

# ANTIPERTENSIVI E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

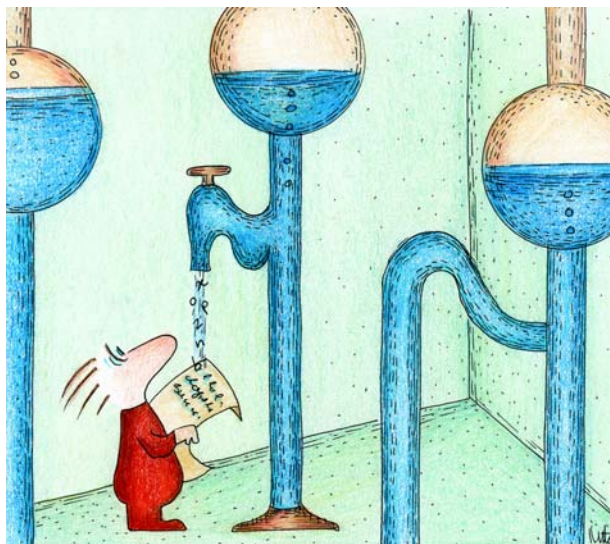
## Tra conoscenze consolidate e nuovi studi

Nel 2001 con il Pacchetto Informativo n.1<sup>1</sup> è stata presentata l'efficacia dei trattamenti antipertensivi nella prevenzione degli eventi cardio-vascolari attraverso un'analisi delle più recenti metanalisi disponibili.

Nel 2003 un secondo Pacchetto Informativo sulla terapia dell'ipertensione arteriosa (Pacchetto n.5)<sup>2</sup> ha analizzato i principali studi clinici pubblicati successivamente alle metanalisi, focalizzando in particolare l'attenzione sui risultati degli studi ALLHAT, PROGRESS, LIFE e ANBP2.

Tuttavia, negli ultimi anni, l'approccio alla prevenzione cardiovascolare è cambiato. Sempre di più, le principali linee guida hanno orientato la prevenzione primaria verso una **valutazione del rischio cardiovascolare globale (RCVGA)** al fine di individuare per ciascun paziente sia i valori pressori per iniziare il trattamento sia i livelli target da raggiungere.

Questo approccio consente al clinico, nella scelta della strategia terapeutica, di valutare i fattori di rischio in relazione sia al tipo e alla gravità sia alle caratteristiche del singolo paziente. Si rafforza inoltre la consapevolezza che non esiste un unico valore soglia per iniziare la terapia ipolipemizzante o antipertensiva, né un unico valore target da raggiungere.



Questo nuovo Pacchetto Informativo, partendo da un confronto fra le raccomandazioni contenute nelle principali linee guida (LG) e da un'analisi critica delle principali metanalisi, si propone di:

- esporre i risultati di due RCT di ampie dimensioni e di recente pubblicazione sulla terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa, discutendo se modificano le conoscenze consolidate;
- approfondire in particolare il ruolo degli inibitori dell'angiotensina II nei pazienti ipertesi con o senza diabete.

### Nelle pagine successive...

Che cosa raccomandano le linee guida:

- quando iniziare il trattamento 2 - 3
- con quali farmaci iniziare

Trattamento iniziale. Le informazioni dalle metanalisi 4

Studio ASCOT antipertensivi 5 - 7

Inibitori dell'angiotensina II. Alcuni approfondimenti 8 - 9

Lo studio VALUE 10 - 11

Considerazioni conclusive e dati locali di prescrizione 12

Pressione arteriosa e stili di vita  
Bibliografia

**Risguardo**

# Che cosa raccomandano le linee guida: quando iniziare il trattamento

Negli ultimi anni, alla luce dei risultati di alcuni importanti studi clinici, sono state aggiornate le principali linee guida (LG) sui trattamenti antipertensivi. Tra queste: la LG americana (JNC VII),<sup>3</sup> la LG europea (ESH/ESC),<sup>4</sup> le LG britanniche (NICE<sup>5</sup> e BHS<sup>6</sup>), la LG canadese (CHEP).<sup>7-8</sup>

Pur presentando sostanziale concordanza sugli aspetti più rilevanti delle strategie terapeutiche, riguardo alcune problematiche specifiche tra le varie LG si notano **differenze nelle raccomandazioni**, parzialmente spiegabili se si tiene conto della diversa interpretazione data ai risultati degli studi disponibili da parte dei diversi gruppi di produzione delle LG.

Nella tabella a fianco è riassunta la definizione dei valori pressori secondo le LG citate.

\* la BHS distingue sistolica isolata di grado I (140-159, <90) e di grado II (> 160/<90), la CHEP identifica un livello borderline: 140-149/<90

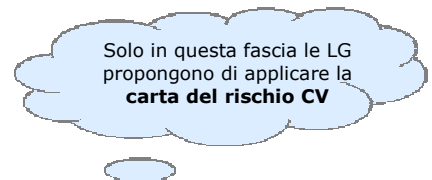
PA = pressione arteriosa; IA = ipertensione arteriosa

Definizione	JNC VII	BHS-NICE; CHEP; ESH/ESC
PA ottimale		<120/80
PA normale	<120/80	< 130/85
Pre-ipertensione	120-139 / 80-89	
PA normale alta		130-139 / 85-89
IA stadio I	140-159 / 90-99	
IA stadio II	≥ 160/100	160-179 / 100-109
IA stadio III		180/110
IA sistolica isolata		Sistolica ≥ 140* Diastolica <90

Tabella 1. Classificazione della pressione arteriosa.

