



"COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 16

FEBBRAIO 2010

FARMACI PER LO SCOMPENSO: QUALI EVIDENZE?

All'interno:

pag.1
ACE inibitori

pag.2
Betabloccanti

pag.3
Antagonisti
dell'aldosterone
sartani

pag.4
Digossina,
diuretici

pag.5
Scompenso
cardiaco e stili
di vita: alcuni
dati

Le finalità diagnostiche e terapeutiche per la cura dello scompenso non differiscono da quelle di una qualsiasi altra condizione medica e cioè mirano al conseguimento di una riduzione della morbilità e mortalità.



Tenuto conto dell'elevata mortalità associata allo scompenso, nei trial clinici randomizzati e controllati è stata posta particolare attenzione a questo endpoint.

L'obiettivo della terapia dello scompenso cronico è la riduzione della mortalità e il miglioramento della qualità della vita controllando i sintomi, preservando l'autosufficienza, ed evitando le ospedalizzazioni.

Le linee guida sulla terapia dello scompenso sono basate sui grandi trial realizzati prevalentemente in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) minore o uguale al 40%.

La terapia farmacologica è basata in prima linea sull'impiego di diuretici, ACE-inibitori, betabloccanti e in seconda linea su sartani, antagonisti dell'aldosterone, digitale e nitrati.

ACE-INIBITORI

La prima categoria di farmaci impiegati nello scompenso riguarda gli ACE inibitori che, a meno di controindicazioni o intolleranza, sono indicati in tutti i pazienti con scompenso sintomatico e frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) minore o uguale a 40%.

Gli ACE inibitori che riportano in scheda tecnica l'indicazione scompenso sono captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril, zofenopril, fosinopril, quinapril, trandolapril, benazepril, delapril.

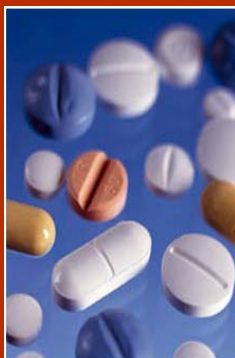
Gli ACE inibitori la cui efficacia nello scompenso da lieve a severo è supportata da prove convincenti sono: enalapril (trial Consensus e SOLVD), ramipril (trial AIRE), captopril (trial SAVE, Valiant, Optimaal), trandolapril (trial TRACE) in pazienti con scompenso post-infartuale, lisinopril (trial ATLAS) con confronto di dosi basse (2.5-5 mg) vs alte (32.5-35 mg)

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 Palcic, dr. Rossella Paparazzo, dr. Andrea Perkan, dr. Aba Pettinelli, dr. Mario Reali, dr. Paolo Schincariol, prof. Gianfranco Sinagra, dr. Stefano Visintin.

ACE-INIBITORI

Gli ACE inibitori da preferire per il paziente con scompenso cardiaco sono:

- captopril ad emivita breve, adatto nelle fasi iniziali del trattamento (3 somministrazioni giornaliere)
- enalapril e ramipril per il loro ottimale profilo di costo efficacia, unito ad una emivita che consente 2 somministrazioni giornaliere.



Gli ACE inibitori vanno considerati farmaci di prima scelta nel trattamento dello scompenso in associazione ai beta-bloccanti.

Si propone pertanto l'introduzione in PTAV di captopril, enalapril e ramipril anche sulla base delle solide analisi post-marketing e del profilo costo-efficacia vantaggioso.

BETABLOCCANTI

La seconda categoria di farmaci impiegati nello scompenso riguarda i beta-bloccanti (BB) che, a meno di controindicazioni o intolleranze, sono indicati in tutti i pazienti con scompenso sintomatico e FEVS minore o uguale 40%, per conseguire il miglioramento dei sintomi e della funzione ventricolare sinistra e per la riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità.

I betabloccanti approvati per la terapia dello scompenso in Italia sono il carvedilolo, il bisoprololo ed il nebivololo.

Il carvedilolo (BB non selettivo con attività alfa bloccante) ha solide dimostrazioni di efficacia nello scompenso di diversa etiologia (incluso nelle fasi precoci dell'IMA con disfunzione ventricolare sinistra) ed è ben tollerato anche nel paziente con scompenso severo (trial US Carvedilol Studies, COPERNICUS, CAPRICORN, COMET).

