

FARMACI CHE AGISCONO SUL SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA

**Elaborato dal
Centro d'Informazione Indipendente
sui Medicinali:**

Rosalba Di Tommaso
Federica Margiotta
Francesca Sanità
Ilenia Senesi

Coordinatore: Antonio Orsini

Collaborazioni:
Gloria Ricciotti - Servizio Farmaceutico Regionale
Ilenia Zappacosta - Servizio Farmaceutico Regionale

FARMACI CHE AGISCONO SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

PREMESSA

La Regione Abruzzo con DGR n. 1086/06 – Disposizioni concernenti le modalità di prescrizione e dispensazione di particolari categorie di farmaci - aveva posto per questa classe di farmaci, un limite di confezioni massime prescrivibili da ogni singolo medico: “i medici prescrittori - qualora si renda necessaria una terapia con sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (cat. C09) - possono effettuare prescrizioni di tali farmaci purché l’impiego dei farmaci antagonisti dell’angiotensina II associati e non associati (cod. C09C e C09D) sia mantenuto entro il limite massimo del 20%, per numero di confezioni, sul totale delle confezioni erogate per la categoria terapeutica C09 (sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina)”.

Tale disposizione aveva trovato ragione nel fatto che nel primo semestre dell’anno 2006 era stata registrata un’importante crescita dei consumi, con un significativo aumento della spesa a carico del Sistema Sanitario Regionale pari al 26% per gli antagonisti del recettore dell’angiotensina II e al 9% per gli ACE-inibitori rispetto ad analogo periodo del 2005.

Come è stato fatto anche per altre classi di farmaci le disposizioni e le politiche regionali in tema di assistenza farmaceutica forniscono l’occasione per fare un promemoria sul ruolo del blocco del sistema-renina angiotensina nell’ambito della prevenzione cardiovascolare.

I sartani registrati in Italia e le relative indicazioni sono riportate nella tabella 1.

SARTANI ED ACE-INIBITORI: EVIDENZE A CONFRONTO

I sartani, introdotti per la prima volta nel 1995, inibiscono il sistema renina-angiotensina in una maniera distinta rispetto agli ACE-inibitori. La loro diffusa popolarità verificatasi ancora prima che fossero disponibili i risultati delle principali ricerche cliniche, si fondò sull’ipotesi che tali farmaci avrebbero prodotto effetti sistemici simili se non più ampi di quelli che potevano risultare dalla somministrazione degli ACE-inibitori, in quanto il blocco sui recettori tipo 1 dell’angiotensina II (AT1) determinerebbe una più completa inibizione del sistema renina-angiotensina. A tale ipotesi, si aggiungeva la promessa di una migliore tollerabilità rispetto agli ACE-inibitori per quanto riguarda gli effetti indesiderati di tosse e angioedema.

I dati accumulatisi estesamente confermano che i sartani sono efficaci nel produrre molti benefici clinici degli ACE-inibitori, quali la diminuzione della pressione arteriosa [1], il miglioramento dei sintomi nello scompenso cardiaco congestizio [2] e la nefroprotezione nel diabete mellito [3, 4].

Nonostante i sartani e gli ACE-inibitori siano considerati interscambiabili ed equivalenti, sono pochi gli studi clinici che confrontano queste due classi di farmaci. Inoltre va ricordato che la maggior parte di questi studi non risponde al principio della superiorità ma a quello di equivalenza e non inferiorità. Il loro scopo, non è quello di trovare un trattamento che abbia un valore aggiunto rispetto a quelli già disponibili, ma piuttosto quello di dimostrare che questo è simile o non inferiore in termini di efficacia rispetto alla terapia standard.