## QUANDO INIZIARE LA TERAPIA FARMACOLOGICA

Secondo la LG **JNC VII**,<sup>3</sup> un individuo sano che, dopo un adeguato periodo di monitoraggio della PA e di intervento sugli stili di vita, presenti valori pressori > 140/90 mmHg deve iniziare un trattamento antipertensivo.



**Altre LG**<sup>4-8</sup> considerano l'ipertensione arteriosa più un fattore di rischio cardiovascolare che una entità clinica indipendente.

Infatti, in pazienti con PA sistolica fra 140-159 mmHg e PA diastolica fra 90-99 mmHg, le LG inglesi<sup>5,6</sup> e quella canadese<sup>7-8</sup> consigliano di valutare il Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCVGA) per decidere la strategia terapeutica.

In pratica, il valore pressorio per iniziare il trattamento non è più unico (*valore soglia*) ma variabile in rapporto alle condizioni cliniche (vedi tabella 2).

**Tutte le LG concordano sulla opportunità di far precedere e/o associare alla terapia farmacologica un intervento sugli stili di vita (vedi riguardo).**

PA sistolica PA diastolica	130-139 80-89	140-159 90-99	160-179 100-109	> 180 > 110
Pazienti <b>senza complicanze CV</b>	LG concordi: nessun trattamento	3 LG su 4 concordi: trattamento se RCVGA >20% vedi Inserto Rischio CV	LG concordi sulla necessità della terapia ma NON concordi sul momento di inizio	LG concordi: trattamento non dilazionabile
Pazienti <b>con complicanze CV *</b>	LG concordi sulla necessità della terapia ma NON concordi sul momento	LG concordi sull'opportunità di iniziare un trattamento antipertensivo		
Pazienti <b>con diabete</b>	LG concordi sull'opportunità di iniziare un trattamento antipertensivo			

Tabella 2. Valori pressori per iniziare il trattamento farmacologico secondo le principali LG.

### \* I pazienti con complicanze CV

sono quelli che hanno avuto un evento CV maggiore (IMA, angina, bypass coronarico, PTCA, TIA, ictus, ecc.) o presentano scompenso cardiaco o un danno d'organo documentato (ipertrofia ventricolare, insufficienza renale, ecc.).

In questi pazienti **la terapia antipertensiva integra il trattamento specifico in atto.**

## LIVELLI PRESSORI OTTIMALI (TARGET)

Lo scopo prioritario di un trattamento antipertensivo è di ridurre i livelli pressori al di sotto di valori soglia individuati (*livelli target*).

Tutte le LG sono concordi nel raccomandare i seguenti valori target:

- per i **pazienti ipertesi non diabetici** < 140/85-90 mm Hg;
- per i **pazienti diabetici** < 130/80 mm Hg.

In alcune LG<sup>5,6</sup> si fa comunque notare che tali target sono difficilmente raggiungibili, soprattutto nei pazienti più anziani.

# Che cosa raccomandano le linee guida: con quali farmaci iniziare il trattamento



## QUANDO LA SCELTA È "OBBLIGATA": LE COMPELLING INDICATIONS

Le principali LG concordano che **nei pazienti ipertesi** che presentano un **pregresso IMA o angina pectoris, scompenso cardiaco o diabete mellito**, la scelta della strategia terapeutica dovrebbe comprendere alcune specifiche classi di farmaci.

Per queste situazioni cliniche (definite *compelling indications* ovvero "indicazioni obbligate") esistono forti evidenze, supportate da RCT su popolazioni specifiche, di una superiorità di alcune classi di farmaci nel ridurre le complicanze clinicamente rilevanti.

**Le raccomandazioni**, però, non sono conseguenza della presenza di ipertensione ma **della patologia associata o della complicanza**.

In particolare quando all'ipertensione si associa :

- **una cardiopatia ischemica** (pregresso IMA o angina), la strategia terapeutica dovrebbe comprendere un  $\beta$ -bloccante e in caso di disfunzione ventricolare sinistra anche un ACE-inibitore;
- **lo scompenso cardiaco**, la terapia dovrebbe comprendere un ACE-inibitore e, se clinicamente necessario, un diuretico e/o un  $\beta$ -bloccante. In caso di intolleranza, l'ACE-inibitore andrà sostituito dall'inibitore dell'angiotensina II;
- **il diabete**, la terapia dovrebbe comprendere un ACE-inibitore o un inibitore dell'angiotensina II. Tali farmaci si sono dimostrati efficaci nel rallentare la comparsa/progressione della nefropatia.

Compelling indications	Tiazidici	$\beta$ Bloc-canti	ACE-inibitori	inibitori Angio II	Ca-ant. diidropir.	Ca-ant. non diidropir.	$\alpha$ Bloc-canti
Insuff. cardiaca							
Post-IMA o angina							
Diabete							

1° scelta

2° scelta

controindicato

Le LG non sono tutte totalmente d'accordo sulla **terapia di scelta nel paziente diabetico**, in particolare relativamente a:

1. i criteri di scelta tra ACE-inibitori o sartani;
2. la precocità/aggressività del trattamento in tutte le condizioni cliniche del paziente diabetico (presenza/assenza di proteinuria, durata del diabete ecc).

