

# Rassegne

## Terapia antipertensiva e prevenzione cardiovascolare. Il ruolo dei farmaci inibitori diretti dell'angiotensina II

Paolo Verdecchia<sup>1</sup>, Claudio Cavallini<sup>1</sup>, Fabio Angeli<sup>1</sup>, Francesco Andreani<sup>1</sup>,  
Marta Garofoli<sup>1</sup>, Gian Paolo Reboldi<sup>2</sup>, Giuseppe Ambrosio<sup>3</sup>

<sup>1</sup>S.C. di Cardiologia, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, <sup>3</sup>S.C. di Fisiopatologia Cardiovascolare, Ospedale S. Maria della Misericordia e Università degli Studi di Perugia, Perugia

### Key words:

ACE-inhibitors;  
Angiotensin receptor  
blockers;  
Cardiovascular risk;  
Diabetes mellitus;  
Heart failure;  
Myocardial infarction;  
Renal insufficiency;  
Renin-angiotensin  
system.

Angiotensin II receptor blockers (ARBs) are widely used in patients with hypertension, heart failure, diabetic nephropathy, and other conditions. Over-stimulation of AT<sub>2</sub> receptor as a result of AT<sub>1</sub> blockade may contribute to the beneficial effects of ARBs through vasodilation and inhibition of cardiac and vascular hypertrophy and fibrosis. Some experimental studies, however, suggested that AT<sub>2</sub> receptor over-stimulation, in addition to beneficial effects, might trigger inhibition of angiogenesis and apoptosis. In a review, some authors suggested that ARBs may increase the risk of myocardial infarction. This position triggered a hot scientific debate and further analyses of existing data. We completed a meta-analysis of randomized clinical trials comparing ARBs with either placebo or active drugs different from ARBs. ARBs were not associated with an excess risk of myocardial infarction (odds ratio 1.03 in a random-effect model and 1.02 in a fixed-effect model). Cardiovascular mortality did not differ between ARBs and drugs different from ARBs (odds ratio 1.00 in a random-effect model and 0.99 in a fixed-effect model) and it was slightly lesser with ARBs than with placebo (odds ratio 0.91; 95% confidence interval 0.83-0.99;  $p = 0.042$ ) in a prespecified subgroup analysis. Other meta-analyses confirmed these data.

In conclusion, evidence from randomized trials does not support the hypothesis that AT<sub>2</sub> receptor over-stimulation produces harmful clinical effects. Current indications and contraindications to the use of ARBs in patients with hypertension, heart failure, and diabetic nephropathy should be maintained and probably extended to the entire class of these drugs.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (8): 491-497)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 2 febbraio  
2007; accettato il 4  
febbraio 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Verdecchia

S.C. di Cardiologia  
Unità di Ricerca Clinica-  
Cardiologia Preventiva  
Ospedale S. Maria della  
Misericordia  
Piazzale G. Menghini  
06132 Perugia  
E-mail: verdec@tin.it

In questi ultimi anni abbiamo assistito ad un impiego crescente dei farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina II (ARB), o sartani, in pazienti affetti da ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, nefropatia diabetica ed altre condizioni cliniche. Il loro utilizzo non appare oggi limitato ai soggetti intolleranti agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori). Un'ampia indagine condotta su pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, recentemente ricoverati per scompenso cardiaco e privi di controindicazioni all'utilizzo degli ACE-inibitori, ha mostrato che solo il 68% dei pazienti era trattato con ACE-inibitori, mentre l'8% assumeva sartani<sup>1</sup>.

Il blocco selettivo dei recettori AT<sub>1</sub> da parte dei sartani può portare a lungo termine all'iperstimolazione dei recettori AT<sub>2</sub>, generalmente considerata responsabile di vasodilatazione e inibizione dell'ipertrofia e della fibrosi, effetti che potrebbero contribuire ai benefici clinici della terapia con ARB. Tuttavia, alcuni studi sperimentali

hanno suggerito che la stimolazione dei recettori AT<sub>2</sub>, oltre ad esercitare effetti benefici, potrebbe indurre apoptosi e inibizione dell'angiogenesi, effetti potenzialmente negativi in presenza di una condizione ischemica in quanto associati a ridotto sviluppo di vasi collaterali<sup>2</sup>. L'effetto potenzialmente negativo della stimolazione dei recettori AT<sub>2</sub> associata al blocco dei recettori AT<sub>1</sub> da parte degli ARB, seppure dimostrato solo in modelli sperimentali, altamente dipendente dal fenotipo cellulare e al momento non applicabile all'utilizzo degli ARB a scopo terapeutico nell'uomo, ha contribuito, insieme ad alcune interpretazioni dei risultati di recenti trial, a sollevare alcuni dubbi sul potenziale incremento del rischio di infarto associato alla terapia con ARB.

