

PAZIENTE A RISCHIO CARDIOVASCOLARE INTERMEDIO: STATINA SÌ E ANTIPERTENSIVO FORSE

M. Volpe, V. Costanzi

**Cattedra ed Unità Complessa di Cardiologia,
Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Università La Sapienza di Roma, Ospedale Sant'Andrea, Roma.**

Abstract

Il trattamento dell'ipercolesterolemia e dell'ipertensione arteriosa nel paziente a rischio cardiovascolare intermedio è attualmente oggetto di studi clinici e metanalisi, con lo scopo di identificare le soglie per iniziare il trattamento ed i "target" per ottenere un effetto benefico in questi pazienti. Lo studio HOPE-3 ha valutato gli effetti di una terapia farmacologica con una statina e una combinazione di farmaci antipertensivi a basse dosi sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori in questi pazienti. Le statine, da sole o insieme agli antipertensivi, hanno ridotto significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari, mentre la sola terapia antipertensiva ha mostrato benefici solo nei pazienti che presentavano una pressione arteriosa sistolica >140 mmHg. Immediatamente prima, lo studio SPRINT aveva definito chiari benefici di un trattamento intensivo della pressione arteriosa, mirando ad un target <120 mmHg. Quest'ultimo risultato, insieme ai risultati di recenti metanalisi, ha spinto alcune società internazionali a riconsiderare il target di pressione arteriosa sistolica <140 mmHg nei pazienti con rischio cardiovascolare aumentato. Questi risultati, da un lato rafforzano le raccomandazioni sull'uso delle statine in prevenzione primaria, dall'altro sollecitano gli esperti ad una valutazione approfondita del rischio cardiovascolare per la gestione della terapia antipertensiva, invitando alla cautela prima di modificare le linee guida.

L'ipertensione arteriosa non controllata ed elevati livelli ematici di colesterolo LDL sono sicuramente i più diffusi e i principali fattori di rischio cardiovascolare modificabili. Precedenti trial prospettici hanno dimostrato in modo inequivocabile come il trattamento di queste due condizioni riduca significativamente la frequenza di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti a ri-

schio elevato, rappresentando uno dei cardini della moderna prevenzione cardiovascolare. Tuttavia, poiché spesso ad essere colpita è la popolazione a rischio intermedio, cioè senza storia di precedente malattia cardiovascolare (rischio cardiovascolare stimato con il modello SCORE dell'1-5%)¹, una delle questioni più dibattute attualmente è l'esigenza di determinare, con sempre maggiore consapevolezza scientifica, la soglia appropriata per iniziare il trattamento antipertensivo e ipocolesterolemizzante in prevenzione primaria e quali debbano essere i valori target da raggiungere in quest'ampia popolazione. Gli interventi sullo stile di vita sono considerati l'approccio ideale nella prevenzione primaria per il basso costo, l'apparente immediata semplicità di attuazione e la sicurezza. Tuttavia, una serie di studi a riguardo non sono riusciti a dimostrare riduzioni significative degli eventi cardiovascolari maggiori, soprattutto perché sostanziali cambiamenti nello stile di vita sono difficili da raggiungere e mantenere a lungo termine². Un approccio complementare determinante è rappresentato dall'uso di farmaci considerati efficaci, sicuri ed ormai per lo più poco costosi che hanno dimostrato di ridurre in modo sicuro gli eventi anche in individui con rischio moderatamente aumentato.