## COMPELLING INDICATIONS DOVE LE LG NON SONO D'ACCORDO

### Pregresso ictus:

- il JNC VII,<sup>3</sup> sulla base dei risultati dello studio PROGRESS,<sup>9</sup> raccomanda l'impiego degli ACE-inibitori associati al diuretico tiazidico;
- la LG della BHS<sup>6</sup> non considera invece i medesimi risultati sufficienti a fornire raccomandazioni specifiche.

### Malattia renale cronica:

- il JNC VII<sup>3</sup> raccomanda fortemente l'utilizzo di ACE-inibitori o sartani in presenza di albuminuria o iniziale rialzo della creatinina; altre LG, fra cui la CHEP,<sup>7,8</sup> considerano questa come una possibile indicazione per i farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina.

## QUANDO LA SCELTA DEL TRATTAMENTO NON È GUIDATA DA COMPELLING INDICATIONS

Dall'analisi delle principali linee guida si osservano sostanzialmente due diversi approcci terapeutici:

1. a parità di abbassamento pressorio, alcuni farmaci presentano benefici aggiuntivi e quindi sono da preferire;<sup>3,5,6</sup>
2. i benefici della terapia antipertensiva dipendono solo dall'entità della riduzione pressoria ottenuta<sup>4,7,8</sup> e quindi la scelta del farmaco iniziale andrà decisa caso per caso; in alternativa, si potrà valutare l'opportunità di iniziare un trattamento associando 2 farmaci a basso dosaggio.



JNC VII <sup>3</sup> (Usa)	ESH/ESC <sup>4</sup> (Europa)	BHS <sup>6</sup> (Gran Bretagna)	NICE <sup>5</sup>	CHEP <sup>7,8</sup> (Canada)
IA stadio 1: diuretico tiazidico	Monoterapia con diuretici o $\beta$ -bloccanti o Ca-antagonisti o ACE-inibitori o sartani	In pazienti < 55 anni e bianchi: ACE-inibitori o $\beta$ -bloccanti.	Diuretico tiazidico a basse dosi (oppure $\beta$ -bloccanti, in pazienti < 55 anni)	Diuretici tiazidici o ACE-inibitori <sup>§</sup> o sartani o Ca-antagonisti a lunga durata d'azione o $\beta$ -bloccanti <sup>°</sup>
IA stadio 2: due farmaci (di cui un tiazidico)	oppure Associazione a basso dosaggio di 2 dei precedenti	In pazienti $\geq$ 55 anni o di colore: Ca-antagonisti o diuretici		<sup>§</sup> no in pazienti di colore <sup>°</sup> no se età > 60 anni

# Trattamento iniziale

## Le informazioni dalle metanalisi

Sono state effettuate metanalisi che hanno confrontato i vari trattamenti antipertensivi tra loro e/o rispetto al placebo nella prevenzione degli eventi cardiovascolari. Di seguito sono sintetizzati i risultati dei principali confronti.

### "VECCHI VS NUOVI" ANTIPERTENSIVI

Due metanalisi aggiornate al 2003<sup>10,11</sup> hanno considerato i pazienti trattati con **diuretici o  $\beta$ -bloccanti** come un unico gruppo definito *vecchi farmaci*, confrontandoli con i pazienti che hanno assunto **Ca-antagonisti o ACE-inibitori**: è stata evidenziata una maggiore efficacia dei calcio-antagonisti nella prevenzione dell'ictus e una loro minore efficacia nella prevenzione dello scompenso cardiaco, sia verso i "vecchi farmaci" sia verso gli ACE-inibitori.

### DIURETICI VS TUTTI

Un'altra metanalisi del 2003<sup>12</sup> ha confrontato **diuretici a basse dosi con tutti gli altri antipertensivi** in modo diretto e indiretto, evidenziando che **i diuretici a basse dosi (non associati ai  $\beta$ -bloccanti) sono superiori**:

- ai calcio-antagonisti nella prevenzione degli eventi CV e in particolare dello scompenso;
- agli ACE-inibitori nella prevenzione di eventi CV, ictus e scompenso;
- ai  $\beta$ -bloccanti nella prevenzione di eventi CV;
- agli  $\alpha$ -bloccanti nella prevenzione di eventi CV e (in modo netto) dello scompenso.

### $\beta$ -BLOCCANTI VS ALTRI ANTIPERTENSIVI

Alla fine degli anni '90, prima della programmazione dello studio ASCOT, confronti indiretti fra  $\beta$ -bloccanti e diuretici a basse dosi (entrambi confrontati al placebo, non direttamente fra loro), avevano evidenziato che i  $\beta$ -bloccanti, usati come trattamento di prima scelta nella terapia antipertensiva, non erano efficaci nella prevenzione della malattia coronarica e della mortalità (totale e cardiovascolare).<sup>13,14</sup>

I diuretici invece risultavano efficaci nella prevenzione di questi eventi.<sup>13,14</sup>

Una metanalisi del 2005,<sup>15</sup> comprendente anche lo studio ASCOT, ha successivamente evidenziato la minore efficacia dei  $\beta$ -bloccanti nella prevenzione dell'ictus rispetto a un gruppo generico di altri antipertensivi. Tale metanalisi è stata tuttavia criticata per aver escluso un ampio RCT<sup>16</sup> (circa 11.000 pazienti tra 25 e 66 anni, prevalentemente in prevenzione primaria) nel quale una terapia con  $\beta$ -bloccanti o diuretici riduceva la frequenza di ictus (dello 0,8% in 6 anni) rispetto al captopril.