In una rassegna, Verma e Strauss<sup>3</sup> hanno sottolineato come i risultati di alcuni trial di intervento come lo studio SCOPE<sup>4</sup>, lo studio VALUE<sup>5</sup> e lo studio CHARM-Alternative<sup>6</sup> non abbiano dimostrato per la terapia

a base di sartani i benefici attesi in termini di prevenzione degli eventi coronarici, suggerendo al contrario un incremento del rischio di infarto miocardico in seguito a trattamento con sartani rispetto ad altre classi farmacologiche utilizzate per il trattamento dell'ipertensione. In realtà, le conclusioni tratte da Verma e Strauss<sup>3</sup> derivano da un'analisi incompleta e sostanzialmente poco corretta dei dati disponibili. Infatti, le differenze osservate tra il trattamento con sartani e il trattamento di confronto (ACE-inibitori, altri farmaci antiipertensivi, o placebo) non sempre hanno raggiunto la significatività statistica, così come molti degli studi considerati non erano dotati di una potenza statistica sufficiente a rilevare eventuali differenze tra i trattamenti relativamente all'incidenza di infarto miocardico.

Del resto, considerando singolarmente i risultati di trial di intervento che hanno confrontato la terapia con sartani con quella con ACE-inibitori, altri farmaci antiipertensivi o placebo, è doveroso sottolineare come, per quanto riguarda il confronto ARB vs ACE-inibitori, lo studio OPTIMAAL<sup>7</sup> non abbia evidenziato alcun incremento del rischio di infarto miocardico nei pazienti trattati con losartan rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con captopril, mentre lo studio VALIANT<sup>8</sup> abbia evidenziato una tendenza verso una minore incidenza di infarto miocardico nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con captopril. Per quanto riguarda il confronto con altri farmaci antiipertensivi, lo studio LIFE<sup>9</sup> non ha evidenziato alcun incremento del rischio di infarto nei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con atenololo. A ciò si aggiungono i risultati dello studio RENAAL<sup>10</sup> e dello studio CHARM-Preserved<sup>11</sup>, che hanno evidenziato una tendenza verso una minore incidenza di infarto miocardico nei pazienti trattati con sartani (rispettivamente losartan e candesartan) rispetto al placebo.

Poiché l'interpretazione dei risultati dei singoli trial può essere resa difficile dall'utilizzo di un controllo attivo in grado di ridurre l'incidenza di infarto miocardico o dotato di una maggiore potenza antiipertensiva, o in alcuni casi da un'insufficiente potenza dello studio nel rilevare eventuali differenze tra i trattamenti studiati relativamente all'incidenza di infarto miocardico, una risposta più attendibile a quesiti di questo tipo può giungere dall'analisi complessiva dei risultati degli studi disponibili tramite un approccio metanalitico.