Lo studio HOPE 3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation), pubblicato ad Aprile 2016 contestualmente alla presentazione all'American College of Cardiology, è stato sviluppato proprio sulla base di queste premesse. Lo scopo del trial, iniziato nel 2007, è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di una dose intermedia di una statina potente in confronto al placebo, una combinazione fissa di dosi moderate di un antagonista del recettore dell'angiotensina II con un diuretico contro il placebo, e la combinazione di entrambi i trattamenti, antipertensivo ed ipocolesterolemizzante, contro doppio placebo nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori (senza prefissare obiettivi di target). Questo trial è uno studio internazionale prospettico randomizzato e controllato che ha coinvolto 12.705 partecipanti con almeno un fattore di rischio e senza storia clinica di malattia cardiovascolare. Dopo una prima fase run-in di 4 settimane durante le quali i pazienti ricevevano sia terapia antipertensiva (candesartan 16 mg/ idroclorotiazide 12.5 mg/die) che ipolipemizzante (rosuvastatina 10 mg/die), tutti sono stati randomizzati secondo uno schema con disegno fattoriale 2x2. Le visite di follow-up sono state condotte ogni 6 mesi fino a 5.6 anni, durata media complessiva del follow-up. L'endpoint co-primario principale comprendeva la mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e stroke non fatale; il secondo endpoint co-primario comprendeva l'arresto cardiaco rianimato, lo scompenso cardiaco e la rivascolarizzazione. I valori medi basali erano di 128 mg/dl per il colesterolo LDL e di 138/82 mmHg per la pressione arteriosa. La riduzione della concentrazione di colesterolo LDL ottenuta nel corso del trial è stata di circa 33.7 mg/dl mentre la riduzione della pressione arteriosa è stata di 6.2/3 mm Hg.

Nel braccio di studio basato sulla somministrazione di rosuvastatina 10 mg /die, entrambi gli endpoint primari hanno significativamente mostrato una frequenza minore nel gruppo trattato con la statina rispetto al gruppo che riceveva solo placebo ($p = 0.002$ per il primo, $p < 0.001$ per il secondo). È stata dimostrata una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari del 24%, confermando inoltre, attraverso la sottoanalisi successiva, il beneficio e la sicurezza della terapia con la statina in tutti i sottogruppi di pazienti ipertesi e per ogni valore di c-LDL al basale³. Questi risultati rafforzano le racco-

mandazioni riportate nelle più recenti Linee Guida Europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari, nelle quali è raccomandato considerare il trattamento farmacologico per i soggetti a rischio CV intermedio con livelli di c-LDL maggiori a 100 mg/dl, valore attualmente considerato come target da raggiungere⁴. Le Linee Guida ACC/AHA, pubblicate nel 2013, erano già orientate in tal senso: il trattamento con statine è raccomandato per la prevenzione primaria a prescindere dal livello di c-LDL in soggetti con un rischio di evento ASCVD maggiore di 7.5%, che, secondo l'algoritmo basato sul Framingham Score, corrisponderebbe a un rischio del 2.5% di morte cardiovascolare a 10 anni secondo il modello SCORE⁵. Una corretta stima del rischio CV totale diventa basilare quindi per l'inquadramento dei soggetti che potrebbero beneficiare del trattamento con statine e dovrebbe oggi entrare routinariamente nella pratica di ogni medico.

Nel braccio antipertensivo dello studio HOPE 3, l'associazione candesartan/idroclorotiazide non ha comportato un'incidenza significativamente ridotta dell'endpoint primario combinato rispetto al placebo (4.1% vs 4.4%). Nella successiva analisi di tre sottogruppi, individuati secondo i livelli basali di pressione arteriosa sistolica, un beneficio statisticamente significativo (incidenza di eventi CV 4.8% vs 6.5%) è stato registrato nel terzo gruppo, composto da coloro che avevano un valore basale di PA sistolica maggiore di 143.5 mmHg⁶. Questi risultati possono continuare a definire la soglia per la pressione arteriosa sistolica (<140 mmHg) e per il rischio cardiovascolare (<5.0%) sotto i quali gli interventi farmacologici per abbassare la pressione non appaiono utili almeno nel breve-medio termine. Va evidenziato che nessuno dei due farmaci antipertensivi che sono stati utilizzati nel trial ha mai dimostrato in studi precedenti di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in tali dosaggi e soprattutto in un arco temporale di osservazione così limitato. Non si può escludere quindi un beneficio più incisivo, anche negli altri sottogruppi, se utilizzati a dosi maggiori o assegnati per un periodo di tempo più lungo.