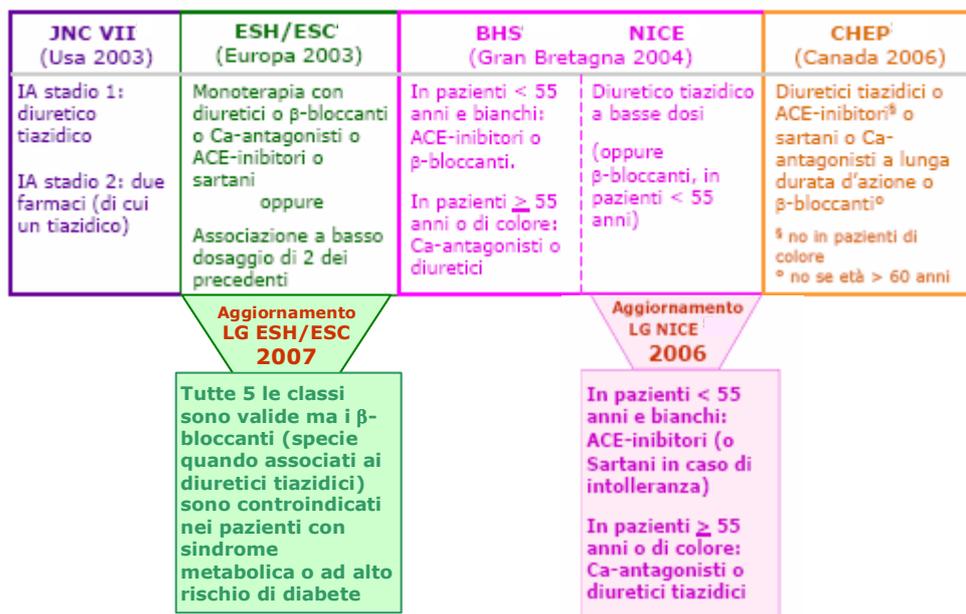
1. Il caso dell’ipertensione:

Tutti i sartani presentano l’indicazione registrata per il trattamento dell’ipertensione arteriosa. Diversi studi clinici, di cui alcuni (VALUE [5], LIFE [6] e SCOPE [7]) di confronto con altri trattamenti, hanno evidenziato che gli antagonisti del recettore dell’angiotensina II sono efficaci come gli altri farmaci antipertensivi nella riduzione della pressione sanguigna e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Per quanto riguarda le raccomandazioni sui farmaci da utilizzare nell’ipertensione non complicata, le linee-guida non sono tutte concordi (Figura I). Secondo quelle del JNC VII (la scelta della terapia iniziale dovrebbe essere ristretta ad un’unica categoria di farmaci: i diuretici tiazidici. Di diverso avviso sono le raccomandazioni di altre società scientifiche internazionali che allargano la rosa della prima scelta ad altre classi farmacologiche. In virtù dei nuovi dati raccolti dallo studio ASCOT, il NICE ha effettuato una revisione delle linee guida del 2004. Nel recente aggiornamento, pubblicato in giugno 2006, i beta bloccanti sono indicati farmaci di prima scelta solo in specifiche categorie di ipertesi (giovani con tachicardia, donne in età fertile) e introducono un nuovo criterio di scelta in base all’età. Gli ACE-inibitori (da sostituire con i sartani in caso di intolleranza) sono i farmaci di prima scelta nei pazienti di età inferiore ai 55 anni [8].

Figura I. Confronto tra le varie linee-guida sull'ipertensione arteriosa in assenza di Compelling Indication.

(Adattato da CeVEAS. Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 1 – aprile 2006, aggiornamento settembre 2006).



Nel caso di ipertensione associata ad alcune patologie (*compelling indications*: post-IMA/angina, insufficienza cardiaca e diabete), le principali linee guida sono tutte concordi nel raccomandare alcune classi di farmaci. Come illustrato in Figura II, i sartani sono farmaci di prima scelta insieme agli ACE-inibitori solo in caso di pazienti diabetici, mentre nelle altre tipologie, in particolare in quelli con scompenso che presentano controindicazioni o non tollerano gli ACE-inibitori, sono considerati una valida alternativa a questi ultimi. La regola principale a cui attenersi è quella di calare la “prima scelta” nel contesto clinico del paziente e non andare a collidere con altre condizioni comorbili.

Figura II. Confronto tra le varie linee-guida sull'ipertensione arteriosa in presenza di Compelling Indication. (CeVEAS. Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 1 - aprile 2006)

Compelling indications	Tiazidici	β Bloc-canti	ACE-inibitori	inibitori Angio II	Ca-ant. diidropir.	Ca-ant. non diidropir.	α Bloc-canti
Insuff. cardiaca							
Post-IMA o angina							
Diabete							

1° scelta
 2° scelta
 controindicato

Le LG non sono tutte totalmente d'accordo sulla **terapia di scelta nel paziente diabetico**, in particolare relativamente a:

1. i criteri di scelta tra ACE-inibitori o sartani;
2. la precocità/aggressività del trattamento in tutte le condizioni cliniche del paziente diabetico (presenza/ assenza di proteinuria, durata del diabete ecc).