### IPERTENSIONE E DIABETE: ACE-INIBITORI, SARTANI E GLI ALTRI

Una metanalisi del 2005<sup>17</sup> che ha confrontato tra loro le diverse classi di antipertensivi in pazienti diabetici non ha evidenziato sostanziali differenze sui principali **esiti CV**. Questa metanalisi ha anche evidenziato che, nei soggetti diabetici, un trattamento più intensivo dell'ipertensione è più efficace nel ridurre i principali eventi CV rispetto a uno meno intensivo. Tale risultato non si osserva invece nei soggetti non diabetici.

Inoltre, a differenza dei sartani, gli ACE-inibitori riducono la mortalità totale verso placebo (confronto indiretto). Tale dato conferma quanto già anticipato da una precedente metanalisi.<sup>18</sup>

Un approfondimento sulla **nefropatia diabetica** è presentato a pag. 9.

### I SARTANI NEI PAZIENTI SENZA COMPELLING ...

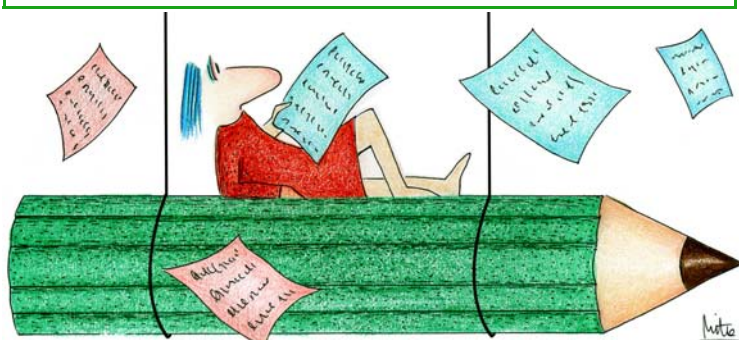
Pochi sono gli studi disponibili sull'efficacia dei sartani nella prevenzione degli eventi CV in ipertesi non complicati; si tratta prevalentemente di studi di confronto con il placebo.

Alcune metanalisi<sup>18-21</sup> hanno combinato i dati disponibili sui sartani in popolazioni con e senza complicanze CV (**vedi pagina 8**).

### QUALI CONCLUSIONI SI POSSONO TRARRE DALLE METANALISI?

Le principali metanalisi pubblicate hanno considerato popolazioni eterogenee di **ipertesi**, che avevano **diversi livelli di rischio**, con o senza eventi CV pregressi e/o diabete.

Pur con il vantaggio di offrire un quadro complessivo dei vari studi disponibili e di valutare in modo generale gli effetti dei trattamenti su esiti clinicamente rilevanti, **i loro risultati non sono facilmente utilizzabili dal clinico al momento di prendere decisioni sul singolo paziente con un rischio CV definito.**



# Dalle conoscenze consolidate ai nuovi RCT

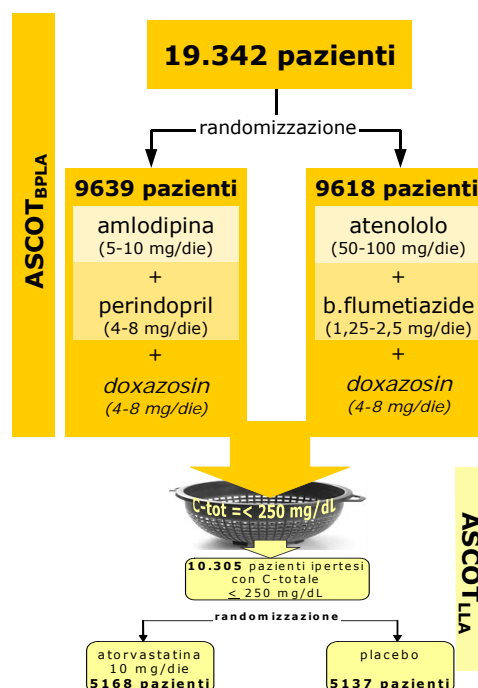
## Studio ASCOT antipertensivi

Lo studio ASCOT-BPLA (Blood Pressure Lowering Arm)<sup>22</sup> è un RCT in aperto: ha incluso complessivamente 19.257 pazienti ipertesi senza precedenti eventi coronarici.

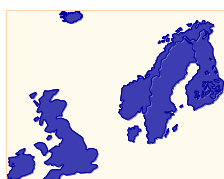
L'obiettivo era valutare se una strategia terapeutica basata su calcio-antagonisti (amlodipina) + ACE-inibitori (perindopril) fosse più efficace di una strategia basata su β-bloccanti (atenololo) + diuretici (bendroflumetiazide, un tiazidico molto usato nei paesi nordeuropei) nella prevenzione dei principali esiti CV.

**Lo studio è stato interrotto** prima del termine stabilito, anche se non erano state dimostrate differenze significative nell'esito principale, perché a un'analisi intermedia diversi esiti secondari avevano mostrato differenze statisticamente significative a favore del trattamento a base di amlodipina/perindopril. Tali risultati sono stati ritenuti dagli autori clinicamente rilevanti e sufficienti a giustificare una interruzione dello studio. Questa decisione ha però suscitato un ampio dibattito tra gli addetti ai lavori.<sup>23-25</sup>

In un sottogruppo dei partecipanti allo studio ASCOT (i pazienti con colesterolo tot ≤250 mg/dL) è stata inoltre confrontata l'atorvastatina vs placebo nella riduzione degli eventi cardiovascolari (ASCOT<sub>LLA</sub><sup>26</sup> descritto nel Pacchetto Informativo n. 13<sup>27</sup>).