Il bisoprololo (B1 selettivo) è ben tollerato nella maggioranza dei pazienti, inclusi quelli con bronco-pneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO) non severa, ha una lunga emivita che consente la monosomministrazione quotidiana: di esso sono disponibili diversi dosaggi, che facilitano una corretta somministrazione (trial CIBIS I e II).

Il nebivololo (B1 selettivo con attività di vasodilatazione ossido nitrico dipendente) è stato testato in pazienti anziani (con più di 70 anni) con scompenso sistolico e diastolico, dimostrando buona efficacia e tollerabilità (trial SENIORS.)

Si propone pertanto l'introduzione in PTAV di carvedilolo, bisoprololo e nebivololo.

La terapia farmacologica è basata in prima linea sull'impiego di diuretici, ACE-inibitori, betabloccanti e in seconda linea su sartani, antagonisti dell'aldosterone, digitale e nitrati.

ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE

La terza categoria di farmaci impiegati nello scompenso riguarda gli **antagonisti dell'aldosterone** la cui aggiunta in terapia a basse dosi, a meno di controindicazioni o intolleranza, deve essere tenuta in considerazione in tutti i pazienti con scompenso sintomatico (che la New York Heart Association NYHA classifica di grado III-IV) e FEVS minore o uguale a 35% che non presentino iperkaliemia o disfunzione renale significativa.

Gli antialdosteronici quando somministrati in associazione alla terapia di base anche con ACE-inibitori, contribuiscono alla riduzione delle

ospedalizzazioni e della mortalità.

L'utilità dello spironolattone a basso dosaggio (25 mg) è stata dimostrata nello scompenso (trial RALES)

L'eplerenone non è disponibile al momento in Italia (trial EPHESUS) e presenta un profilo di costo efficacia meno favorevole.

Sia il canrenone che il canrenoato di potassio non hanno le stesse, solide, dimostrazioni di efficacia dello spironolattone.

**Si propone pertanto l'introduzione in PTAV dello spironolattone.
Il canrenoato/canrenone è indicato come seconda scelta.**

ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA II

La quarta categoria di farmaci impiegati nello scompenso riguarda i sartani che, in assenza di controindicazioni o intolleranza, sono raccomandati in tutti i pazienti affetti da scompenso sintomatico e FEVS minore o uguale a 40% e persistente sintomatologia e nonostante sia già stata attuata ottimale terapia con betabloccanti e ACE-inibitori, a condizione che non ricevano anche antialdosteronici.

I sartani che riportano in scheda tecnica l'indicazione scompenso sono: candesartan, valsartan e losartan.

Il candesartan ha la più solida dimostrazione di efficacia nello scompenso cronico ed in particolare nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori (trial CHARM).

Il valsartan ha dimostrato l'equivalenza (nell'ambito di uno studio di non inferiorità) di effetto rispetto al captopril nel post-IMA con disfunzione ventricolare sinistra (trial Val-HeFT e VALIANT nel post IMA).

Il losartan unisce ad un buon profilo di efficacia e tollerabilità e un costo più favorevole in vista dell'imminente (2010) scadenza brevettuale (trial Elite I e II, OPTIMAAL nel post-IMA).

SARTANI, minori indicazioni e prove a supporto nello scompenso rispetto agli ACE-I

I sartani vanno considerati farmaci di seconda linea rispetto agli ACE-inibitori nel trattamento dello scompenso.

Alla luce delle considerazioni precedenti si propone l'introduzione in PTAV di **losartan, candesartan e valsartan**.

N.B. Da considerare l'avvenuta scadenza brevettuale del losartan e delle sue associazioni (marzo 2010)

In conclusione in base ai risultati dei dati di letteratura non sembrano sussistere motivi convincenti per proporre una terapia a base di sartani come trattamento "di prima scelta" in condizioni dove possono essere utilizzati altri farmaci di provata efficacia e di prolungato utilizzo in terapia.

La quinta categoria di farmaci impiegati nello scompenso riguarda la digossina, che nei pazienti con scompenso sintomatico e fibrillazione atriale FA può essere usata per normalizzare la frequenza ventricolare. Nei pazienti con FA e FEVS minore o uguale al 40%, deve essere impiegata per il controllo della frequenza cardiaca in associazione ai betabloccanti o prima della loro somministrazione.