2. Il caso dello scompenso

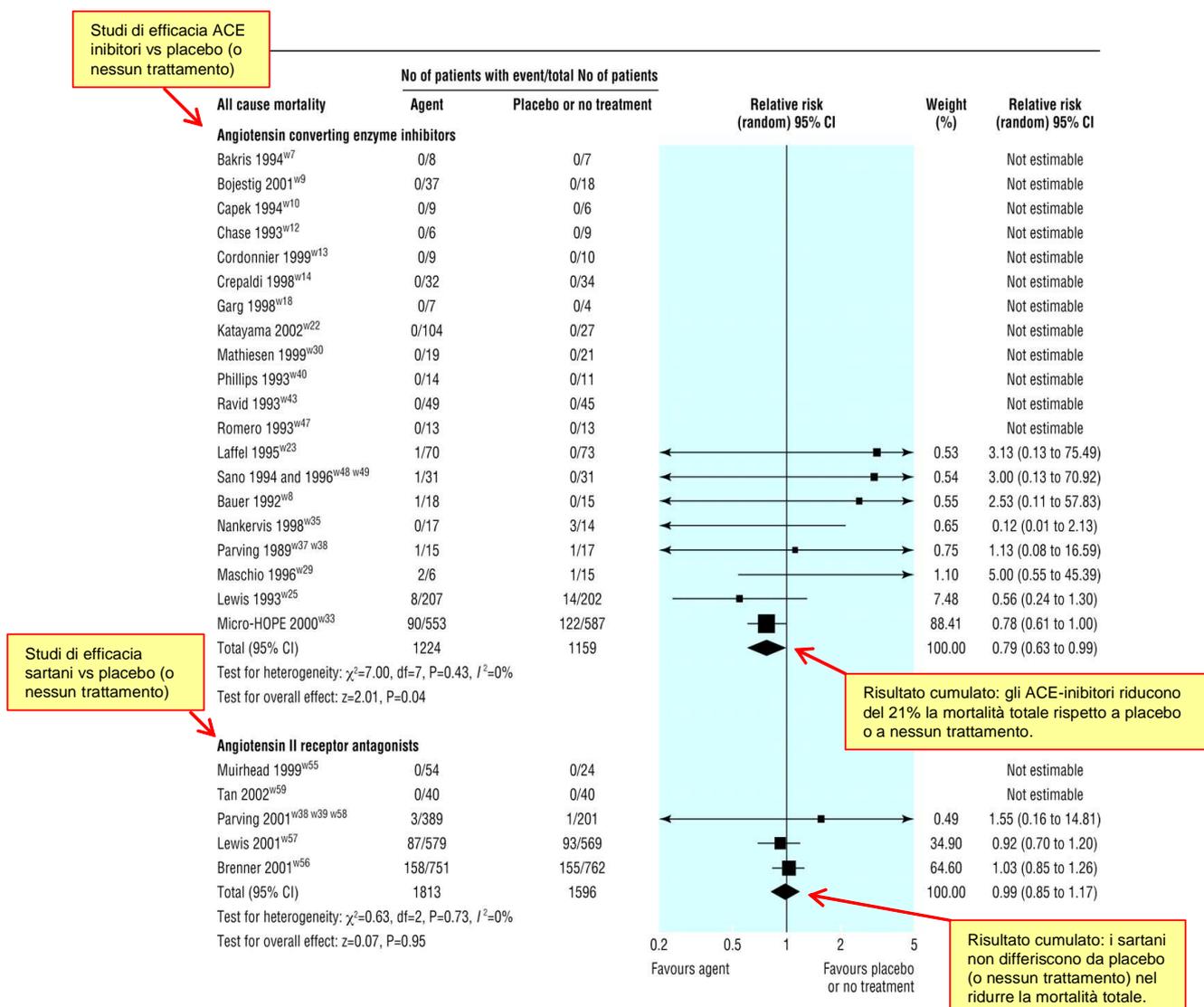
I risultati ottenuti hanno dimostrato che gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II non sono superiori agli ACE-inibitori nel ridurre la mortalità o l'ospedalizzazione in pazienti con scompenso cardiaco ma senza complicanze cardiovascolari [2]. Gli studi Val-HeFT [9] e CHARM-Added [10] hanno dimostrato un beneficio dell'associazione tra le due classi di farmaci: rispetto al trattamento con ACE-inibitore l'associazione con il sartano determinerebbe una riduzione delle ospedalizzazioni ma non della mortalità.

