Aceinibitori o sartani?

Data 01 aprile 2008
Categoria cardiovascolare

Due metanalisi suggeriscono che aceinibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono sostanzialmente equivalenti nell' effetto antipertensivo e antiproteinurico.

Due studi pubblicati anticipatamente online da Annals of Internal Medicine hanno messo a confronto gli aceinibitori e gli inibitori dell'angiotensina II (ARB) o sartani.
Nella prima revisione sistematica sono stati selezionati da vari database 61 studi in cui le due classi di farmaci erano state paragonate direttamente in pazienti adulti con ipertensione essenziale. Per essere inclusi nella revisione gli studi dovevano aver arruolato almeno 20 pazienti e avuto una durata di almeno 12 settimane. Per quanto riguarda l'esito "controllo pressorio" aceinibitori e ARB hanno dimostrato di avere, a lungo termine, una efficace simile. Altri esiti, peraltro studiati infrequentemente nel lungo termine, non sono risultati diversi. Questi esiti includevano la morte, gli eventi cardiovascolari, la qualità di vita, il livello dei lipidi, la progressione verso il diabete, la massa e la funzione ventricolare sinistra e la nefropatia. Gli aceinibitori risultano associati ad un maggior rischio di tosse. Evidenze non definitive mostrano anche che gli ARB sono associati ad un minor rischio di effetti avversi e di sospensione del trattamento. Non è stato possibile trovare particolari sottogruppi di pazienti nei quali aceinibitori i ARB sono più efficaci, meglio tollerati o gravati da un minor numero di effetti avversi.
Nella seconda metanalisi sono stati selezionati 49 RCT in cui erano arruolati pazienti con microalbuminuria o proteinuria diabetica e non diabetica e nei quali erano stati paragonati ARB versus placebo, aceinibitori, calcioantagonisti oppure una combinazione di ARB e aceinibitori. Il follow-up degli studi andava da 1-4 mesi in quelli a breve termine e da 5 a 12 mesi in quelli a lungo termine. Il numero totale dei pazienti arruolari era di 6.181. Rispetto al placebo gli ARB riducono la proteinuria del 43% (IC95% 32%-53%) negli studi a breve termine e del 34% (IC95% 31%-37%) in quelli a lungo termine. Rispetto ai calcio-antagonisti gli ARB riducono la proteinuria del 31% (IC95% 23%-38%) negli studi a breve termine e del 38% (IC95% 30%-45%) negli studi a lungo termine. Gli ARB si sono dimostrati in grado di ridurre la proteinuria in modo simile agli aceinibitori mentre la loro combinazione riduce maggiormente la proteinuria rispetto ai singoli farmaci. L'effetto antiproteinurico era consistente in tutti i sottogruppi esaminati.
Gli autori però concludono che rimangono incertezze circa gli effetti avversi e gli outcomes e questo limita l'applicabilità di questi dati nell pratica di tutti i giorni.

Fonte:

1. Matchar DB et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension
Ann Intern Med 2008 Jan 1; 148: 16-29
2. Kunz R et al. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. Ann Intern Med 2008 Jan 1; 148: 30-48

Commento di Renato Rossi

Sia gli aceinibitori che i sartani sono farmaci che interagiscono bloccando, in punti diversi, l'asse renina-angiotensina-aldosterone: mentre gli aceinibitori inibiscono l'enzima di conversione, gli ARB agiscono bloccando il recettore per l'angiotensina II e quindi l'utilizzo cellulare.
Ma quale delle due classi di farmaci è più efficace? Le due metanalisi recensite in questa pillola cercano di rispondere a questa domanda, ma lasciano ancora ampie zone di incertezza. La prima dimostra che aceinibitori e sartani sono sostanzialmente equivalenti nel controllare la pressione, e sembra non vi siano differenze negli outcomes clinici rilevanti (decessi, eventi cardiovascolari, ecc.).
Tuttavia, come fa notare un editoriale di accompagnamento , purtroppo bisogna constatare che gli studi che hanno esplorato gli esiti clinici che più contano per i medici sono pochi: dei 61 studi considerati dalla revisione sistematica solo un terzo durava più di 6 mesi, gli eventi clinici importanti erano disponibili solo per circa 3.300 pazienti e gli eventi avversi per poco più di 3.800.
La seconda metanalisi mostra che sia ARB che aceinibitori riducono la proteinuria rispetto al placebo e ai calcio-antagonisti, sono tra loro di efficacia paragonabile e l' associazione ha un effetto antiproteinurico maggiore rispetto al loro uso in monoterapia. Anche in questo caso però, fa notare l'editoriale, molti studi erano di piccole dimensioni e di qualità variabile e non fornivano dati affidabili circa gli effetti avversi dei farmaci. Aggiungiamo che la riduzione della proteinuria, ancorchè ampiamente enfatizzato, è un end-point surrogato ma ben più importante sarebbe valutare l'effetto sulla comparsa di uremia terminale, sulla necessità di dialisi e di trapianto renale. Per esempio secondo una revisione sistematica sia aceinibitori che sartani hanno un effetto simile sugli outcomes renali in pazienti con nefropatia diabetica ma solo gli aceinibitori ridurrebbero la mortalità totale rispetto al placebo, mentre così non sembra essere per gli ARB . Secondo un'altra revisione sistematica, sempre nella nefropatia diabetica, sia gli aceinibitori che gli ARB non producono, rispetto ad altri antipertensivi, nessuna riduzione del rischio di raddoppiamento della creatinina o di

comparsa di nefropatia terminale , risultano più efficaci del placebo ma questo effetto sarebbe dovuto essenzialmente alla riduzione della pressione . Comunque per un approfondimento su questi aspetti si rimanda ad una pillola precedente(http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2635).
Non va taciuto poi un altro punto critico della metanalisi di Kunz: il follow-up, negli studi considerati di lungo termine, durava al massimo un anno, ma è evidente che si tratta di un periodo di tempo decisamente troppo breve per poter valutare la reale efficacia su una patologia, la nefropatia cronica, che ha un decorso di anni.
La possibilità di associare aceinibitori e sartani nei pazienti con nefropatia proteinurica grave o che non risponde ai singoli farmaci è attraente, ma i dati sono ancora pochi, soprattutto per quanto riguarda la possibile comparsa di effetti collaterali, tanto che recentemente è stata invocata cautela .
Quali sono le conclusioni, necessariamente provvisorie, che si possono trarre? Aceinibitori e sartani sono sostanzialmente equivalenti sia come efficacia antipertensiva che come azione antiproteinurica. I sartani sono gravati da una minor frequenza di tosse e, forse, sono meglio tollerati. A questo punto, nella scelta del trattamento, acquistano importanza sia il costo che la tollerabilità nel singolo paziente.
In ogni caso non si può che concordare con l'editoriale di commento che, alla fine, ritiene sia arrivato il momento di organizzare un trial con adeguata casistica e follow-up prolungato per la valutazione di esiti clinici rilevanti e che paragoni tra loro direttamente, tramite la suddivisione in tre bracci randomizzati, aceinibitori, ARB e una loro associazione .

Referenze

1. Strippoli GFM et al. BMJ 2004 Oct 9; 329:828
2. Casas JP et al.Lancet 2005 Dec 10; 366:2026-2033
3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=3546
4. Parfrey PS. Inhibitors of the Renin–Angiotensin System: Proven Benefits, Unproven Safety
Ann Intern Med 2008 Jan 1; 148:76-77