



"COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 15

FEBBRAIO 2010

TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE

Non vi è univocità nei confronti della scelta iniziale della terapia farmacologica secondo le più importanti linee guida

All'interno:

pag.2
Linee guida e
ACE-inibitori

pag.4
Calcio-
antagonisti

pag.5
Antagonisti
dell'angiotensina
II

pag.6
Betabloccanti

pag.7
Inibitori della
renina

Le premesse metodologiche della terapia dell'ipertensione arteriosa riguardano l'unanimità delle linee guida più recenti che indicano il target della terapia antipertensiva nel mantenimento di valori pressori inferiori a 140/90 mmHg, da ridursi a 130/80 mmHg nei pazienti diabetici e nei nefropatici. Attualmente purtroppo questi obiettivi sono raggiunti solo in una minoranza dei pazienti ipertesi.

Osservando i grandi trials si evidenzia il fatto che la normotensione in monoterapia si ottiene solo in un limitato numero di casi, mentre l'associazione di due o più farmaci garantisce risultati migliori nella quasi totalità degli altri.

Non vi è univocità nei confronti della scelta iniziale della terapia farmacologica: **infatti il diuretico (tiazidico o analogo a bassa dose)**

è indicato come prima scelta da tutte le linee guida, gli ACE-I e i calcio-antagonisti nelle linee guida OMS, NICE e ESH/ESC, i sartani e i betabloccanti solo nelle linee guida ESH/ESC.



Inoltre si riscontra la frequente necessità di una terapia di associazione, oltre all'opportunità di adeguare la terapia alle caratteristiche del singolo paziente e alle comorbidità che condizionano la necessità di avere comunque a disposizione farmaci appartenenti a tutte le classi degli antiipertensivi.

Si ritiene inoltre di sottolineare l'importanza degli stili di vita da adottare, che comprendono il corretto approccio dietetico (quale il controllo del peso corporeo, la riduzione del consumo di etanolo, il controllo dell'introito sodico, la riduzione dei grassi saturi e degli zuccheri semplici e un adeguato apporto di frutta, verdure e fibre), l'attività fisica isotonica e l'abolizione del fumo, tutti fattori da integrare con la terapia farmacologica, al fine di perseguire la riduzione dei valori pressori ma soprattutto del rischio cardiovascolare complessivo nel paziente iperteso.

L'ipertensione arteriosa è molto diffusa nella popolazione ed i farmaci rientranti in questa categoria rappresentano quindi una considerevole quota di mercato.

Gruppo di lavoro per la stesura del Prontuario Terapeutico di Area Vasta Giuliano- Isontina: Chairman-Prof. Fulvio Camerini, dr. Dorian Battigelli, dr. Alessandra Benettoni, dr. Pietro Broussard, prof. Renzo Carretta, prof. Luigi Cattin, dr. Fabio Chiodo Grandi, dr. Giampaolo Canciani, dr. Andrea Collareta, prof. Marco Confalonieri, dr. Alessandro Cosenzi, dr. Andrea Di Lenarda, dr. Alberto Giammarini Barsanti, prof. Carlo Giansante, dr. Luisa Giove, prof. Tullio Giraldo, dr. Luca Lattuada, dr. Stefano Palcim, dr. Rossella Papparazzo, dr. Andrea Perkan, dr. Aba Pettinelli, dr. Mario Reali, dr. Paolo Schincariol, prof. Gianfranco Sinagra, dr. Stefano Visintin.

Farmaco consigliato come scelta iniziale secondo le linee guida

OMS: organizzazione Mondiale Sanità, NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence, ESH/ESC: European Society of Hypertension, European Society of Cardiology, JNC7: Joint National Committee

	OMS	NICE	ESH/ESC	JNC 7
Diuretico (tiazidico o analogo a bassa dose)	●	● da 55 in poi o per i pazienti di origine africana	●	●
ACE-inibitore	●	● fino a 55 anni	●	
Bloccanti dei canali per il calcio (calcio antagonisti)	●	● da 55 in poi o per i pazienti di origine africana	●	
Antagonisti del recettore per l'angiotensina II (sartani)			●	
Beta-bloccanti			●	
Alfa ₁ -bloccanti				

● farmaco consigliato come scelta iniziale; lo spazio vuoto indica che la linea guida non indica il farmaco come scelta iniziale.