### MANCANZA DI "CECITÀ": È UN PROBLEMA?



Lo studio era in aperto: dopo una assegnazione randomizzata ai due bracci di trattamento, medici e pazienti sono stati informati sulla terapia assegnata.

La conoscenza del trattamento in corso potrebbe aver condizionato, in maniera differenziale tra i due gruppi, le scelte terapeutiche successive ai primi "step" di trattamento per raggiungere il target pressorio. Infatti il 40% dei pazienti ha assunto farmaci antipertensivi non previsti dal protocollo di studio, dei quali non si conosce tipologia e frequenza di utilizzo.

POPOLAZIONE, METODI...		...E QUALCHE COMMENTO														
<b>POPOLAZIONE</b> 19.257 pazienti provenienti da Regno Unito o Scandinavia	Pazienti <b>senza precedenti eventi coronarici con:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PA sistolica</b> &gt; 160 mm Hg (&gt;140 mm Hg se già in trattamento); PA media: 164 mm Hg</li> <li>• oppure <b>PA diastolica</b> &gt; 100 mm Hg (&gt;90 mm Hg se già in trattamento); PA media: 95 mm Hg</li> </ul> e con almeno altri <b>tre dei seguenti fattori di rischio:</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Frequenza osservata</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sexo maschile</td> <td>77% maschi (14.742 paz.)</td> </tr> <tr> <td>età &gt; 55 anni</td> <td>media: 63 anni (63% &gt; 60 aa)</td> </tr> <tr> <td>ipertrofia ventricolare sinistra</td> <td>22% (4167 paz.)</td> </tr> <tr> <td>precedente ictus o TIA</td> <td>11% (2113 paz.)</td> </tr> <tr> <td>diabete</td> <td>27% (5145 paz.)</td> </tr> <tr> <td>abitudine al fumo</td> <td>32% (6277 paz.)</td> </tr> </tbody> </table> Altri fattori di rischio: microalbuminuria/proteinuria, anomalie ECG, vasculopatia periferica, familiarità eventi CV precoci, rapporto colesterolo tot/HDL ≥ 6.		Frequenza osservata	sexo maschile	77% maschi (14.742 paz.)	età > 55 anni	media: 63 anni (63% > 60 aa)	ipertrofia ventricolare sinistra	22% (4167 paz.)	precedente ictus o TIA	11% (2113 paz.)	diabete	27% (5145 paz.)	abitudine al fumo	32% (6277 paz.)	<p><b>E'una popolazione a rischio elevato.</b> I pazienti selezionati erano ipertesi con almeno altri 3 fattori di rischio.</p> <p><b>C'è una presenza elevata di pazienti diabetici (27%),</b> mentre la percentuale di pazienti con <b>microalbuminuria/proteinuria</b> non è stata pubblicata ma da documenti presenti sul sito ASCOT <b>risulterebbe del 61%.</b><sup>28</sup> Per questi pazienti è attualmente raccomandato un trattamento con un ACE-inibitore.</p>
	Frequenza osservata															
sexo maschile	77% maschi (14.742 paz.)															
età > 55 anni	media: 63 anni (63% > 60 aa)															
ipertrofia ventricolare sinistra	22% (4167 paz.)															
precedente ictus o TIA	11% (2113 paz.)															
diabete	27% (5145 paz.)															
abitudine al fumo	32% (6277 paz.)															
<b>TRATTAMENTO</b> N = 9639	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>amlodipina</b> 5 mg (1° step) → 10 mg (2° step)</li> <li>• <b>+ perindopril</b> 4 mg (3° step) → 8 mg (4° step)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• + doxazosin 4 mg (5° step) → 8 mg (6° step)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Gli autori non hanno pubblicato i <b>dosaggi medi dei vari farmaci utilizzati</b>; tale informazione sarebbe utile per meglio valutare la trasferibilità dei risultati. Il <b>tiazidico</b> scelto è stato utilizzato a dosi <b>dimezzate</b> (1,25 - 2,5 mg) rispetto a quelle suggerite.<sup>6</sup> Infatti 2,5 mg di bendroflumetiazide corrispondono a circa 12,5 mg di idroclorotiazide o clortalidone.</p>														
<b>CONFRONTO</b> N = 9618	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>atenololo</b> 50 mg (1° step) → 100 mg (2° step)</li> <li>• <b>+ bendroflumetiazide</b> 1,25 mg (3° step) → 2,5 mg (4° step)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• + doxazosin 4 mg (5° step) → 8 mg (6° step)</li> </ul> </li> </ul>															
<b>DURATA</b>	<b>5,5 anni</b>															

## I risultati

L'associazione amlodipina - perindopril NON si è dimostrata più efficace di atenololo - bendroflumetiazide nel ridurre i casi di infarto non fatale (silente e non) + mortalità coronarica (esito principale). Invece si è dimostrata più efficace nel ridurre i casi di ictus, di infarto (fatale e non fatale), la mortalità CV, la mortalità totale e i nuovi casi di diabete e di insufficienza renale.

