Aceinibitori e sartani: attenzione all'associazione

Data 20 settembre 2009
Categoria cardiovascolare

Due articoli richiamano l'attenzione dei medici e dei pazienti sui rischi associati all'uso contemporaneo di aceinibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (sartani o ARB).

Due articoli pubblicati quasi contemporaneamente richiamo i medici sull'associazione tra aceinibitori e sartani (ARB), che andrebbe evitata.
Il primo articolo cita i risultati dello studio ONTARGET che ha dimostrato che l'associazione aceinibitori + ARB non porta a maggiori benefici e può, invece, essere associata ad un aumento degli effetti avversi. In particolare si è evidenziato un maggior rischio di dialisi e di raddoppiamento della creatinina con l'associazione rispetto ai singoli farmaci. Rispetto all'uso del solo ramipril l'associazione ramipril/telmisartan comportava un aumento statisticamente significativo del rischio di insufficienza renale (HR 1,33; 95%CI 1,22-1,44) e un aumento non significativo della mortalità totale (RR 1,07; 95%CI 0,98-1,16). L'articolo conclude che, a meno di nuovi dati da studi futuri, il doppio blocco del sistema renina-angiotensia dovrebbe essere evitato.
Il secondo articolo è un richiamo pubblicato ad opera del Canadian Heart and Stroke Foundation.
L'alert ricorda che circa 175.000 canadesi ipertesi sono attualmente in terapia con un'associazione tra aceinibitori e sartani. Tuttavia questa associazione non ha dimostrato di aumentare i benefici sul versante cardiovascolare mentre aumenta i rischi renali. L'articolo invita i pazienti in trattamento con l'associazione a recarsi dal proprio medico curante per rivalutare la terapia.

Fonte:

1. Messerli FH. The sudden demise of dual renin-angiotensin system blockade or the soft science of the surrogate end point. J Am Coll Cardiol 2009; DOI:10.1016/j.jacc.2008.10.036.
2. Heart and Stroke Foundation. Guideline alert for blood pressure patients as treatment combo. http://www.heartandstroke.com/site/apps/nlnet/content2.aspx?c=ikIQLcMWJtE&b=3485819&ct=6501933 (accesso del 5 febbraio2009)

Commento di Renato Rossi

I due articoli recensiti in questa pillola confermano quanto scrivemmo nell'analisi dello studio ONTARGET :
l'associazione aceinibitore/sartano non porta ad esiti migliori rispetto ai singoli farmaci ed anzi è gravata da un maggior rischio di effetti collaterali. Pertanto, in linea generale, non dovrebbero esserci motivi per usarla.
Rimane il dubbio se l'associazione possa essere utile in alcuni pazienti con scompenso cardiaco che non rispondono al singolo farmaco agente sull'asse renina/angiotensina. In effetti nello studio CHARM l'associazione ha dimostrato di migliorare la funzionalità del ventricolo sinistro e, soprattutto, di ridurre le ospedalizzazioni. Tuttavia Messerli, nel suo articolo, ricorda che non c'è stata alcuna riduzione della mortalità. Inoltre l'associazione era gravata da una maggior frequenza di abbandoni per effetti renali e ipotensione. L'esperto conclude che, anche se la tentazione di ricorrere al blocco massimale del sistema renina-angiotensina è forte, non ci sono evidenze sufficienti per farlo. Ricordiamo che nel braccio dello studio CHARM denominato CHARM-added erano stati arruolati 2548 pazienti con frazione di eiezione <= al 40%, randomizzati ad aceinibitore + placebo oppure aceinibitore + candesartan. Il 55% dei pazienti assumeva anche beta-bloccante e il 17% spironolattone. Il candesartan ridusse del 15% il rischio di morte cardiovascolare o di ricovero per scompenso (37,9% vs 42,3%; RR 0,85 95%CI 0,75-0,96; P=0,011). Anche considerando i soli casi di morte cardiovascolare la riduzione risultava significativa (23.7% vs 27.3%; RR 0.84; 95% IC 0.72-0.98; P = 0,029). Tuttavia l' associazione ace-inibitore + candesartan produsse una percentuale più elevata di sospensione rispetto al placebo per la comparsa di ipercreatininemia (7,8% vs 4,1%) o ipokaliemia (3,4% vs 0,7%).
Nello studio ValHeFT oltre 5000 pazienti con disfunzione sistolica furono randomizzati a valsartan oppure placebo in aggiunta alla terapia usuale. Si notò un aumento della mortalità nei pazienti che assumevano aceinibitore + betabloccante + valsartan (RR 1,4; 1,1-1,9), mentre nei pazienti che erano trattati solo con aceinibitore e valsartan (senza betabloccante) migliorava l'end-point primario composto da mortalità e da mortalità + morbidità (RR 0,8; 0,7-0,9), ma non migliorava la mortalità.
Per contro, nello studio VALIANT, effettuato in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco post-infartuali, la combinazione di captopril e valsartan non migliorava gli esiti rispetto ai singoli trattamenti, ma portava ad un aumento degli effetti collaterali.
L'argomento quindi, a nostro avviso, può essere ancora oggetto di discussione e solo studi futuri disegnati appositamente in pazienti con scompenso cardiaco potrebbero fornire migliori evidenze. Nel frattempo il nostro parere è questo: l'associazione potrebbe essere riservata a pazienti selezionati con scompenso cardiaco refrattario ad una terapia medica ottimale. Se si decide in questo senso va da sè che è necessario un monitoraggio attento della pressione, della funzionalità renale e dell'equilibrio elettrolitico.

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3922
2. McMurray John J V et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; Sept 6; 362: 767-71