ACE-inibitori vs sartani sul rischio di IMA, stroke e morte

Data 14 marzo 2009
Categoria cardiovascolare

I sartani e gli ACE-inibitori sono ugualmente efficaci nella protezione del rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità da tutte le cause ed i sartani pare abbiano un ulteriore esiguo effetto protettivo verso lo stroke, al di là della riduzione dellapressione.

Gli ACE-inibitori e i sartani sono ampiamente utilizzati nei pazienti con ipertensione, insufficienza cardiaca e diabete e in altre condizioni cliniche ad elevato rischio cardiovascolare. Singoli studi e metanalisi hanno dimostrato che entrambe le classi di farmaci risultano efficaci nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in toto e di eventi specifici come stroke, infarto del miocardio (IM) e insufficienza cardiaca (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist' Collaboration. Lancet 2003; 362: 1527-35; Staessen JA et al. J Hypertens 2003; 21: 1055-76).
Raramente studi randomizzati hanno confrontato ACE-inibitori e sartani, di solito limitandosi a specifiche condizioni come l'insufficienza cardiaca e il post-infarto accompagnato da disfunzione ventricolare.
La recente pubblicazione dei risultati di un ampio trial (The ONTARGET Investigators. NEJM 2008; 358: 1547-59, vedi SIF-Farmaci in evidenza n. 12 del 15.04.2008) condotto su pazienti ad elevato rischio cardiovascolare con o senza ipertensione, randomizzati a sartani o ad ACE-inibitori, ha aumentato la disponibilità di dati di confronto tra questi due trattamenti e l'ha ampliata al di là di specifiche patologie come insufficienza cardiaca e IM con disfunzione ventricolare sinistra.
La metanalisi ha incluso RCT che hanno confrontato sartani e ACE-inibitori a prescindere dalla terapia pregressa, indicizzati in Medline, in cui gli eventi pre-definiti erano rappresentati da IM, stroke, mortalità da cause cardiovascolari e totale (non necessariamente come end point primario), un follow-up di almeno 1 anno e un campione totale di almeno 200 pazienti.
L'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) non è stata inclusa tra gli outcome di questa revisione, in quanto in alcuni trial non era stata valutata (N Engl J Med 2004; 351: 1952-61; N Engl J Med 2008; 358: 1547-59).

Sono stati identificati 6 trial, che rispondevano ai criteri di inclusione predefiniti, condotti su 31.632 pazienti randomizzati a sartani e 18.292 ad ACE-inibitori.
Nel gruppo trattato con sartani, il numero di eventi era pari a 2857 IM (vs 1628 con ACE-inibitori), 1273 stroke (vs 768 con ACE-inibitori), 3534 decessi da cause cardiovascolari (vs 2622 con ACE-inibitori) e 4776 decessi da tutte le cause (vs 2707 con ACE-inibitori).
La stima totale del rischio di IM tra sartani e ACE-inibitori non si discostava da 1, con un OR di 1,01 (CI 95% 0,95–1,07; p=0,747). I risultati erano simili nelle analisi per sottogruppi tra sartani vs ACE-inibitori e sartani + ACE-inibitori vs ACE-inibitori, con un'eterogeneità bassa o nulla tra i trial (p=0,769) e senza evidenza di eterogeneità o interazione tra i sottogruppi.
La mortalità da cause cardiovascolari e da tutte le cause non differiva tra le due classi di farmaci. I valori di OR sia per la mortalità da cause cardiovascolari che per quella da tutte le cause erano di 1,03 (CI 95% 0,98–1,08; p=0,227).
La stima totale del rischio di stroke era dell'8% inferiore con i sartani rispetto agli ACE-inibitori (OR 0,92, CI 95% 0,85–0,99; p=0,036). Nelle analisi per sottogruppi tra sartani vs ACE-inibitori e sartani + ACE-inibitori vs ACE-inibitori, il rischio di stroke associato a sartani era inferiore, ma non raggiungeva la significatività statistica, senza evidenza di significativa eterogeneità tra i gruppi (p=0,714).

