

Iperensione arteriosa: ACE-inibitori o sartani?

Le principali linee guida per il trattamento delle malattie cardiovascolari raccomandano gli ACE-inibitori (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACE-I) come farmaci di prima scelta, mentre la classe dei sartani (*angiotensin receptor blockers*, ARB) viene considerata fondamentalmente come un'alternativa da utilizzare soprattutto nei pazienti intolleranti agli ACE-I.

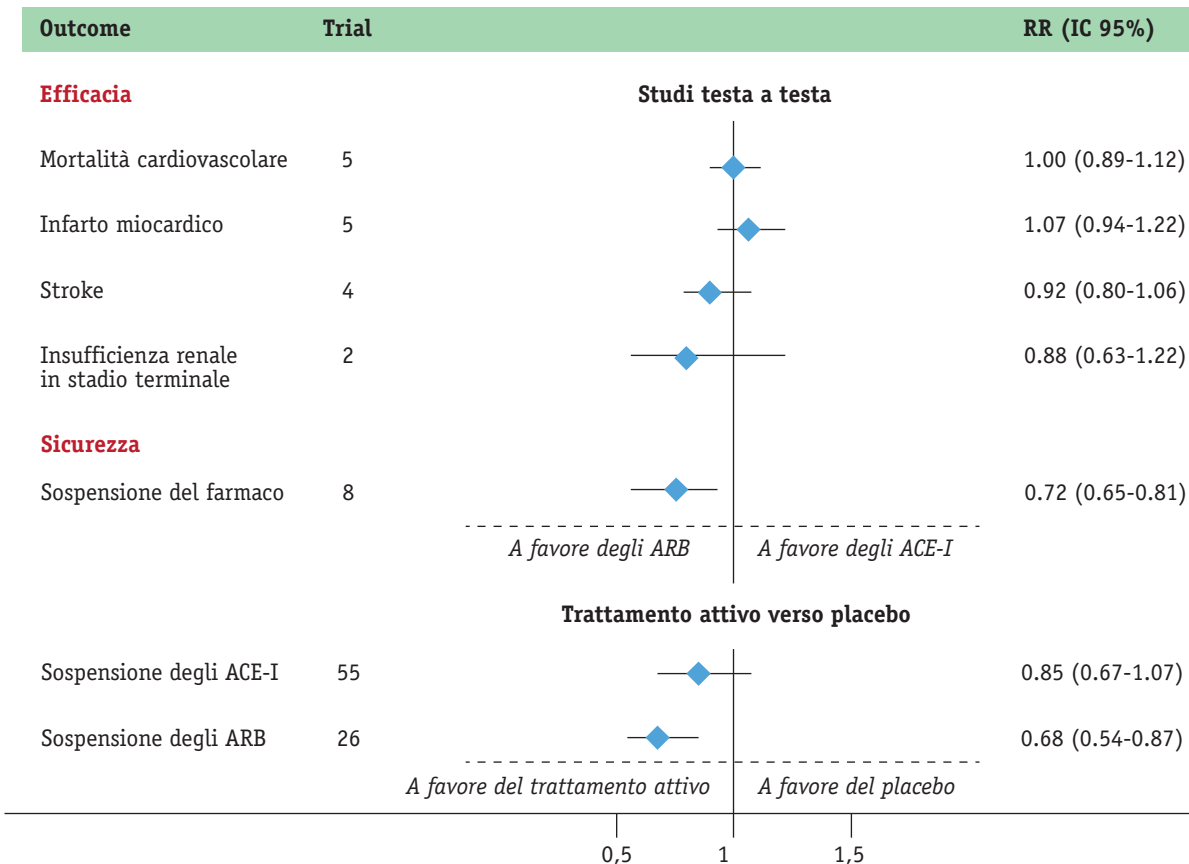
Una recente revisione non sistematica della letteratura, pubblicata da Franz Messerli e coll. (*J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (13): 1474-82), contesta questa visione e conclude che, essendo ormai caduta la questione del costo in quanto quasi tutti i farmaci di queste due classi sono genericati, non c'è più alcuna ragione di usare gli ACE-I almeno nel trattamento dell'ipertensione e dell'ipertensione con *compelling indications*. La loro conclusione, basata prin-

cipalmente sui risultati riportati nella figura, è che dovrebbero essere sostituiti dagli ARB in quanto sovrapponibili in termini di efficacia clinica, ma con un miglior profilo di tollerabilità. La loro tesi si sviluppa attraverso vari punti.