### **Sartani e rischio di infarto miocardico: cosa ci indicano i grandi trial**

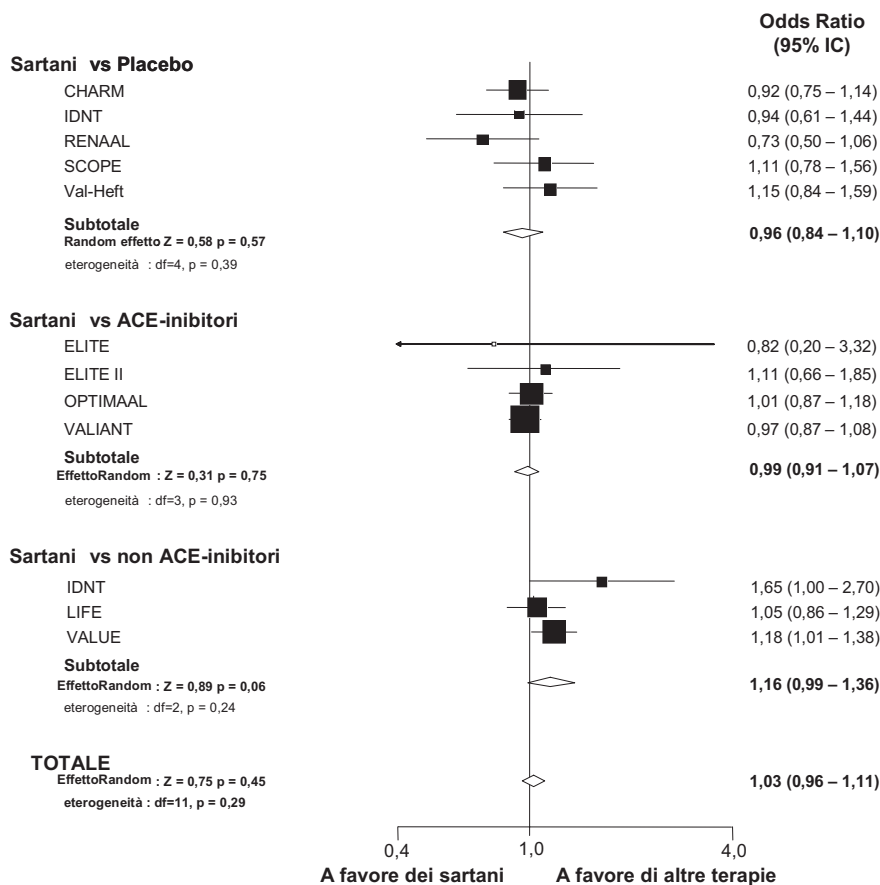
Sono state recentemente condotte varie metanalisi degli studi di confronto tra ARB e ACE-inibitori, altre classi di farmaci antiipertensivi o placebo, proprio allo scopo di rilevare in maniera statisticamente attendibile eventuali differenze tra i trattamenti in termini di effetti su vari outcome cardiovascolari e in particolare sull'incidenza di infarto miocardico.

Anche il nostro gruppo, per tentare di rispondere ai dubbi sollevati in letteratura, ha recentemente eseguito una metanalisi<sup>12</sup>, in cui sono stati inclusi tutti i trial che hanno messo a confronto i sartani con il placebo oppure con altre classi farmacologiche per il trattamento dell'ipertensione. È evidente che per i confronti con placebo si trattava di studi cosiddetti "on-top" in cui, cioè, sia i sartani sia il placebo venivano somministrati in combinazione con tutti gli altri trattamenti indicati in quella specifica condizione (aspirina, digitale, statine, ecc.). Sono stati presi in considerazione 11 trial, comprendenti 31 958 pazienti randomizzati al trattamento con sartani e 32 423 pazienti randomizzati al trattamento con altre classi farmacologiche o placebo (Figura 1).

Brevemente, considerando tutti i trial inclusi nell'analisi, i sartani non sono risultati associati ad un aumento del rischio di infarto del miocardio, in contrasto con quanto ipotizzato da Verma e Strauss<sup>3</sup>. Il rischio di infarto miocardico è risultato analogo con i sartani e con le altre classi farmacologiche esaminate (odds ratio [OR] 1.03; intervallo di confidenza [IC] 0.96-1.11;  $p = \text{NS}$ ).

Suddividendo i trial in vari sottogruppi in base al tipo di confronto eseguito, si è altresì osservato che l'incidenza di infarto non è risultata dissimile tra sartani e placebo<sup>12</sup> (studi CHARM, IDNT, RENAAL, SCOPE, Val-HeFT; OR 0.96; IC 0.84-1.10;  $p = \text{NS}$ ). Questo dato è di notevole importanza, dal momento che nel confronto tra sartani e altri farmaci attivi non è agevole attribuire le eventuali differenze a un "beneficio" di una classe sull'altra, ovvero a un "eccesso assoluto di rischio" ascrivibile a una qualsiasi classe. In questo contesto, il confronto con placebo è ovviamente quello da cui attendersi i risultati maggiormente probanti.