Questa metanalisi dimostra che il rischio di IM e la mortalità da cause cardiovascolari e totale non differiscono tra i trattati con sartani rispetto agli ACE-inibitori. Inoltre, sulla totalità dei dati disponibili, la somministrazione di sartani era associata ad una riduzione piccola, ma statisticamente significativa, del rischio di stroke rispetto agli ACE-inibitori.
Su questo lieve effetto protettivo superiore dei sartani sullo stroke è necessario fare alcuni commenti. Innanzitutto, il fatto che negli studi su diversi sartani è stato osservato un trend a favore di una minore incidenza di stroke, sebbene non statisticamente significativo, suggerisce che l'effetto protettivo a livello cerebrovascolare potrebbe essere di classe.

In secondo luogo, un altro importante risultato di questa metanalisi riguarda il rischio di IM. I risultati non sostengono l'ipotesi che i sartani possono aumentare il rischio di IM quando confrontati con ACE-inibitori. É interessante il fatto che nel trial ONTARGET l'aumento del 7% del rischio di IM osservato nel gruppo trattato con sartani (N Engl J Med 2008; 358: 1547-59) è controbilanciato dalla riduzione del 6% del rischio di IM nel gruppo trattato con l'associazione rispetto agli ACE-inibitori, evidenziato nello studio VALIANT (N Engl J Med 2003; 349: 1893-904).
Valori di OR prossimi all'unità sono stati rilevati con gli ACE-inibitori nel trial OPTIMAAL (Lancet 2002; 360: 752-60) e con il confronto sartani vs ACE-inibitori nel VALIANT (N Engl J Med 2003; 349: 1893-904). Complessivamente, questi dati suggeriscono molto chiaramente che i sartani sono efficaci quanto gli ACE-inibitori nella riduzione del rischio di IM.

I risultati di due ampi studi osservazionali (J Am Soc Hypertens 2007; 1: 286-94; Am J Health Syst Pharm 2007; 64: 1187-96) sono a supporto delle evidenze riscontrate in questa metanalisi.
Nel primo, che ha confrontato i ricoveri ospedalieri per sindrome coronarica acuta (SCA) tra utilizzatori di sartani vs ACE-inibitori, è stato evidenziato che l'incidenza di ricoveri per SCA era inferiore nei pazienti trattati con sartani (n=16.456) rispetto agli ACE-inibitori (n=49.037).
Nel secondo studio, che ha analizzato pazienti ipertesi che hanno iniziato una terapia con valsartan (n=6.645) o lisinopril

(n=17.320), è stato riscontrato che il sartano era associato ad una riduzione dell'11% del rischio di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore o renale rispetto agli ACE-inibitori, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa (hazard ratio 0,89; CI 95% 0,74–1,07).

La metanalisi presenta una limitazione usuale per questo tipo di approccio, poiché i dati sono ottenuti da differenti popolazioni con diversi livelli di rischio cardiovascolare di base o che utilizzano differenti farmaci a diverse dosi all'interno di una classe.
Tuttavia, è necessario menzionare 3 limiti specifici. Innanzitutto, la valutazione l'ICC non è stata inclusa, dal momento che in alcuni trial non è stata riportata, mentre in altri ci si riferisce al primo episodio o all'aggravamento e all'ospedalizzazione di una patologia già esistente. In secondo luogo, a causa dell'eterogeneità dei criteri diagnostici utilizzati nei trial, anche la morbilità cardiovascolare totale e la coronaropatia non sono state incluse. Di conseguenza, non sono fornite informazioni sull'impatto che possono avere ACE-inibitori vs sartani su alcuni importanti outcome clinici, come la protezione verso lo scompenso cardiaco o gli eventi coronarici diversi da IM. Infine, la metanalisi si basa su dati aggregati piuttosto che su dati in pazienti individuali, che rappresenta lo standard a cui tutte le altre revisioni sistematiche dovrebbero essere confrontate.

Le evidenze disponibili supportano l'ipotesi che i sartani e gli ACE-inibitori siano ugualmente efficaci nella protezione nei confronti del rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità da tutte le cause in pazienti con un ampio range di patologie ad elevato rischio cardiovascolare. Sembra, inoltre che i sartani abbiano un effetto specifico, sebbene di esigua entità, protettivo verso lo stroke, al di là della riduzione della pressione.

Dott.ssa Alessandra Russo

Riferimentobibliografico

Reboldi G et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. J Hypertens 2008; 26: 1282-9.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]