I benefici dovuti alla terapia con ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina sono sostanzialmente sovrapponibili, pertanto le due classi di farmaci possono essere considerate egualmente efficaci, ma gli ACE inibitori hanno un costo inferiore e sono supportati da ampie prove di efficacia.

ACE-INIBITORI

Gli ACE-inibitori sono considerati farmaci di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione arteriosa dalla maggior parte delle linee guida.

Tutti gli ACE-inibitori presentano un'efficacia sovrapponibile in termini di capacità di riduzione dei valori pressori, ma non per tutti disponiamo di dati inerenti la mortalità e la morbilità cardiovascolare in pazienti ipertesi.

Tre metanalisi hanno analizzato gli studi clinici che hanno valutato nell'ipertensione l'efficacia di enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril, perindopril e quinapril sulla mortalità e sugli eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo e ad altre classi di farmaci antipertensivi. Per enalapril, ramipril e lisinopril sono stati considerati studi clinici di grandi dimensioni (HOPE, PART2, ANBP2, STOP-2, ALLHAT, ABCD).

Le evidenze di efficacia a favore degli ACE inibitori nel trattamento della nefropatia in pazienti con diabete riguardano principalmente la loro capacità di ridurre l'albuminuria, sia in pazienti normotesi che ipertesi.

Una revisione sistematica Cochrane, che ha analizzato i risultati di 12 studi randomizzati e controllati (RCT), ha confermato l'efficacia (riduzione

significativa dell'albuminuria) degli ACE inibitori verso placebo in pazienti diabetici (di tipo I e di tipo II) normotesi con microalbuminuria. Gli studi inclusi nella metanalisi, per lo più condotti su casistiche limitate, riguardavano il captopril (6 studi), l'enalapril (5 studi) e il lisinopril (1 studio).

Un'altra metanalisi del 2001 ha selezionato i dati di 12 RCT su un totale di 698 pazienti normotesi, con diabete mellito di tipo I e microalbuminuria e ha evidenziato il beneficio del trattamento con ACE-inibitori (significativa riduzione della progressione della nefropatia). Gli studi riguardano captopril, lisinopril, ramipril ed enalapril. Esiti clinicamente rilevanti, quali il ricorso alla dialisi o al trapianto e la mortalità, anche se non sempre come obiettivi principali, sono stati valutati in alcuni studi di ampie dimensioni condotti col ramipril (micro-HOPE) e col captopril in pazienti con diabete di tipo I o II. In particolare, il sottostudio micro-HOPE ha valutato l'efficacia del ramipril in 3.577 diabetici, senza proteinuria, con una storia di patologia cardiovascolare (coronaropatia, ictus o vasculopatia periferica) e la presenza di almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. Dopo una media di 4,5 anni, il ramipril, ha ridotto in modo significativo l'incidenza di nefropatia conclamata rispetto a placebo, ma non è risultata significativamente diversa la percentuale di pazienti che hanno fatto ricorso alla dialisi.

Gli studi più rilevanti, presi in considerazione dalla metanalisi, riguardano benazepril, captopril, enalapril, lisinopril e ramipril. Inoltre, gli studi HOPE, SOLVD e ALLHAT hanno dimostrato che ramipril, enalapril e lisinopril riducono l'incidenza di nuovi casi di diabete rispetto ai gruppi di confronto (placebo negli studi HOPE e SOLVD, diuretici e calcio-antagonisti nello studio ALLHAT).

Una metanalisi pubblicata nel 2001 (nefropatia non diabetica) ha valutato i dati di 11 RCT della durata di almeno 1 anno, in cui un ACE-inibitore veniva confrontato con placebo o con un altro antipertensivo in una popolazione di ipertesi. L'obiettivo della terapia era il raggiungimento di valori pressori inferiori a 140/90 mmHg, con possibilità di impiego di altri farmaci antipertensivi in entrambi i gruppi. Complessivamente sono stati combinati i dati di 1.860 pazienti,

per la maggior parte ipertesi (92%) e con una proteinuria media di 1,8 g/24 ore al momento della randomizzazione. Le cause principali della nefropatia cronica erano patologie glomerulari (33%), nefrosclerosi ipertensiva (33%) o patologie tubulo interstiziali (15%). Tra gli studi inclusi, 7 hanno valutato enalapril, mentre nei rimanenti sono stati testati benazepril, captopril, cilazapril e ramipril.