Inoltre, non abbiamo osservato differenze in termini di rischio di infarto tra sartani e ACE-inibitori (studi ELITE, ELITE II, OPTIMAAL, VALIANT; OR 0.99; IC 0.91-1.07;  $p = \text{NS}$ ), mentre nel confronto tra sartani e altri trattamenti diversi dagli ACE-inibitori (studi LIFE, VALUE e IDNT) il rischio di infarto è risultato lievemente, seppure non significativamente, maggiore con i sartani (OR 1.16; IC 0.99-1.36;  $p = \text{NS}$ ), ovvero lievemente inferiore con le altre classi farmacologiche<sup>12</sup>. Questi risultati sono stati ottenuti utilizzando la tecnica metanalitica del "random-effect model", che parte dal presupposto che i trial analizzati potrebbero essere disomogenei tra di loro (ipotesi in questo caso corretta, in considerazione dell'effetto predominante esercitato dallo studio VALUE sui risultati finali). Infatti, volendo applicare alla lettera le regole inerenti alle metanalisi, l'effetto predominante esercitato dallo studio VALUE<sup>5</sup> può sollevare perplessità sull'attendibilità dell'intera metanalisi, indipendentemente dalla tecnica impiegata. Come è noto, nello studio VALUE<sup>5</sup> la minore incidenza di infarto miocardico tra i pazienti randomizzati al trattamento con amlodipina rispetto a quelli randomizzati al trattamento con valsartan era associata a un maggiore effetto antiipertensivo dell'amlodipina rispetto al sartano, particolarmente evidente nei primi mesi di trat-



**Figura 1.** Rischio di infarto del miocardio in 11 trial randomizzati di confronto tra farmaci inibitori diretti dell'angiotensina II e differenti terapie. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; IC = intervallo di confidenza. Da Verdecchia et al.<sup>12</sup>, modificata.

tamento. Come è noto da singole ricerche e da metanalisi, anche piccole differenze in termini di effetto antiipertensivo possono indurre differenze in termini di incidenza di infarto miocardico e altri gravi eventi cardiovascolari<sup>13</sup>.

Per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare, la nostra metanalisi ha inoltre evidenziato come essa sia risultata significativamente più bassa, di circa il 9%, nei soggetti randomizzati al trattamento con sartani rispetto a quelli randomizzati al placebo (OR 0,91; IC 0,83-0,99; p = 0,042) e sovrapponibile tra sartani e ACE-inibitori (OR 1,06; IC 0,91-1,25; p = NS) e tra sartani e altre classi farmacologiche antipertensive (OR 0,99; IC 0,81-1,20; p = NS)<sup>12</sup>.

Questa osservazione è stata confermata dalla metanalisi di Lee et al.<sup>14</sup>, comprendente gli studi sull'utilizzo degli ARB in pazienti con scompenso cardiaco e rischio elevato di infarto miocardico acuto, che ha evidenziato come sartani e ACE-inibitori non differiscano in termini di efficacia nel ridurre la mortalità per tutte le cause e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Volpe et al.<sup>15</sup> hanno condotto un'altra metanalisi comprendente tutti i trial randomizzati di confronto tra ARB e altri farmaci antipertensivi (studi LIFE, OPTIMAAL, ELITE I, ELITE II, IDNT, VALUE, VALIANT) o placebo (studi CHARM-Alternative, CHARM-Preserved,

SCOPE, RENAAL). Anche questa metanalisi, in accordo con i nostri risultati, non ha riscontrato differenze nell'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale tra il trattamento con ARB, ACE-inibitori, altri farmaci antipertensivi o placebo<sup>15</sup>.

Risultati simili sono stati ottenuti considerando solo i trial di confronto tra ARB e ACE-inibitori (studi OPTIMAAL, ELITE I, ELITE II, VALIANT; RR 0,97; IC 0,88-1,07; p = NS), o analizzando tutti i trial (RR 1,036; IC 0,96-1,11; p = NS), suggerendo nell'insieme come le evidenze attualmente a disposizione non supportino un aumentato rischio di infarto miocardico associato al trattamento con ARB, sia rispetto agli ACE-inibitori, sia rispetto ad altre classi farmacologiche o al placebo<sup>15</sup>.