Tabella 3. Principali risultati dello studio ASCOT-BPLA.

	amlodipina ± perindopril e ± altri farmaci (9639 pazienti)	atenololo ± b.flumetiazide ± altri farmaci (9618 pazienti)	Riduzione assoluta del rischio	NNT*
IMA non fatale (silente e non) + mortalità coronarica ( <b>esito principale</b> )	4,5%	4,9%	NS	-
Scompenso (fatale e non)	1,4%	1,7%	NS	-
Ictus (fatale e non)	3,4%	4,4 %	- 1,0%	100
IMA (fatale e non) escluso IMA silente	4,0%	4,6%	- 0,6%	167
Tutti gli eventi CV + procedure di rivascularizzazione	14,1%	16,7%	- 2,6%	39
Sviluppo di diabete	5,9%	8,3%	- 2,4%	42
Sviluppo di insufficienza renale	4,2%	4,9%	- 0,7%	143
Mortalità totale	7,7%	8,5%	- 0,8 %	125

NS = statisticamente non significativo  
\*NNT = numero di persone da trattare per **5,5 anni** con una strategia a base di amlodipina anziché a base di atenololo per evitare un evento

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi nella riduzione dell'**esito principale** dello studio.

L'associazione che comprende l'amlodipina ha mostrato una **riduzione statisticamente significativa** di diversi esiti clinici (secondari). Ad esempio, **per evitare 1 evento CV** o una procedura di rivascularizzazione bisogna trattare mediamente **39** pazienti ipertesi a rischio CV elevato **per 5,5 anni**.

### EFFETTI COLLATERALI

La maggior parte dei pazienti era in politerapia, per cui non è possibile attribuire con certezza l'evento avverso a ciascuno dei farmaci somministrati, anche se alcuni di questi eventi sono tipici di alcune classi terapeutiche (vedi Tabella 4).

Il 25% dei pazienti ha interrotto lo studio per eventi avversi (le differenze fra i due gruppi non sono statisticamente significative). Gli eventi avversi indicati come "gravi" dagli autori sono stati rispettivamente del 2% nel gruppo amlodipina + perindopril e del 3% nel gruppo atenololo + bendroflumetiazide (la differenza è statisticamente significativa).

Effetti collaterali più frequenti	Gruppo amlodipina-perindopril	Gruppo atenololo-b.flumetiazide
Edema periferico	23%	6%
Tosse	19%	8%
Tumefazione articolare	14%	3%
Senso di instabilità	12%	16%
Astenia	8%	16%
Disfunzione erettile	6%	7%
Estremità fredde	1%	6%
Bradycardia	0,4%	6%

Tabella 4. Frequenza dei principali eventi avversi nello studio ASCOT-BPLA con differenze statisticamente significative e clinicamente rilevanti.

### FREQUENZA DEGLI ESITI: DIPENDE SOLO DALL'ABBASSAMENTO PRESSORIO?

L'associazione che comprende l'amlodipina ha mostrato una **maggiore riduzione della pressione arteriosa** (in media di 2,7 mm Hg per la sistolica e di 1,9 mm Hg per la diastolica) rispetto ad atenololo.

In una analisi a posteriori (**post-hoc analysis**)<sup>29</sup> sono stati confrontati alcuni esiti clinici di due sottogruppi di pazienti senza differenze pressorie: i risultati di questa analisi indicherebbero che i dati più favorevoli all'associazione amlodipina - perindopril sarebbero dovuti anche ad un effetto specifico dei farmaci utilizzati.

Numerosi commentatori contestano però la validità di questa analisi perché realizzata a posteriori solo su una parte dei pazienti studiati, invalidando quindi il bilanciamento dei gruppi garantito dalla randomizzazione.<sup>24,25,30,31</sup>

# Trasferibilità dei risultati alla pratica clinica

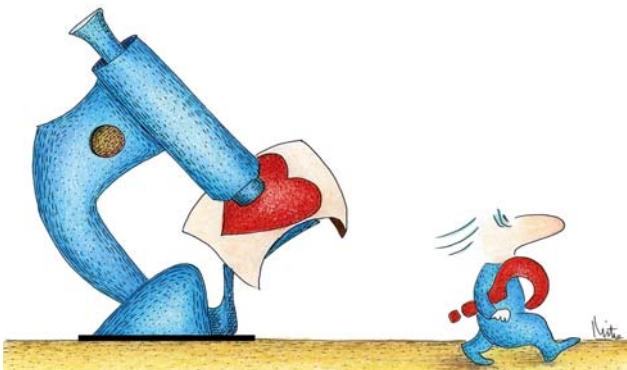
Nella tabella 5 viene descritta la frequenza di uso (in monoterapia o in associazione) dei farmaci antipertensivi nei due bracci dello studio.

Come si può osservare, solo nel **9%** dei pazienti trattati in monoterapia con atenololo e nel **15%** dei trattati in monoterapia con amlodipina è stato raggiunto il target pressorio (ovvero, non è stato necessario andare oltre il 2° step di trattamento).

**Mancano invece informazioni dettagliate** sulla quota di pazienti che hanno assunto i farmaci degli step successivi, ovvero su quelli che hanno assunto solo 2 farmaci e quelli che hanno dovuto aggiungere il doxazosin o altri farmaci non previsti dal protocollo di studio. Ciò non consente di verificare se i vari trattamenti siano bilanciati nei due gruppi. Queste informazioni sono di particolare importanza considerando che **lo studio è "in aperto"** (medici e pazienti erano a conoscenza delle terapie assegnate).