Dopo una media di 2,2 anni, la percentuale dei pazienti che ha richiesto la dialisi è risultata significativamente minore nel gruppo trattato con un ACE-inibitore rispetto al gruppo di controllo, così come minore è risultata l'incidenza di pazienti che hanno presentato un raddoppio della creatinemia iniziale.

Sulla base dei risultati dello studio EUCLID, il lisinopril ha ottenuto l'autorizzazione nell'impiego

nella retinopatia diabetica.

Lo studio ha confrontato il lisinopril verso placebo in pazienti normotesi con diabete di tipo I (530 arruolati, solo 325 valutati), per lo più normoalbuminurici. La percentuale di pazienti che hanno presentato un peggioramento è stata significativamente più bassa nel gruppo trattato con lisinopril rispetto a quello trattato con placebo.

Si ricorda l'utilità del lisinopril che non essendo come gli altri ACE-I un profarmaco non necessita di attivazione epatica e che è risultato efficace anche nella retinopatia diabetica. L'associazione perindopril-indapamide è risultata efficace in uno studio nella prevenzione secondaria dell'ictus.

Captopril (penalizzato però dalla breve emivita), enalapril, lisinopril e ramipril presentano le maggiori evidenze.

Pur ritenendo utile l'inserimento di perindopril in associazione con indapamide per i motivi sopra esposti, si propone l'introduzione in PTAV di captopril, enalapril, ramipril e lisinopril anche sulla base delle solide analisi post-marketing e del profilo costo-efficacia vantaggioso.

ACE-INIBITORI Quadro riassuntivo

FARMACO	TRIALS	COSTO
Ramipril	●	●
Enalapril, captopril, lisinopril	●	●
quinapril	●	●
perindopril	●	●
moexipril, fosinopril, cilazapril, trondolapril, benazepril, zofenopril, spirapril, delapril	●	●

Per le linee-guida britanniche N.I.C.E. (National Institute for Health and Clinical Excellence), gli ACE-inibitori sono considerati farmaci di prima scelta, mentre i sartani sono indicati per il trattamento iniziale dei nuovi casi di ipertensione non complicata, quando gli A.C.E.-inibitori non sono tollerati.

Amlodipina in primis, nifedipina GITS e felodipina sono i calcio-antagonisti da preferire nella terapia dell'ipertensione arteriosa

CALCIO ANTAGONISTI

Le maggiori evidenze relative ai principi attivi testati nell'ipertensione riguardano l'amlodipina (trials FACET, VALUE, IDNT, ALLHAT, AASK, PREVENT), la nifedipina GITS (INSIGHT, ACTION, SPRINT, STONE, JMIC-B) e la felodipina (HOT, V-HEFT, STOP Hypertension2),

Le evidenze più numerose riguardano l'amlodipina che è risultata egualmente efficace nei confronti degli ACE-inibitori, diuretici, betabloccanti e sartani, per quanto riguarda il numero di pazienti trattati e il periodo di trattamento nonché per gli end-point conseguiti (cardiopatía ischemica, IMA, stroke, nefropatia diabetica e dell'insufficienza renale cronica IRC).

Anche per quanto riguarda la nifedipina è risultata egualmente efficace nei confronti delle altre classi di farmaci impiegati nell'ipertensione.

La nifedipina short acting utilizzata in passato nelle crisi ipertensive ora è abbandonata nell'iperteso essenziale anche se può avere ancora una collocazione nella ipertensione gestazionale.

Anche la felodipina si è dimostrata egualmente efficace nei confronti delle altre categorie rapportata ai consueti parametri.

La nimodipina può essere utilizzata nella profilassi e nella terapia dei deficit neurologici ischemici conseguenti a vasospasmo indotto da emorragia cerebrale subaracnoidea.

In base agli studi i calcio-antagonisti sono risultati egualmente efficaci nei confronti di altre classi impiegate nell'ipertensione (con l'eccezione della nefroprotezione dove in confronto con ACE-I e sartani sono invece risultati inferiori) e considerata l'esperienza terapeutica fin qui condotta, si propone l'introduzione in PTAV di amlodipina, nifedipina GITS e felodipina, limitando l'impiego della nimodipina alle indicazioni neurologiche.