Analogamente, McDonald et al.<sup>16</sup> hanno condotto una rassegna sistematica di tutti i trial finora pubblicati sull'utilizzo degli ARB nei pazienti con ipertensione, nefropatia diabetica, scompenso cardiaco, recente infarto miocardico o sindrome ischemica. L'utilizzo degli ARB non è risultato associato ad alcun incremento del rischio di infarto miocardico rispetto al placebo (OR 0,94; IC 0,75-1,16; p = NS) o agli ACE-inibitori (OR 1,01; IC 0,87-1,16; p = NS).

Nell'insieme, i risultati di queste metanalisi dimostrano che in pazienti ad elevato rischio di infarto mio-

cardico, gli ARB non differiscono dai trattamenti normalmente utilizzati, comprendenti ACE-inibitori, beta-bloccanti o calcioantagonisti, in termini di effetto sull'incidenza di infarto miocardico, non supportando quindi i dubbi sollevati da Verma e Strauss<sup>3</sup> sugli effettivi benefici clinici associati alla terapia con ARB, sulla base di un'analisi parziale e poco rigorosa delle evidenze cliniche disponibili.

Del resto, a supporto dell'effetto benefico della terapia con ARB in termini di outcome cardiovascolari, si possono reperire in letteratura numerose evidenze non solo sull'efficacia antipertensiva di questa classe farmacologica, ma anche sulle sue capacità di indurre regressione del danno d'organo e controllo delle condizioni cliniche associate. In particolare, vari studi hanno dimostrato la capacità dei sartani di contrastare alcune delle principali complicanze associate all'ipertensione arteriosa, inducendo regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra o rallentando la progressione della nefropatia diabetica, oltre a evidenziare un effetto positivo del trattamento con ARB sull'insorgenza di nuovi casi di diabete.

### Sartani e ipertrofia ventricolare sinistra

Il significato prognostico avverso dell'ipertrofia ventricolare sinistra è oggi ben noto. È oggi altrettanto noto che la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra si associa a una notevole diminuzione del rischio di complicanze cardiovascolari<sup>17-19</sup>. È stato stimato che i pazienti ipertesi con regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra mostrano una riduzione del 59% del rischio di future complicanze cardiovascolari maggiori rispetto ai pazienti che non riescono a ottenere regressione dell'ipertrofia<sup>19</sup>.

Nei pazienti ipertesi la regressione dei segni elettrocardiografici o ecocardiografici di ipertrofia ventricolare si accompagna a una diminuzione della progressione delle lesioni aterosclerotiche e a una riduzione delle potenzialità ischemiche e aritmiche proprie del miocardio ipertrofico<sup>17</sup>. Una recente metanalisi<sup>19</sup>, che ha esaminato i principali studi clinici di valutazione del valore prognostico della regressione dell'ipertrofia sinistra documentata ecocardiograficamente, ha evidenziato che un aumento progressivo della massa ventricolare sinistra, oppure una mancata regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, devono essere considerati segni prognostici altamente sfavorevoli e predittivi di un aumentato rischio di incorrere in complicanze cardiovascolari maggiori. Non è ancora del tutto chiaro se i vari trattamenti antipertensivi disponibili in commercio differiscano tra loro in termini di capacità di far regredire l'ipertrofia del ventricolo sinistro.

È stato osservato che la sola riduzione della pressione arteriosa non riesce a spiegare del tutto la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>20</sup>, a conferma dell'ipotesi che nella patogenesi dell'ipertrofia possono

essere coinvolti anche meccanismi di tipo non emodinamico, sui quali le diverse classi di farmaci antipertensivi potrebbero quindi avere un impatto diverso.

A conferma dei risultati di studi condotti con diversi sartani, che hanno dimostrato la capacità sia del losartan<sup>9</sup>, sia dell'irbesartan (studio SILVHIA)<sup>21</sup>, di indurre una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra significativamente maggiore rispetto ad atenololo, una metanalisi comprendente tutti i trial in doppio cieco di valutazione dell'effetto della terapia antipertensiva sull'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>22</sup> ha mostrato che i sartani sono i farmaci antipertensivi più efficaci nell'indurre la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (riduzione del 13%), seguiti da calcioantagonisti (11%), ACE-inibitori (10%), diuretici (8%) e betabloccanti (6%). Studi condotti successivamente hanno confermato questi risultati, dimostrando la maggiore efficacia del valsartan nel ridurre la massa ventricolare sinistra in pazienti ipertesi sia rispetto al losartan<sup>23</sup>, sia rispetto all'amlodipina<sup>24</sup>.