Nei pazienti in ritmo sinusale con scompenso sintomatico e FEVS minore o uguale 40%, il trattamento con digossina (in aggiunta ad un ACE-inibitore) comporta un miglioramento della funzione ventricolare, riduce la necessità di ospedalizzazione, ma non esercita nessun effetto sulla sopravvivenza. La digitale dimostra una parziale efficacia clinica ed emodinamica nei pazienti con SC severo.

Si propone pertanto l'introduzione della digossina e metildigossina

DIURETICI

La sesta categoria di farmaci impiegati nello scompenso riguarda i diuretici, farmaci essenziali nello scompenso con sintomi e/o segni di congestione.

I diuretici disponibili in Italia sono: diuretici dell'ansa (furosemide, torasemide), tiazidici (idrocortiazide, metolazone, indapamide), risparmiatori di potassio (spironolattone, amiloride, triamterene, canrenoato di K/canrenone). Nella maggior parte dei pazienti vengono prescritti i diuretici dell'ansa in quanto rispetto ai diuretici tiazidici sono più efficaci nell'indurre una rapida diuresi e natriuresi.

I diuretici più utilizzati e con il miglior profilo di costo-efficacia sono furosemide, idrocortiazide, anche associata ad amiloride e metolazone.

Si propone pertanto l'introduzione di furosemide, idrocortiazide, anche associata ad amiloride e metolazone.

TERAPIA DELLO SCOMPENSO

CATEGORIA TERAPEUTICA

Diuretici, ACE-Inibitori, betabloccanti ●

Antagonisti dell'aldosterone, sartani, digitale e nitrati ○

PRINCIPI ATTIVI

Furosemide, idrocortiazide, anche associata ad amiloride, metolazone, ramipril, enalapril, captopril, carvedilolo, bisoprololo, nebivololo ●

Spironolattone, losartan, candesartan, valsartan, digossina, metildigossina ○

Terapia farmacologica nello scompenso con funzione VS conservata (FEVS maggiore 40%)

Non vi sono dati sufficienti che dimostrino in modo convincente la superiorità di un regime terapeutico rispetto ad un altro nel ridurre mortalità e morbilità.

- si applica il trattamento standard dello scompenso cardiaco
- viene posta particolare attenzione al controllo dell'ipertensione arteriosa e della frequenza cardiaca nei pazienti in fibrillazione atriale
- si utilizzano i diuretici per il controllo della congestione polmonare e dell'edema.

DATI DI PRESCRIZIONE A TRIESTE



Fra i farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (da soli o associati al diuretico) l'incremento a livello territoriale nel primo semestre 2009 nella prescrizione degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II è nettamente superiore a quello degli ACE-I, anche se il numero assoluto di DDD prescritte è a favore di questi ultimi. Fra gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II nell'ASS1 il più

prescritto è il *valsartan* da solo o associato al diuretico; fra gli ACE inibitori il *ramipril* (da solo o associato al diuretico) continua a mantenere il primo posto nella prescrizione.

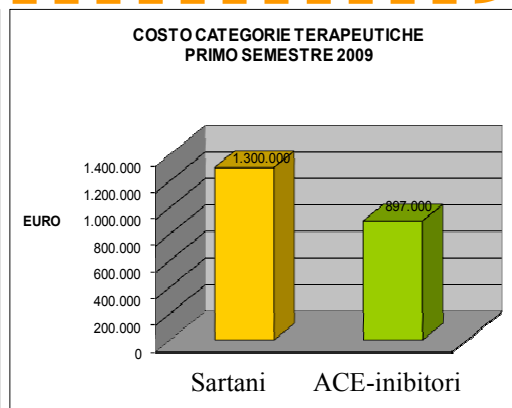
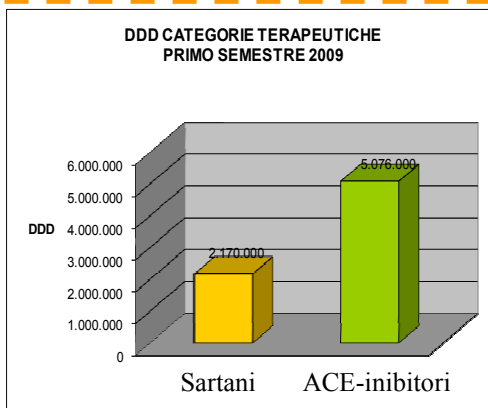
Le linee-guida sulla terapia dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco raccomandano gli ACE-inibitori come farmaci di prima scelta, riservando l'uso dei sartani

ai pazienti intolleranti agli ACE-I.

