Da rivalutare il ruolo degli ARB nella prevenzione cardiovascolare e renale

Data 28 aprile 2013
Categoria cardiovascolare

Gli ARB (Angiotensin Receptor Blockers) sono stati raccomandati dalle linee guida come prima opzione per il trattamento dell'ipertensione , in particolare in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. La preferenza per gli ARB in queste condizioni è basata sui loro effetti metabolici neutri, e sugli effetti protettivi cardiaci e renali indipendenti dal loro effetto antipertensivo (effetti pleiotropici). Tuttavia, sei ampi trials disegnati per dimostrare tali effetti in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, paragonando ARB e placebo, non sono riusciti a dimostrare nessuna protezione cardiovascolare, da parte degli ARB. In due trials vi era una più alta mortalità cardiovascolare in pazienti con ARB. Il loro ipotetico effetto benefico sulla prevenzione della fibrillazione atriale non è stato confermato in quattro trial maggiori specificamente disegnati per valutare questo effetto. Inoltre, in vari trials recenti, il trattamento con ARB a portato ad esiti renali peggiori, quali un'aumentata incidenza di microalbuminuria, di danno renale e di riduzione del filtrato glomerulare. Il ruolo degli ARB nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e renali dovrebbe, pertanto, essere rivalutato.

Trials Clinici che hanno paragonato gli ARB con altri Farmaci Antipertensivi

Il trial LIFE è stao l'unico trial maggiore che ha mostrato la superiorità di un ARB su di un altro farmaco antipertensivo in prevenzione di esiti cardiovascolari in pazienti con ipertensione o ad alto rischio cardiovascolare. Nondimeno, le conclusion sono state limitate perché l'atenololo era un termine di paragone inadeguato.
Nello studio VALUE, non vi era differenza nell'incidenza di una combinazione di eventi cardiovascolari in pazienti trattati con valsartan o con amlodipina. L'incidenza di infarti miocardici fatali e non fatali, un endpoint secondario prespecificato, era più alta in pazienti trattati con valsartan (p=0.02).

Trial con ARB Controllati-versus-Placebo

I farmaci antipertensivi non dovrebbero essere paragonati a lungo con il placebo nei trial clinici con esiti cardiovascolari, poiché la totalità o la maggior parte della loro efficacia è derivata dal loro effetto antipertensivo. Nonstante ciò, sono stati pubblicati recentemente molti trial di ARB controllati-versus-placebo. Inaspettatamente, gli ARB non erano superiori al placebo e sono emersi eventi avversi
Nel trial SCOPE l'incidenza di un esito composito cardiovascolare—morte cardiovascolare, stroke non-fatale ed infarto non-fatale—era di 26.7 per 1000 pazienti-anno in pazienti anziani trattati con candesartan e di 30.0 per 1000 pazienti-anno in partecipanti che avevano ricevuto placebo (p=0.19).
Il trial TRANSCEND ha arruolato pazienti con malattia cardiovascolare o diabete con danno d'organo che erano intolleranti agli ACE-inibitori, con telmisartan o placebo. L'incidenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke o ospedalizzazione per scompenso cardiac era del 15.7% ne braccio telmisartan rispetto al 17% nel braccio placebo (p=0.22).
Il telmisartan è stato paragonato con placebo anche nella prevenzione secondaria dello stroke nel trial PROFESS, che ha arruolato più di 20.000 pazienti. Un totale di 880 pazienti (8.7%) nel gruppo telmisartan e 934 pazienti (9.2%) nel gruppo placebo hanno sperimentato una recidiva di stroke (p=0.23).
I trial NAVIGATOR ha studiato l'efficacia del valsartan nella prevenzione di vari esiti cardiovascolari e del diabete in pazienti con ridotta tolleranza al glucosio e malattia cardiovascolare o fattori di rischio. L'incidenza di eventi cardiovascolari era identical in pazienti trattati con valsartan o con placebo (8.1%).
Nel trial ACTIVE l'incidenza di una combinazione di stroke, infarto miocardico o morte da cause cardiovascolari era identical (5.4 per 100 persone-anno) in pazienti con fibrillazione atriale trattati con irbesartan o placebo.
Nel trial ROADMAP, con pazienti con diabete di tipo2, l'incidenza di complicanze cardiovascolari o di morte cardiovascolare era di 4.3% nel braccio olmesartan e di 4.2% nel braccio placebo (p=0.99). Il numero di morti da causa cardiovascolare era inaspettatamente più alto in pazienti trattati con olmesartan (15 vs 3, p=0.01).
Nel trial ORIENT, che ha paragonato olmesartan con placebo in pazienti con diabete di tipo 2 con nefropatia diabetic, l'incidenza di mortalità cardiovascolare era di 3.5% nel braccio olmesartan e di 1.1% nel gruppo controllo (p=0.09).
Una metanalisi di Law e coll. Ha identificato soltanto tre trial che hanno paragonato ARB con placebo nella prevenzione della malattia coronarica. Non vi erano trial che avevano paragonato ARB con placebo per la prevenzione dello stroke al tempo della metanalisi. Nel paragone tra ARB ed altri farmaci antipertensivi, l'effetto relativo complessivo stimato era chiuso ad 1.0, ma l'IC era ampio sia per la malattia coronarica sia per lo stroke per il piccolo numero di trial. Una più recente metanalisi ha identificato più studi che hanno paragonato ARB con placebo o altri farmaci. Gli ARB non erano inferiori al placebo nella prevenzione dell'infarto miocardico (rischio relativo e)5% IC: 0.93, da 0.81 a 1.07), supportando una bizzarra conclusione per farmaci che sono usati per prevenire esiti cardiovascolari, ovvero che gli ARB non aumentano il rischio di infarto miocardico. Vi era una piccola protezione nei confronti di stroke e scompenso cardiaco (meno di quanto osservato in trial con altri farmaci antipertensivi) e di diabete..
Un'altra recente metanalisi di McAlister ha dimostrato che gli ACEI o gli ARB hanno ridotto l'esito composto cardiovascolare dell'11% in pazienti normotesi con evidenza di malattia arteriosclerotica, ma il contributo relativo di ogni gruppo non è stato presentato. Questa limitazione è stata superata da un'ulteriore metanalisi di inibitori del sistema renina angiotensina (RAAS), di van Vark, che ha mostrato che soltanto gli ACEI sono efficaci nel prevenire questa mortalitàtotale.