Differenze nella farmacodinamica

Dal punto di vista del meccanismo d'azione, il vantaggio degli ACE-I sui sartani sarebbe una conseguenza dell'incremento dei livelli delle bradichinine (che sono inattivate dall'enzima ACE), le quali hanno effetti vasodilatatori, antitrombotici e antiaggreganti. È da notare che le bradichinine sono anche la causa dei due principali effetti collaterali degli ACE-I, ovvero l'angioedema e la tosse. Lo svantaggio principale degli ACE-I sui sartani, invece, sarebbe il fatto che i primi non possono impedire l'azione della minima quota di angiotensina-II, che viene prodotta da meccanismi ACE-indipendenti. Inoltre i sartani, in quanto inibitori selettivi dei recettori dell'angiotensina-II di tipo 1 (AT₁), avrebbero anche il

Risultati principali della revisione che documenta la sovrapponibile efficacia clinica di ACE-I e ARB e la migliore tollerabilità degli ARB. Modificata da Messerli FH et al, *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (13): 1474-82.



vantaggio di favorire l'azione dell'angiotensina II sui recettori di tipo 2 (AT₂), che hanno effetti in buona parte opposti agli AT₁, in quanto favoriscono la natriuresi e la vasodilatazione.

Differenze negli outcome di efficacia

Gli autori hanno poi revisionato dati provenienti da 119 trial clinici randomizzati, per un totale di oltre 500.000 individui trattati con ACE-I o sartani. Da un punto di vista dell'efficacia clinica, non hanno osservato differenze tra ACE-I e sartani, sia per gli *endpoint* surrogati, come ad esempio la pressione arteriosa, che per l'incidenza di tutti gli *outcome* analizzabili: mortalità per ogni causa, mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, ictus e malattia renale terminale.

Per quanto riguarda l'efficacia antipertensiva, non si evidenziano differenze clinicamente significative tra le diverse classi di bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Nei trial in cui si sono confrontati direttamente sartani con ACE-I (in monoterapia o in associazione con calcio-antagonisti o diuretici) è stata riportata una riduzione della pressione arteriosa sistolica (misurata ambulatorialmente) significativamente superiore con i sartani (Law MR et al, *BMJ* 2003; 326: 1427) a dosaggio standard. Tra gli altri *endpoint* surrogati del trattamento antipertensivo, la riduzione della massa ventricolare sinistra e la diminuzione dell'albuminuria ottenute con le due classi di farmaci sembrano della medesima entità.

Lo studio riporta poi il confronto delle due classi in termini di *outcome* clinici nei vari contesti di malattie cardio e cerebro-vascolari in cui questi farmaci sono stati sperimentati. Il primo contesto clinico considerato sono i pazienti ad alto rischio cardiovascolare ma senza scompenso cardiaco: i dati della metanalisi di Messerli (su un totale di 250.000 pazienti in 100 studi) non mostrano alcuna differenza tra le due classi di farmaci in termini di mortalità cardiovascolare, incidenza di infarto miocardico, di stroke o di insufficienza renale terminale. In una recente metanalisi, che ha considerato più di 100.000 pazienti totali (da 26 studi randomizzati), Severe e coll. (Severe G et al, *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 131-42) hanno mostrato che l'efficacia degli ACE-I sembra superiore a quella dei sartani su alcuni *outcome* specifici (insorgenza di infarto miocardico o di scompenso di nuova diagnosi). Nei pazienti con scompenso cardiaco, una recente network metanalisi (Burnett H et al, *Circ Heart Fail* 2017, 10(1):e003529) ha evidenziato risultati leggermente migliori con gli ACE-I rispetto ai sartani sulla mortalità cardiovascolare. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, invece, il vantaggio di entrambe le classi sugli *outcome* renali sembra identico. In tutte le condizioni cliniche, comunque, mancano confronti diretti fra le due classi, gli studi sugli ACE-I sono più numerosi e in media più vecchi degli studi sui sartani, riducendo il valore clinico di questi confronti. Il dibattito pertanto rimane aperto, anche se le differenze in termini di *outcome* tra le due classi, anche se presenti, sembrano minime in tutte le condizioni cliniche.