### Sartani e nefropatia diabetica

Vari studi hanno dimostrato la capacità dei sartani di rallentare la progressione della nefropatia nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. In particolare, lo studio RENAAL<sup>10</sup> ha dimostrato la superiorità del losartan rispetto al placebo nel rallentare la progressione della nefropatia diabetica in pazienti con ipertensione e diabete di tipo 2. Un effetto analogo è stato osservato con valsartan nell'ambito dello studio MARVAL<sup>25</sup>. In questo studio, il trattamento con valsartan si è dimostrato superiore rispetto a quello con amlodipina nel ridurre la microalbuminuria in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia. Analogamente, nell'ambito dello studio IDNT<sup>26</sup>, l'irbesartan si è dimostrato superiore all'amlodipina nel rallentare la progressione della nefropatia in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

I risultati di questi trial sono stati confermati da una recente metanalisi condotta da Strippoli et al.<sup>27</sup>, comprendente tutti i trial di confronto tra ARB, ACE-inibitori o placebo in pazienti con nefropatia diabetica. I risultati della metanalisi hanno evidenziato una sostanziale equivalenza tra ACE-inibitori e ARB in termini di prevenzione della progressione della nefropatia e regressione della microalbuminuria, confermando quindi le raccomandazioni delle recenti linee guida per il trattamento dell'ipertensione<sup>28,29</sup> sull'utilizzo preferenziale degli ACE-inibitori o dei sartani nei pazienti ipertesi o normotesi con nefropatia diabetica.

Come recentemente fatto notare da Lewis<sup>30</sup>, la differenza sottolineata nell'editoriale di Verma e Strauss<sup>3</sup> tra ARB e ACE-inibitori in termini di effetti sulla mortalità in questa popolazione di pazienti (una riduzione della mortalità è stata osservata con gli ACE-inibitori ma non con gli ARB) può essere riconducibile all'eterogeneità delle popolazioni di pazienti incluse nei trial

condotti con gli ACE-inibitori (prevalentemente pazienti con diabete di tipo 1, età media 35 anni) o con gli ARB (prevalentemente pazienti con diabete di tipo 2, età media 59 anni), caratterizzate da un diverso profilo di rischio cardiovascolare.

## Sartani e diabete di nuova insorgenza

I sartani, oltre a mostrare un'efficacia antipertensiva sostanzialmente sovrapponibile a quella di farmaci "tradizionali" come i diuretici e i betabloccanti, si sono dimostrati in grado di esercitare minori effetti avversi sull'equilibrio glicometabolico e sul rischio di sviluppare diabete durante il trattamento antipertensivo<sup>31</sup>.

I principali trial di intervento che hanno verificato l'impatto di diverse classi farmacologiche sul rischio di sviluppare diabete di nuova insorgenza hanno dimostrato che la terapia con sartani si associa a una minore incidenza di diabete in corso di follow-up, rispetto ad altre terapie antipertensive<sup>32</sup>. In particolare, lo studio LIFE<sup>9</sup> ha evidenziato la capacità del losartan di ridurre del 25% l'incidenza di diabete mellito rispetto all'atenololo, così come nel corso dello studio VALUE<sup>5</sup> è stata osservata una riduzione del 23% dell'incidenza di diabete mellito di nuova insorgenza durante trattamento con valsartan rispetto all'amlodipina.