La maggior parte dei pazienti inclusi nei trials sugli ARB, senza rispettare i criteri di inclusione, era affetta da ipertensione. Nonostante questo, la differenza dei valori pressori tra braccio attivo e placebo alla fine dei trials cotrollati-vs-lacebo variava soltanto da 2.9 a 4.0 mmHg di pressione sistolica e da 1.4 a 2.2 di pressione diastolica. Parte di questa piccola differenza di efficacia nell'abbassare I valori pressori potrebbe essere dovuta all'uso di altri farmaci antipertensivi da parte dei partecipanti ai trials. L'assenza di un trend benefico in alcuni trial, e il trend dannoso in due di loro, non è stato spiegato. Tuttavia, questi trial mostrano che è quasi improbabile che gli ARB abbiano effetti cardiovascolari pleiotropici indipendenti dalla pressione arteriosa.

Effetti Cardiaci e Renali degli ARB

Gli ipotetici effetti pleiotropici cardiaci e renali degi ARB sono basati sulle oro principali indicazioni per prevenire la recidiva di fibrillazione atriale e la microalbuminuria. L'evidenza deriva principalmente da studi sperimentali, trials controllati-versus-placebo e da un'analisi post-hoc del trial LIFE. Nuovi risultati mettono in dubbio queste preferenze.
L'efficacia degli ARB nella prevenzione della fibrillazione atriale non è stata confermata da Quattro ampi studi disegnati specificamente per valutare questo esito. Nel trial GISSI-fibrillazione atriale, il valsartan è stato assolutamente inefficace nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale. Nel trial ACTIVE, l'irbesartan non ha prevenuto la fibrillazione atriale diagnosticata con ECG o con trans monitoraggio telefonico. Nel trial ANTIPAF, 1 anno di terapia con olmesartan non ha ridotto il numero di episodi di fibrillazione atriale in pazienti senza malattia cardiaca strutturale. Ed infine. Nello studio giapponese J-RHYTHM II, il candesartan e l'amlodipina non hanno influenzato il tasso di incidenza di episodi di fibrillazione atriale parossistica.
Recenti trials con ARB suggeriscono che questi farmaci possono avere effetti differenti sui reni, in articolare quando usati insieme agli ACEI. Nello studio RAAS, un trial complesso ma ben disegnato, 285 pazienti normotesi con diabete di tipo 1 e normoalbuminuria, sono stati randomizzati a ricevere losartan, enalapril e placebo. Dopo 5 anni di follow-up, non vi erano modificazioni significative del volume frazionale per glomerulo, esito primario. L'incidenza cumulativa in 5 anni della microalbuminuria, esito secondario, era del 6% nel gruppo placebo, del 4% nel gruppo enalapril e del 17% con losartan ($p=0.01$).
L'aggiunta di telmisartan al ramipril per ottenere un doppio blocco dell'asse renina-angiotensina, nel trial ONTARGET è stata associate ad un aumento del 33% nell'incidenza di danno renale ($p<0.001$) e ad un (non significativo) tasso più elevato di dialisi renale ($p=0.10$). Il trial ROADMAP ha riportato una incidenza leggermente inferiore di microalbuminuria in pazienti randomizzati ad olmesartan rispetto a pazienti randomizzati a placebo, ma la riduzione del tasso di filtrazione glomerulare era più alta nei pazienti trattati con olmesartan rispetto a placebo. Nel trial ACTIVE l'incidenza di disfunzione renale ha condotto alla sospensione del farmaco qusi raddoppiata in pazienti trattati con irbesartan (0.95%) versus placebo (0.53%). Nel trial TRANSCEND , la riduzione del tasso di filtrazione glomerulare era maggiore con il telmisartan che con il placebo ($p<0.001$).

Conclusioni

I risutati dei maggiori trials clinici con gli ARB, la maggior parte controllati-versus-placebo, hanno dimostrato che essi non aggiungono protezione cardiovascolare per un ampio range di condizioni cliniche e sono associati ad esiti dannosi renali. Pertanto, questi risultati sono poco coerenti con le raccomandazioni delle linee guida. Il ruolo degli ARB nella prevenzione della malattia cardiovascolare e di quella renale richiede, pertanto, una rivalutazione.

Fonte:

The Role of Angiotensin Receptor Blockers in the Prevention of Cardiovascular and Renal Disease
Time for Reassessment? Flávio Danni Fuchs
Evid Based Med. 2013;18(2):44-47.

A cura di Patrizia Iaccarino