Sicurezza d'uso e aderenza al trattamento

Sul fronte della sicurezza, la tosse rimane l'evento avverso maggiormente riportato dai pazienti trattati con ACE-I, rappresentando la principale causa di non aderenza al trattamento farmacologico antipertensivo. Tuttavia, esiste una limitata quota di pazienti esposti ai sartani che sospende questi farmaci a causa della tosse. Negli studi randomizzati, il tasso di abbandono per effetti collaterali è superiore di circa l'11% per gli ACE-I, anche se il problema può essere sottostimato perché molti pazienti intolleranti sono esclusi al momento del reclutamento. Molto più raramente si può osservare angioedema, finanche fatale: anche in questo caso, Messerli ha osservato uno sbilanciamento di tale evento avverso a discapito degli ACE-I. In generale, gli eventi avversi osservati con gli ACE-I sono stati riportati maggiormente dagli individui afroamericani e asiatici rispetto ai caucasici. Sulla base di questi dati di efficacia e sicurezza, Messerli trae le sue conclusioni circa la necessità di abbandonare gli ACE-I a favore dei sartani.

Il dottor Yusuf, ricercatore principale dello studio HOPE (Yusuf S et al, *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53), che per primo ha dimostrato l'efficacia del ramipril nel prevenire gli eventi cardiovascolari in prevenzione primaria, ha commentato così il lavoro di Messerli "Whether an ACE inhibitor or an ARB should be used is a minor issue as long as one or the other is used in people who need it", suggerendo quindi di concentrare l'attenzione sul controllo della pressione arteriosa piuttosto che sull'agente utilizzato (Time to ditch ACE inhibitors for CVD? *Medscape*, Apr 05, 2018). Nella nostra realtà clinica riteniamo che si debba porre particolare attenzione anche al problema della scarsa aderenza, che non viene messo in luce negli studi clinici ma che rappresenta un grave ostacolo all'efficacia preventiva delle terapie antipertensive. In uno studio recente, che ha utilizzato i dati della Regione Lombardia, Mancina e colleghi (Mancina G et al, *J Hypertens* 2014; 32: 1708-16) hanno mostrato che episodi di scarsa aderenza (nessuna prescrizione di farmaci per almeno 3 mesi continuativi) si verificano in quasi il 60% dei pazienti durante il primo anno dell'inizio di una nuova terapia antipertensiva. Questo studio ha inoltre mostrato che l'interruzione dell'assunzione del farmaco è più probabile se il paziente assume diuretici, betabloccanti o calcioantagonisti, e meno probabile nei pazienti che assumono ACE-I o sartani.

In conclusione, le evidenze disponibili documentano che il clinico può scegliere tra due classi di farmaci efficaci e sicuri per bloccare il sistema RAAS, anche sulla base della disponibilità dei trattamenti nel contesto sanitario in cui opera, privilegiando comunque il trattamento che può garantire la massima adesione del paziente alla sua prescrizione e quindi il maggior vantaggio in termini di efficacia clinica e sicurezza.

A cura di Niccolò Lombardi e Raffaele Coppini

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi di Firenze