Tale argomento riveste particolare interesse, poiché è stato dimostrato che i pazienti che sviluppano diabete in corso di trattamento sembrano avere una prognosi non dissimile dai soggetti diabetici già prima del trattamento<sup>31,32</sup>. Esaminando 795 pazienti ipertesi di nuova diagnosi, osservati per un follow-up medio di 6 anni (range 1-16 anni) nell'ambito dello studio PIUMA<sup>32</sup>, si è osservato che il 5.8% dei soggetti non affetti da diabete nella valutazione iniziale ha sviluppato la patologia nel corso del follow-up. In questo gruppo, il 53.5% dei soggetti era in trattamento con diuretici mentre nei soggetti che non hanno sviluppato diabete durante il follow-up la percentuale era del 30.4% ( $p = 0.002$ ). Determinanti indipendenti del rischio di sviluppare diabete sono risultati solamente la terapia diuretica ( $p = 0.004$ ) e i valori di glicemia basale ( $p = 0.0001$ ). Per quanto riguarda il rischio di eventi cardiovascolari, il tasso per 100 persone/anno è risultato di 0.97 nei soggetti non diabetici, di 3.90 nei soggetti con diabete di nuova insorgenza e di 4.7 nei soggetti diabetici già alla prima visita ( $p = 0.0001$ ). Rispetto ai soggetti che non hanno sviluppato diabete durante il follow-up, il rischio relativo di eventi (significativo anche dopo aggiustamento per età, presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e pressione ambulatoriale) è risultato del 2.92 (IC 95% 1.33-6.41;  $p = 0.007$ ) nei soggetti con diabete di nuova insorgenza e del 3.57 (IC 95% 1.65-7.73;  $p = 0.001$ ) in quelli affetti da diabete già in condizioni basali.

Anche in contesti differenti dall'ipertensione arteriosa il diabete di nuova insorgenza si accompagna ad un prognosi avversa. Ad esempio, nell'ambito dello

studio VALIANT<sup>33</sup>, eseguito in pazienti con infarto miocardico ed evidenza di scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra e trattati con valsartan, captopril o con la loro combinazione, l'incidenza di mortalità e di eventi cardiovascolari totali a distanza di 1 anno dopo infarto miocardico sono risultati simili nei pazienti con pregresso diabete mellito e in quelli con diabete di nuova insorgenza.

Da questi dati si comprende come l'effetto del trattamento antipertensivo sull'insorgenza di diabete mellito possa contribuire ad esercitare importanti implicazioni in termini di profilo di rischio cardiovascolare globale nel paziente iperteso.

## Conclusioni

I trial finora pubblicati non hanno supportato l'ipotesi che il blocco recettoriale dell'angiotensina II possa produrre effetti clinici sfavorevoli. Al contrario, il trattamento con ARB si è associato a una significativa protezione dal danno d'organo ipertensivo, sia a livello cardiaco, sia a livello renale, e ad una minore incidenza di diabete mellito. Inoltre, la mortalità cardiovascolare è risultata significativamente più bassa tra i soggetti trattati con sartani rispetto ai soggetti trattati con placebo. Questi benefici non appaiono peculiari di questa o quella molecola, ma andrebbero estesi all'intera classe dei sartani.

Per tale motivo, in un contesto rigoroso di *evidence-based medicine*, è nostra opinione che le indicazioni delle attuali linee guida sull'utilizzo dei sartani in presenza di ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco congestizio e nefropatia diabetica non debbano essere per il momento modificate.

Poiché, tuttavia, la controversia sugli ARB non è ancora spenta<sup>34,35</sup>, è consigliabile adottare una posizione attenta e aperta alle future evidenze. Infatti, informazioni importanti sul ruolo clinico degli ARB verranno nei prossimi anni da alcuni mega-trial in corso, nei quali gli eventi cardiovascolari maggiori sono stati accuratamente prespecificati. In particolare, lo studio ON-TARGET<sup>36</sup> confronta il telmisartan, il ramipril e la loro combinazione in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Lo studio TRANSCEND<sup>36</sup> confronta telmisartan e placebo nella stessa categoria di pazienti con intolleranza agli ACE-inibitori. Lo studio NAVIGATOR<sup>37</sup> confronta la nateglinide (un farmaco antidiabetico orale), il valsartan, la loro combinazione e il placebo in soggetti con ridotta tolleranza al glucosio.

## Riassunto

I farmaci inibitori diretti dell'angiotensina II (sartani) sono oggi largamente impiegati in pazienti con ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, nefropatia diabetica ed altre condizioni cliniche. È stato fatto notare che un'eccessiva stimolazione dei re-