Infatti, contrariamente alle conclusioni di HOPE 3, lo studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention trial), pubblicato a novembre 2015, aveva esaminato gli effetti di un trattamento più intensivo dell'ipertensione arteriosa, rispetto a quello attualmente raccomandato, con l'obiettivo di raggiungere target pressori <120 mmHg di PA sistolica. Il trial ha coinvolto pazienti ipertesi, con valori di pressione arteriosa sistolica superiore a 130 mmHg, con rischio cardiovascolare intermedio-alto, senza diabete mellito, precedente stroke o malattia policistica renale in anamnesi. I pazienti arruolati sono stati assegnati in modo randomizzato a due strategie di trattamento farmacologico antipertensivo, standard ed intensivo, con target di pressione arteriosa sistolica rispettivamente di 140 mmHg o meno e 120 mmHg o meno. Lo studio ha mostrato una riduzione significativa del 25% dell'outcome primario composito (infarto del miocardio, sindrome coronariche acute, stroke, scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare), una riduzione del 43% della mortalità per cause cardiovascolari, una riduzione del 27% della mortalità per tutte le cause e una riduzione del 38% dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, nel gruppo che riceveva un trattamento intensivo (con un numero medio dei farmaci somministrati pari a 2.7) rispetto al gruppo che riceveva un trattamento standard (con un numero medio dei farmaci somministrati pari all'1.8), ottenendo rispettivamente nei due gruppi un target pressorio di 121.4 mmHg e 136.2 mmHg⁷ nel primo

anno di trial. Inoltre, i benefici riscontrati sarebbero tali da compensare la probabilità di presentare degli effetti avversi quali riduzione della funzione renale, disturbi elettrolitici e ipotensione.

Va precisato che vi sono diversi esperti che criticano le ricadute cliniche dello studio SPRINT, come ad esempio l'impiego predominante di dosi elevate di diuretici, soprattutto clortalidone e diuretici dell'ansa, quali principali "driver" del beneficio osservato nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo per raggiungere gli obiettivi prefissati, condizionando probabilmente anche la riduzione dello scompenso cardiaco. Al contrario, nel gruppo sottoposto a terapia standard, i diuretici sono stati ridotti per evitare che la PA sistolica scendesse sotto i 130 mmHg.

I due trial presentano inoltre importanti differenze, soprattutto per quanto riguarda le caratteristiche basali delle coorti di pazienti arruolati e il contesto in cui avveniva la misurazione della pressione arteriosa durante il follow-up. Circa il 20% dei partecipanti dello SPRINT aveva una storia di malattia cardiovascolare al momento dell'arruolamento, caratteristica che nello studio HOPE-3 costituiva criterio di esclusione. Altre importanti differenze tra le popolazioni HOPE-3 e SPRINT sono la prevalenza di razza nera (<2% vs. 31%, rispettivamente) e l'uso di farmaci antipertensivi al basale (22% vs >90%, rispettivamente). Inoltre, dato che i benefici ottenuti dal trattamento intensivo sono stati significativi nei pazienti più anziani (>75 anni) quanto in quelli più giovani, si può affermare che lo studio SPRINT rispecchia maggiormente la popolazione generale in termini demografici.

Un'altra differenza fondamentale tra i due trial è l'esclusione, non sufficientemente giustificata, del diabete mellito nello studio SPRINT. Inoltre, differente è il grado e l'intensità dell'intervento farmacologico: a differenza dello SPRINT, il protocollo dell'HOPE-3 non includeva la titolazione della dose del farmaco verso uno specifico target pressorio⁸. I pazienti con rischio medio-elevato, come quelli coinvolti nello studio SPRINT, potrebbero essere eleggibili ad un trattamento più incisivo.