	Trattamento	Controllo
<b>1° e 2° step</b>	<b>amlodipina</b>	<b>atenololo</b>
	<b>15%</b>	<b>9%</b>
<b>Step successivi</b>	<b>amlodipina + perindopril + altro/i farmaco/i</b>	<b>atenololo + b.flumetiazide + altro/i farmaco/i</b>
	<b>50%</b>	<b>55%</b>
	<b>Il 40% dei pazienti hanno assunto farmaci non previsti dal protocollo</b>	
<b>N° medio di farmaci usati</b>	<b>2,2</b>	<b>2,3</b>

Tabella 5. Frequenza di uso dei farmaci nello studio ASCOT



## SCARSA CHIAREZZA IN ALCUNI DATI

Gli autori dello studio non hanno riportato alcune informazioni importanti per interpretare i risultati e la loro trasferibilità alla pratica clinica. Oltre ai dati sulle **terapie effettivamente utilizzate** (vedi tabella 5) mancano dati e commenti sui **pazienti con proteinuria**, che era uno dei possibili criteri di inclusione. Ci auguriamo che successive pubblicazioni possano colmare queste lacune informative.

## LE PRINCIPALI CONCLUSIONI ...

Le due strategie terapeutiche confrontate non differiscono nella frequenza dell'esito principale (*IMA non fatale - silente e non - più mortalità coronarica*). I pazienti assegnati alla terapia con amlodipina e perindopril hanno invece una minore frequenza di diversi altri esiti clinici come la *mortalità totale, l'ictus, l'IMA, le rivascolarizzazioni, lo sviluppo di diabete e di insufficienza renale* rispetto a quelli assegnati alla terapia con atenololo e bendroflumetiazide.

Questi risultati si riferiscono a pazienti a elevato rischio cardiovascolare, di cui il 27% diabetici, con una età media di 63 anni e che per un adeguato controllo della pressione necessitavano mediamente di almeno due farmaci antipertensivi. La frequenza dei pazienti con microalbuminuria/proteinuria non è stata pubblicata.

Il controllo pressorio è risultato migliore nel gruppo di pazienti cui erano stati assegnati amlodipina e perindopril; questo potrebbe spiegare le differenze di esiti clinici a favore di questo gruppo (solo in parte secondo gli autori, completamente secondo altri commentatori).

## E LA LORO APPLICABILITÀ

La scarsa numerosità dei trattamenti in monoterapia non consente di trarre conclusioni sull'efficacia di amlodipina o atenololo usati da soli.

Lo studio non modifica le indicazioni dei  $\beta$ -bloccanti come farmaci di prima scelta nel **post-infarto**, nell'**insufficienza cardiaca** e nell'**angina** (vedi pagina 3).

L'associazione fra diuretici e ACE-inibitori, frequentemente utilizzata nella pratica clinica attuale, non è stata valutata.

Nella pratica clinica corrente, in caso di diabete mellito (con o senza microalbuminuria) la scelta del farmaco con cui iniziare il trattamento è fortemente vincolata da *compelling indications* e prevede l'uso di un ACE-inibitore o di un inibitore dell'angiotensina II. Tale forte raccomandazione non è stata modificata dai risultati dello studio ASCOT.

Lo studio conferma che l'abbassamento pressorio condiziona il risultato clinico; non chiarisce tuttavia se a parità di pressione arteriosa ci siano differenze di efficacia tra i farmaci studiati.

# Inibitori dell'angiotensina II (sartani)

## alcuni approfondimenti

In pazienti ipertesi **senza complicanze CV**, non sono disponibili studi di adeguata durata e numerosità che confrontino gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II ("sartani") con gli altri antipertensivi nella prevenzione di eventi CV, ma solo studi di confronto con il placebo.

Il **VALUE**<sup>32</sup> è l'unico studio che ha considerato pazienti sia con sia senza eventi CV pregressi (anche se questi ultimi ne costituiscono la minor parte). Lo studio è trattato diffusamente alle **pag. 10 e 11**.

In pazienti **con complicanze CV (non necessariamente ipertesi)**, sono invece stati individuati 4 RCT con più di 1000 pazienti ciascuno, della durata di almeno 2 anni, che hanno confrontato l'efficacia dei sartani rispetto ad altri antipertensivi nella prevenzione di eventi CV: studi VALIANT,<sup>33</sup> OPTIMAAL,<sup>34</sup> MOSES<sup>35</sup> e LIFE<sup>36</sup> (quest'ultimo trattato nel Pacchetto Informativo n.5<sup>2</sup>).

### SARTANI vs ACE-INIBITORI: STUDIATI SOLO IN PAZIENTI CON COMPLICANZE CV

Due ampi RCT hanno confrontato direttamente sartani e ACE-inibitori in pazienti con complicanze CV non necessariamente ipertesi.