Fra i calcio-antagonisti non diidropiridinici (fenilalchilamine) si propone l'inserimento del verapamil anche se poco utilizzato come antipertensivo, per l'indubbia utilità in altre condizioni cliniche, e fra la benzotiazepine, il diltiazem poco utilizzato come antipertensivo, ma di consistente esperienza clinica.



Ca-antagonisti diidropiridinici Quadro riassuntivo

FARMACO	TRIALS	COSTO
amlodipina	●	●
nifedipina GITS	●	●
felodipine	●	●
isradipina	●	●
lacidipina	●	●
manidipina	●	●
barnidipina	●	●
lercanidipina	●	●

ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA II

I principi attivi che trovano indicazione nell'ipertensione e che sono supportati da trial clinici controllati con hard end-points risultano essere losartan (LIFE, ELITE II, OPTIMAAL, RENAAL) , valsartan (VALUE, Val-HeFT, VALIANT), candesartan (SCOPE, CHARM), telmisartan (ONTARGET, TRANSCEND), irbesartan (IDNT).

Il losartan si è dimostrato superiore nei confronti dell'atenololo nel ridurre gli end-point ictus più infarto, mentre nei confronti del captopril è risultato associato ad un più alto grado di mortalità cardiovascolare.

Il valsartan non ha dimostrato superiorità nei confronti di amlodipina e captopril, il candesartan in associazione all'ACE- inibitore ha manifestato risultati superiori rispetto al trattamento standard, infine il telmisartan ha dimostrato la non inferiorità rispetto al ramipril.

Rispetto alle indicazioni registrate, losartan, valsartan, candesartan e telmisartan confermano possederne le più importanti e significative.

Pur non disponendo di dati di confronto diretto che abbiano evidenziato la superiorità dell'uno rispetto all'altro su endpoint clinicamente rilevanti, si ritengono clinicamente equivalenti i principi attivi candesartan, valsartan, losartan, in quanto dispongono di studi metodologicamente corretti e di dimensioni adeguate a sostegno della loro efficacia nell'ipertensione arteriosa (end-point clinici e non solo parametri surrogati). Si riscontrano indicazioni vantaggiose nella nefropatia diabetica di tipo 2 a favore di telmisartan e irbesartan. Olmesartan, del quale attualmente non disponiamo di dati clinici hard a supporto, si sta studiando nella prevenzione della microalbuminuria diabetica.

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II	Ipertensione	Scompenso cardiaco	Profilassi dell'infarto con scompenso sinistro	Nefropatia diabetica di tipo 2	Riduzione del rischio cardiovascolare
Candesartan	H	H			
Eprosartan	H				
Irbesartan	H			H	
Losartan	H	H		H	H
Olmesartan	H				
Telmisartan	H			H	H
Valsartan	H	H	H		



Il gruppo di lavoro conclude che, nel trattamento dell'ipertensione, **losartan**, antagonista dell'angiotensina II, poichè supportato da numerosi trials e poichè presenta un favorevole rapporto costo/beneficio, essendo scaduta a far data dal 2 marzo 2010 la copertura brevettuale, **costituisce il trattamento di scelta**, pur comprendendo nel PTAV valsartan, candesartan, telmisartan e irbesartan. Valsartan può essere impiegato negli ipertesi quando intolleranti agli ACE con scompenso post-IMA, candesartan nei pazienti che, pur trattati, rimangono sintomatici o che manifestano controindicazione ad ACE e/o B-B. Telmisartan e irbesartan trovano altresì specifica indicazione negli ipertesi e diabetici, per la prevenzione e trattamento della nefropatia.

BETABLOCCANTI



I betabloccanti sono indicati come prima scelta solo dalle linee guida ESH/ESC

Molti farmaci antiipertensivi non esistono studi con end point hard, in quanto un farmaco antiipertensivo, per essere messo sul mercato, non necessita di prove in termini di eventi clinici, ma solo di una dimostrazione di efficacia nel ridurre la pressione arteriosa (insieme ovviamente a un accettabile profilo di safety). Questo vale anche per i B-B di più recente introduzione nel commercio.