Lo SPRINT ha coinvolto una coorte di pazienti molto selezionata per poter generalizzare i dati alla popolazione ipertesa, dato che escludeva soggetti con anamnesi positiva per diabete mellito e stroke. A tal proposito, si può prendere in considerazione un altro trial che aveva come obiettivo il medesimo confronto tra il trattamento intensivo e il trattamento standard della pressione arteriosa, contestualmente alla valutazione dei benefici di una strategia ipoglicemizzante e ipocolesterolemizzante intensiva: lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), i cui i risultati osservati non sono stati statisticamente significativi e non hanno supportato l'indicazione al raggiungimento di target pressori più bassi per ottenere eventuali maggiori benefici. Nel gruppo in trattamento intensivo infatti l'incidenza di infarto miocardico non fatale è risultata minore rispetto al gruppo in terapia standard, mentre il tasso di mortalità cardiovascolare è stato maggiore ($p=0.02$). Anche il tasso di mortalità per tutte le cause è risultato maggiore nel gruppo in trattamento intensivo. Trend inverso per l'incidenza di stroke, in quanto nel gruppo trattato in modo più intensivo è stata del 41% più bassa rispetto al gruppo con target pressori standard⁹.

I risultati dello SPRINT quindi hanno sollevato un evidente interesse, ma anche perplessità. Ad esempio, tra gli esiti cardiovascolari, l'ictus e l'infarto

del miocardio, presi come singoli outcomes, non sono risultati significativamente ridotti da un trattamento più aggressivo della pressione arteriosa (in tutti gli studi, proprio l'ictus è generalmente l'outcome più sensibile ai benefici legati alla riduzione pressoria). Inoltre, il metodo di misurazione della PA nello SPRINT era sostanzialmente diverso da quello utilizzato nella pratica clinica, nelle Linee Guida e praticamente in tutti gli altri trials: la pressione veniva infatti misurata da un dispositivo automatico in assenza di staff medico-infermieristico, con lo scopo di evitare l'effetto da camice bianco; di conseguenza, si può desumere che, se misurati con il metodo clinico standard, i valori pressori ottenuti nello SPRINT sarebbero probabilmente più vicini a 130 mmHg, in linea con le conclusioni di recenti ampie metanalisi che supportano un target di pressione sistolica <130 mmHg¹⁰.

Attualmente, le Linee Guida Internazionali sull'ipertensione raccomandano un target pressorio inferiore a 140/90. Prendendo in considerazione la popolazione di riferimento globale, insieme all'evidenza derivata dall'HOPE-3, dallo SPRINT ed altre meta-analisi e studi clinici recenti, la raccomandazione recentemente promossa dall'International Society of Hypertension è di cercare di ottenere, quando è possibile farlo senza determinare effetti avversi, una pressione arteriosa sistolica inferiore a 130 mmHg nella maggior parte dei pazienti affetti da ipertensione. Non è peraltro attualmente opportuno o documentato in modo convincente di sostenere un target inferiore a 120 mmHg nella pratica clinica, anche nei pazienti a rischio cardiovascolare medio-alto¹¹.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003
- 2) *Ebrahim S, Taylor F, Ward K, et al.* Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1:CD001561
- 3) *Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al.* Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016 May 26; 374(21):2021-31 doi: 10.1056/NEJMoal600176. Epub 2016 Apr 2
- 4) *Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016 Jul; 23(11):NP1-NP96. doi: 10.1177/2047487316653709. Epub 2016 Jun 27
- 5) *Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- 6) *Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al.* Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease (HOPE-3). *N Engl J Med* 2016; doi:10.1056/NEJMoal600175. Epub 2016 Apr 2
- 7) *The SPRINT Research Group.* A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-16 November 26, 2015DOI: 10.1056/NEJMoal511939
- 8) *Wyatt CM, Chertow GM.* Clinical trials of intensive versus less intensive control

of hypertension: HOPE or HYPE? *Kidney Int* 2016 Sep; 90(3):460-2. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.021

- 9) *Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-85
- 10) *Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- 11) *Weber MA, Poulter NR, Schutte AE, et al.* Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets? A Statement From the International Society of Hypertension- A Global Perspective. *Hypertension* 2016 Aug; 68(2):266-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07818. Epub 2016 Jun 27