In riferimento ai pazienti con complicanze cardiovascolari le evidenze sembrano essere discordanti. Infatti lo studio OPTIMAL [11] mostra un maggiore beneficio degli ACE-inibitori nel ridurre sia la mortalità che l'ospedalizzazione per scompenso, mentre il VALIANT [12] sottolinea un vantaggio dei sartani nella riduzione di questi *end-point*.

3. Il caso del diabete

Per quanto riguarda invece la popolazione diabetica sia gli ACE-inibitori che i sartani rallentano l'evoluzione delle nefropatie [3]. A differenza dei primi, questi ultimi non determinano una riduzione della mortalità per tutte le cause [4] (Figura III). Inoltre nonostante numerose evidenze abbiano suggerito che gli ACE-inibitori (così come i sartani) fossero in grado di prevenire lo sviluppo di diabete [13,14], lo studio DREAM [15], pubblicato di recente, sembra aver sconfessato tali speranze.

Figura III. Efficacia sulla mortalità totale degli ACE-inibitori e dei sartani rispetto al placebo o a nessun trattamento nei pazienti diabetici. (Adattato da Strippoli et al. BMJ 2004; 329: 828).



Lo studio ONTARGET/TRASCEND, i cui risultati non sono ancora disponibili, potrebbe fornire ulteriori informazioni sulla efficacia e sicurezza di questi farmaci. Tale studio, infatti, confronta un sartano, un ACE-inibitore o la loro combinazione in circa 30.000 pazienti con malattia coronarica, ictus, diabete o vasculopatia periferica [16].

SICUREZZA D'USO

Uno dei parametri da considerare nella scelta di un trattamento rispetto all'altro, oltre all'efficacia, è la sicurezza d'uso. Gli effetti collaterali riscontrati per questi farmaci sono quelli tipici del blocco del sistema renina-angiotensina. È da evidenziare che, anche se con l'introduzione dei sartani si pensava di aver risolto il rischio di angioedema da ACE inibitori, i casi segnalati in seguito all'assunzione di questa classe di farmaci continuano ad aumentare. Anche se l'esatto meccanismo non è stato ancora chiarito, gli antagonisti dell'angiotensina II non dovrebbero, comunque, essere prescritti a pazienti con storia clinica di angioedema ereditario, idiopatico o da ACE inibitori o da qualsiasi altra sostanza.

Nonostante un editoriale apparso su BMJ, avesse sollevato il dubbio che l'uso dei sartani potesse essere correlato ad una maggiore incidenza di infarto [17], i risultati di due metanalisi pubblicate successivamente [18,19] non hanno evidenziato un aumento degli infarti nei pazienti trattati con sartani rispetto a placebo o ACE-inibitori.

CONCLUSIONI

L'analisi delle prove di efficacia permette di concludere che:

- i sartani sono una valida alternativa agli ACE-inibitori, soprattutto nei casi di tosse e di angioedema (in questi casi i sartani sono da preferire);
- il capitolo sul "caso scompenso" può ritenersi concluso: è dimostrato, infatti, che non c'è differenza tra ACE-inibitori e sartani nel ridurre la mortalità (questi ultimi si sono dimostrati più efficaci nel solo nella riduzione delle ospedalizzazioni);
- il campo della nefropatia rimane invece aperto come dimostrano anche gli ultimi finanziamenti dell'AIFA a studi clinici in questo settore (ci sono ben 3 studi finanziati).