I B-B sono stati oggetto, nel recente passato, di numerose dispute sulla efficacia nella prevenzione di eventi maggiori, negli ipertesi trattati, al punto che alcune Società scientifiche li hanno esclusi dalla raccomandazione nell'uso come farmaci di primo impiego nella terapia dell'ipertensione. Tuttavia una recente meta-analisi (BMJ 2009 338 1665-1683) sembra confermare solo una lieve inferiorità, rispetto alle altre classi di farmaci antiipertensivi, nel ridurre lo stroke, e una pari efficacia nella prevenzione degli altri eventi maggiori cardiovascolari, mentre la riduzione della pressione arteriosa conseguita con l'impiego dei betabloccanti sembra particolarmente utile nei confronti dei pazienti che hanno subito un infarto miocardico.

Fra i betabloccanti di prima e seconda generazione utilizzati come antiipertensivi, l'atenololo (trial HEP, HAPPY, STOP, MCR Old, Dutch TIA, TEST, UKPDS, STOP -2, NORDIL, LIFE, ELSA, INVEST, CONVINCe, ASCOT-BPLA), il metoprololo (trial HAPPY, STOP, STOP-2), il propranololo (trial MRC I, Berglund, HAPPY) e l'oxprenololo (trial IPPPSH) sono stati saggiati su end-point primari quali morbilità e mortalità cardiovascolare e totale, per un campione complessivo di oltre 100.000 pazienti.

Fra i betabloccanti di terza generazione il carvedilolo e il nebivololo, sempre come antiipertensivi, hanno conseguito risultati solo su end-point surrogati e non si ritiene opportuno il loro inserimento nel PTAV.

Quanto al costo della terapia condotta con i singoli principi attivi è evidente la progressione da atenololo a metoprololo, a propranololo fino a carvedilolo e nebivololo, per cui anche dal punto di vista farmaco-economico atenololo, propranololo e metoprololo sono ammessi nel PTAV a pieno titolo.



Betabloccanti Quadro riassuntivo

FARMACO	TRIALS	COSTO
Atenololo	●	●
Metoprololo	●	●
Propranololo	●	●
Carvedilolo	●	●
Nebivololo	●	●
Altri	● ●	● ●

È necessario raccomandare l'iscrizione nel prontuario di molecole che, prese singolarmente rappresentano le caratteristiche dell'intera classe.

Ad esempio fra i **diuretici** molecole quali **idroclorotiazide** e **clortalidone**, fra i **risparmiatori di potassio**, **spironolattone**, **canrenone**, **amiloride** (più **idroclorotiazide**), fra gli **antagonisti α 1-adrenergici** il **doxazosin**, fra gli **agonisti adrenergici centrali** la **clonidina** nelle sue varie forme farmaceutiche infine fra i farmaci somministrabili per via parenterale l'**urapidil** e il **labetalolo**.

INIBITORI DELLA RENINA

Si propone la sospensione dell'inserimento dell'**aliskiren** (unico inibitore della renina approvato in Italia) nel PTAV, fino alla comparsa di eventuali nuove buone evidenze di efficacia su mortalità, morbilità cardiovascolare e danno d'organo.

Nella figura sottostante si riporta una comparazione dei costi delle terapie antiipertensive più significative: essa manifesta l'assoluta irrisorietà del costo della terapia con clortalidone, seguita da una terapia con ACE-inibitori, per poi passare al confronto con i sartani (10 volte più costosi), che dell'aliskiren (20 volte più costoso del diuretico).

Comparazione dei costi delle terapie antiipertensive più comuni

Tabella costi €
(1 aprile 2010)

FARMACO	Costo min	Costo max	Costo per anno di terapia (min)	Costo per anno di terapia (max)	Costo medio annuo	
aliskiren	1,35	1,61	491,19	589,21	540,2	●
losartan equivalente	0,58	0,73	211,25	264,05	237,65	●
lisinopril	0,26	0,52	95,42	190,84	143,13	●
clortalidone	0,035	0,07	12,71	25,43	19,07	●



Referente per il "Così è se vi pare":

dr. Stefano Palcic

S.C. Assistenza Farmaceutica - S.S. Servizio Farmaceutico
Direzione Sanitaria - ASS1



Per segnalazioni, integrazioni, contributi culturali:

Strada della Rosandra 24 - Tel. 0403995978 - Email: stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it

Il presente numero è stato redatto con l'indispensabile apporto di:

prof. Renzo Carretta, dr. Alessandro Cosenzi, dr. Alberto Giammarini Barsanti, dr. Stefano Visintin

Si ringrazia per la supervisione: **prof. Fulvio Camerini**

Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti.

-Bibliografia disponibile a richiesta-