Ad esempio nei pazienti ad alto rischio o già con complicanze cardiovascolari gli ACE-i sembrano maggiormente sostenuti da prove di efficacia rispetto ai sartani.

Nell'unico studio di confronto ("Ontarget") il telmisartan dimostra risultati equivalenti al ramipril sugli eventi cardiovascolari a fronte di un costo medio per terapia quasi doppio.

Diversi studi randomizzati e controllati hanno evidenziato i benefici dell'attività fisica nel post-IMA riconoscendone la dignità di un vero trattamento efficace nel ridurre il numero di recidive e aumentare la sopravvivenza.



SCOMPENSO CARDIACO E STILI DI VITA: ALCUNI DATI

Modificare gli stili di vita è difficile, richiede adattamenti faticosi e la semplice conoscenza delle "buone pratiche" non si traduce automaticamente in una adesione stabile. Tuttavia alcol, fumo, alimentazione e attività fisica rappresentano ambiti fondamentali per tutti i pazienti in prevenzione cardiovascolare: **l'adozione di stili di vita idonei consente una riduzione del rischio di nuovi eventi CV di efficacia paragonabile a quella dei trattamenti farmacologici.**

Tutte le linee guida raccomandano di:

- smettere di fumare
- svolgere attività fisica per 30-40 minuti al giorno
- limitare il consumo di alcolici a 1-2 unità al giorno
- le persone obese o in soprappeso dovrebbero tendere a una riduzione del peso e seguire una dieta mediterranea.

Diversi studi e revisioni sistematiche hanno evidenziato che, in pazienti di qualsiasi età con pregresso IMA **smettere di fumare riduce il rischio di morte e di recidiva di IMA di almeno un terzo**; in termini assoluti ci sarebbe un decesso in meno per ogni 13 persone che smettono.



Smettere di fumare e svolgere attività fisica

Una revisione sistematica che ha preso in esame 48 RCT per quasi 9000 pazienti ha dimostrato che i soggetti che svolgevano regolarmente attività fisica (almeno tre ore alla settimana) presentavano un rischio di morte CV ridotto di circa un quinto.

I miglioramenti sono stati riscontrati con diversi

tipi di esercizio fisico come camminata veloce, bicicletta, nuoto, palestra).

La ripresa dell'attività fisica dopo una dimissione dovrebbe essere graduale sia come durata che come intensità e avvenire possibilmente all'interno di una struttura riabilitativa.

Dieta mediterranea

Alcune revisioni sistematiche di studi di tipo osservazionale hanno dimostrato come scelte alimentari riconducibili alla dieta mediterranea siano efficaci nel diminuire il rischio di recidive dopo un evento CV. Lo studio osservazionale di maggiori dimensioni sugli effetti della dieta mediterranea in prevenzione secondaria è stato condotto in Italia su 11.000 soggetti nell'arco di sei anni.

La mortalità osservata nel gruppo con la minore adesione alla dieta mediterranea era doppia rispetto a quella del gruppo che la seguiva maggiormente.

Modificare lo stile di vita può essere difficile ma è efficace anche a piccoli passi.

Numerosi fattori rendono difficile l'adesione alle raccomandazioni delle linee guida; considerate le difficoltà può essere utile un cambiamento per gradi, partendo da obiettivi minimi per arrivare ad una situazione ideale.

La correzione del sovrappeso e dell'obesità addominale riduce i fattori di rischio; una riduzione del peso corporeo di 10 kg ha ridotto in alcuni studi i nuovi eventi coronarici di circa un ottavo.

La mortalità osservata nel gruppo con la minore adesione alla dieta mediterranea era doppia rispetto a quella del gruppo che la seguiva maggiormente.



L'adozione di stili di vita idonei consente una riduzione del rischio di nuovi eventi cardiovascolari di efficacia paragonabile a quella dei trattamenti farmacologici.



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. Gianfranco Sinagra, dr. Andrea Di Lenarda, dr. Aba Pettinelli

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-