker K, *et al.* Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103:163-182.
5. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, *et al.* Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281:1112-1120.
6. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 2002; 288:1388-1395.
7. Russell RW. How does blood-pressure cause stroke? *Lancet* 1975; 2:1283-1285.
8. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, *et al.* Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham study. *JAMA* 1970; 214:301-310.
9. MacMahon S, Peto R, Cutler J, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part I: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
10. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, blood pressure,

- and stroke: 13.000 strokes in 45.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647-1653.
11. **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; 360:1903-1913.
 12. **Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group.** Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352:1801-1807.
 13. **Asia Pacific Cohort Studies Collaboration.** Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003; 21:707-716.
 14. **Qureshi AI, Suri MF, Mohammad Y, et al.** Isolated and borderline isolated systolic hypertension relative to long-term risk and type of stroke: a 20-year follow-up of the national health and nutrition survey. *Stroke* 2002; 33:2781-2788.
 15. **Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.** Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-838.
 16. **Blood Pressure Lowering Treatment Trialist' Collaboration.** Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362:1527-1535.
 17. **Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al.** Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-1756.
 18. **HOPE Study Investigators.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
 19. **Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, et al.** The effect of nisoldipine as compared to enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645-652.
 20. **UKPDS Group.** Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713-720.
 21. **Setoguchi M, Onaka U, Abe I, et al.** Comparative efficacies of a calcium antagonist and an alpha-1 blocker in elderly hypertensive patients with stroke. *Clin Exp Hypertens.* 1998; 20:763-774.
 22. **Dutch TIA group.** Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke* 1993; 24:543-548.
 23. **Lisheng L.** Effects of hypertension control on stroke incidence and fatality: report from Syst-China and post-stroke antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens* 1996; 10 (Suppl 1):S9-S11.
 24. **PROGRESS collaborative Group.** Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.
 25. **Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, et al.** Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35:1024-1033.
 26. **Blood Pressure Lowering Treatment Trialist' Collaboration.** Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs; results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 355:1955-1964.
 27. **Staessen JA, Ji-Guang W, Lutgarde T.** Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:1305-1315.
 28. **Hansson L, Lindholm LH, Niskanen, et al.** Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353:611-616.
 29. **Wing L, Reid C, Ryan P, et al.** A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly (ANBPS-2). *N Engl J Med* 2003; 348:583-592.
 30. **Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al; for the 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-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
 31. **Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al.** Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996; 313:147.
 32. **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; for the LIFE study group.** Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
 33. **Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE, et al.** Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan *versus* atenolol. *Hypertension* 2005; 45:46-52.
 34. **Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al.** Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104:2039-2044.
 35. **Dahlof B, Burke TA, Krobot K, et al.** Population impact of losartan use on stroke in the European Union (EU): projections from the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:367-373.
 36. **Lithell H, Hansson L, Skogg I, et al.** The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875-886.
 37. **Julius S, Kjeldsen SE, Weber**

M, 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; 363:2022-2031.

38. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al; for the MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomi-

zed controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36:1218-1226.

39. Achard J, Fournier A, Mazouz H, et al. Protection against ischemia: a physiological function of the renin-angiotensin system. *Biochem Pharmacol* 2001; 62:261-271.