ettori  $AT_2$  da parte dell'angiotensina II, il cui legame ai recettori  $AT_1$  è ostacolato dalla presenza dei sartani su questi recettori, potrebbe contribuire agli effetti favorevoli dei sartani in termini di vasodilatazione e di inibizione della fibrosi cardiaca e vascolare. Alcuni studi sperimentali, tuttavia, hanno suggerito che l'iperstimolazione dei recettori  $AT_2$  potrebbe innescare fenomeni di inibizione dell'angiogenesi e di apoptosi. In una rassegna, alcuni autori hanno addirittura ipotizzato che i sartani potrebbero aumentare il rischio di infarto miocardico. Questa posizione ha ovviamente innescato non solo un acceso dibattito scientifico, ma anche la revisione dei risultati esistenti in letteratura in questo settore. Noi abbiamo recentemente completato una metanalisi di tutte le ricerche cliniche controllate e randomizzate che hanno messo a confronto i sartani con differenti classi terapeutiche. In questa metanalisi, i sartani non si sono accompagnati ad un maggiore rischio di infarto del miocardio (odds ratio 1.03 in un modello *random-effect* e 1.02 in un modello *fixed-effect*). La mortalità per cause cardiovascolari non è risultata diversa tra sartani e farmaci diversi dai sartani (odds ratio 1.00 in un modello *random-effect* e 0.99 in un modello *fixed-effect*) ed è addirittura risultata inferiore con i sartani che con il placebo (odds ratio 0.91; intervallo di confidenza 95% 0.83-0.99;  $p = 0.042$ ) in un'analisi prespecificata di sottogruppo.

In conclusione, l'evidenza risultante dai trial randomizzati non supporta l'ipotesi che l'iperstimolazione dei recettori  $AT_2$  produca effetti clinici deleteri. Le indicazioni e controindicazioni attuali, contenute nelle principali linee guida sull'impiego dei sartani, dovrebbero essere mantenute e probabilmente estese all'intera classe di questi farmaci.

**Parole chiave:** ACE-inibitori; Diabete mellito; Infarto miocardico; Insufficienza renale; Rischio cardiovascolare; Sartani; Scompenso cardiaco, Sistema renina-angiotensina.

## Ringraziamenti

Si ringraziano la Sig.ra Carla Jaspers e la Sig.na Francesca Saveri per l'aiuto segretariale e l'Associazione Umbra Cuore e Ipertensione per il supporto economico.

## Bibliografia

1. Masoudi FA, Rathore SS, Wang Y, et al. National patterns of use and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 724-31.
2. Levy BI. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2004; 109: 8-13.
3. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329: 1248-9.
4. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al, for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
5. Julius S, Kjeldsen, 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: 2022-31.
6. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
7. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
8. Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) 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.
9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
10. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
11. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
12. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi G. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26: 2381-6.
13. Staessen JA, Wang, JG, Thijs, L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
14. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin A receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693-704.
15. Volpe M, Mancina G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005; 23: 2113-8.
16. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *Br Med J* 2005; 331: 873.
17. Verdecchia P, Angeli F, Pittavini L, Gattobigio R, Benemio G, Porcellati C. Regression of left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk changes in hypertensive patients. *Ital Heart J* 2004; 5: 505-10.
18. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.
19. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895-9.
20. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Guerrieri M, Benemio C, Porcellati C. Does the reduction in systolic blood pressure alone explain the regression of left ventricular hypertrophy? *J Hum Hypertens* 2004; 18 (Suppl 2): S23-S28.
21. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19: 1167-76.
22. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *Am J Med* 2003; 115: 41-6.
23. Picca M, Agozzino F, Pelosi G. Effects of losartan and valsartan on left ventricular hypertrophy and function in essential hypertension. *Adv Ther* 2004; 21: 76-86.

24. Yasunari K, Maeda K, Watanabe T, Nakamura M, Yoshikawa J, Asada A. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2116-23.
25. Viberti G, Wheeldon NM, for the Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
26. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
27. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828-38.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
29. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
30. Lewis EJ, on behalf of the Collaborative Study Group. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: results reflect different cardiovascular states in patients with types 1 and 2 diabetes. *BMJ* 2005; 330: 1269-70.
31. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi GP, Gattobigio R. New-onset diabetes in treated hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 174-9.
32. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-9.
33. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 110: 1572-8.
34. Tsuyuki RT, McDonald MA. Angiotensin receptor blockers do not increase the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 855-60.
35. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838-54.
36. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al, for the ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52-61.
37. Leiter LA, Lewanczuk RZ. Of the renin-angiotensin system and reactive oxygen species type 2 diabetes and angiotensin II inhibition. *Am J Hypertens* 2005; 18: 121-8.