Di fronte a questi dati di sostanziale equivalenza clinica, di non additività di beneficio/rischio, sembra più che giustificata la scelta della Regione Abruzzo di mantenere l'impiego dei sartani entro il limite massimo del 20% sul totale delle confezioni erogate per la categoria terapeutica C09 (sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina). La scelta di quale farmaco prescrivere, infatti, dovrebbe tener conto anche della possibilità di risparmio del sistema sanitario nazionale e regionale e questo allo scopo di permettere una migliore allocazione delle risorse economiche sempre più limitate. Inoltre, non bisogna mai perdere di vista (come già sottolineato nel documento sulle statine) che l'utilizzo dei singoli trattamenti "preventivi" va inserito in un contesto più ampio di gestione del rischio cardiovascolare, che fa delle carte del rischio il suo strumento principale.

Le linee guida così come le carte del rischio sono validi strumenti per scegliere quali interventi attuare e quando attuarli, tuttavia rischiano di essere sistemi "rigidi" che non si adattano alle condizioni del singolo. Allo stesso modo gli studi clinici controllati e randomizzati e le metanalisi possono darci informazioni su quale sia il miglior trattamento disponibile in termini di efficacia, ma non sempre sono perfettamente trasferibili alla pratica clinica.

Per superare questi limiti, è necessario promuovere ed aderire a programmi che abbiano come principale obiettivo il miglioramento della pratica clinica attraverso il diretto coinvolgimento dei MMG, in quanto sono loro stessi a "lavorare" quotidianamente con il singolo paziente e a conoscerne la storia clinica. A tal proposito, nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha finanziato lo studio Riace, che ha come scopo la valutazione epidemiologica, della qualità, della gestione, del carico assistenziale, degli esiti e del grado di trasferibilità delle scale diagnostico-prognostiche del RCV (Rischio CardioVascolare), in campioni afferenti a diverse realtà assistenziali.

Tabella 1: Indicazioni dei sartani in commercio in Italia

Indicazioni registrate e dosaggi presenti in commercio *							
Principi attivi	Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan
Nomi Commerciali	Lortaan Losaprex Neolotan	Tevetenz	Rixil Tareg Valpression	Aprovel Karvea	Blopress Ratacand	Micardis Pritor	Olmetec Olpress Plaunac
Dosaggi	cpr 12,5 mg cpr 50 mg	cpr 600 mg	cpr 40 mg cps 80-160 mg	cpr 150-300 mg (75 mg fascia C)	cpr 8-16-32 mg	cpr 20-40-80 mg	cpr 10-20-40 mg
Iperensione arteriosa	X	X	X (escluso dose 40 mg)	X	X	X	X
Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra per ridurre il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari rappresentato prevalentemente dal rischio di ictus.	X						
Trattamento dell'insufficienza cardiaca, quando il trattamento con un ACE inibitore non è tollerato o è controindicato.	X		X		X		
Trattamento dell'insufficienza cardiaca e alterata funzione sistolica sinistra in aggiunta al trattamento con ACE inibitore.					X		
Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere usati i betabloccanti.			X				
Infarto del miocardio: trattamento di pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica secondaria a infarto miocardio recente (12 ore-10 giorni).			X				
Trattamento della malattia renale nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento antipertensivo.				X			

* Fonte: FARMADATI

BIBLIOGRAFIA

1. Cheung BM, et al. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006; 20:37-43.
2. Lee VC, et al. Meta-Analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141:693-704.
3. Siebenhofer A, et al. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med* 2004; 21:18-25.
4. Strippoli GFM, et al. 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.
5. Julius S, et al. 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. Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
7. Lithell H, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertension* 2003; 21:875-86.
8. Agrati A, et al. Il NICE e le nuove linee-guida per l'ipertensione. *R&P* 2007; 23: 5-17.
9. Cohn J, et al. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-75.
10. McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. *Lancet* 2003; 362:767-71.
11. Dickstein K, et al. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
12. Pfeffer MA, et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-906.
13. Abuissa H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a metanalysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:821-6.
14. Elliott W, et al. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-07.
15. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355:1551-62.
16. Sleight P. The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: baseline data. *Acta Diabetol* 2005; 42 Suppl 1:S50-6.
17. Verma S, et al. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329:1248-9.
18. McDonald MA, et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ* 2005; 331:873-8.
19. Verdecchia P, et al. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26:2381-6.