- Lo **studio VALIANT**,<sup>33</sup> che ha valutato per circa 2 anni 14.703 pazienti infartuati con scompenso e/o ipertrofia ventricolare sinistra (il 55% dei quali ipertesi), ha dimostrato che valsartan da solo **NON È INFERIORE** a captopril o a captopril+valsartan nella riduzione dei principali eventi CV. Nel caso dello studio VALIANT, il valsartan non ha dimostrato nel complesso una migliore tollerabilità del captopril; si conferma una minore incidenza di tosse nei pazienti trattati con valsartan (1,7% vs 5,0% nel gruppo captopril).
- Lo **studio OPTIMAAL**,<sup>34</sup> che ha valutato 5477 pazienti con infarto acuto e scompenso o reinfarto (il 36% dei quali ipertesi), ha evidenziato un aumento di mortalità CV del 2% in circa 3 anni con il losartan rispetto al captopril.

#### In sintesi:

- nei pazienti **con complicanze CV** (non necessariamente ipertesi) gli ACE-inibitori (captopril) sembrano maggiormente sostenuti da prove di efficacia rispetto ai sartani;
- nei pazienti **ipertesi senza complicanze CV** non ci sono studi che confrontano direttamente sartani e ACE-inibitori.



**GLI STUDI DI "NON INFERIORITÀ"** non si propongono di dimostrare un vantaggio del farmaco in studio ma piuttosto che questo è simile o non inferiore in termini di efficacia rispetto alla terapia standard (entro un margine prestabilito e dichiarato come clinicamente non rilevante).<sup>37</sup> Pertanto il significato clinico da attribuire a tali studi è da valutare caso per caso alla luce di una migliore tollerabilità, minor costo o altri aspetti clinicamente rilevanti.

### ACE-INIBITORI E SARTANI A CONFRONTO: I CONSUMI IN ITALIA NEGLI ULTIMI 3 ANNI

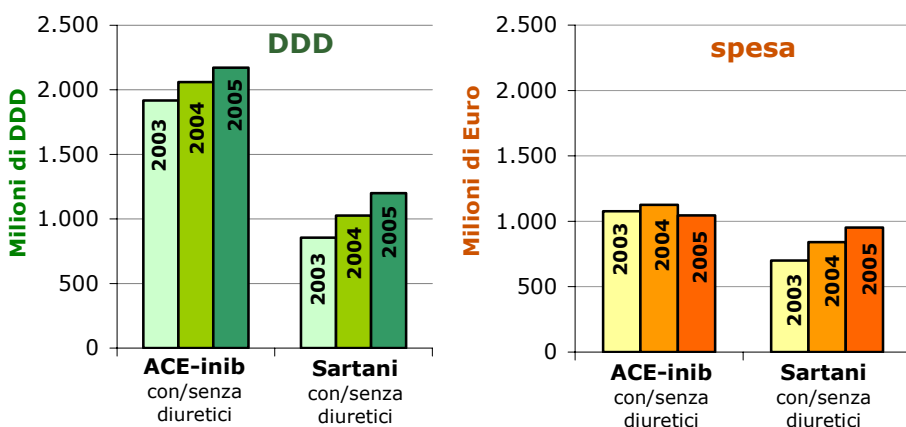


Figura 1. Andamento della prescrizione di ACE-inibitori e sartani (con o senza diuretici), in termini di DDD e spesa dal 2003 al 2005 in Italia (dati Osmed).

Negli ultimi 3 anni, la **prescrizione** di sartani (da soli o in associazione con i diuretici) è andata via via aumentando e nel 2005 ha raggiunto più della metà di quella degli ACE-inibitori.

La **spesa** per i sartani è invece paragonabile a quella degli ACE-inibitori (entrambi associati o meno ai diuretici).

La frequenza d'uso dei sartani rispetto agli ACE-inibitori non sembra giustificata da solide prove di un migliore rapporto costo-efficacia dei primi rispetto ai secondi.



# Inibitori dell'angiotensina II (sartani)

## alcuni approfondimenti

### NEFROPATIA DIABETICA: SARTANI vs ACE-INIBITORI

La maggior parte degli studi condotti sull'insorgenza e/o progressione della nefropatia in pazienti diabetici hanno utilizzato ACE-inibitori. In particolare:

- in pazienti diabetici ipertesi e non, **senza microalbuminuria**, solo gli ACE-inibitori prevengono lo sviluppo di nefropatia rispetto a placebo o a Ca-antagonisti;<sup>19</sup> non sono disponibili studi sull'efficacia dei sartani in questo tipo di pazienti.
- in pazienti diabetici ipertesi e non, **CON MICRO - MACROALBUMINURIA O INSUFFICIENZA RENALE**, ACE-inibitori e sartani prevengono la progressione della nefropatia rispetto al placebo.<sup>18</sup> Inoltre, a differenza dei sartani, **in questi pazienti gli ACE-inibitori riducono la mortalità totale**. Non esistono studi di adeguata numerosità che confrontino direttamente le due classi di farmaci.

In conclusione, gli ACE-inibitori sono efficaci sia nel prevenire che nel rallentare la nefropatia diabetica; i sartani si sono finora dimostrati efficaci solo nel rallentare la progressione della nefropatia (vedi *compelling indications*, pagina 3).



#### Sartani: gli studi disponibili

Losartan<sup>38</sup> e irbesartan<sup>39</sup> sono gli unici sartani studiati negli ipertesi diabetici con iniziale insufficienza renale.

Per entrambi è stata evidenziata un'attività protettiva specifica sulla progressione del danno renale in pazienti ipertesi (in terapia antipertensiva) e con diabete di tipo 2.

Inoltre in 590 pazienti ipertesi con diabete di tipo II, microalbuminuria ma creatinina nella norma, l'irbesartan al dosaggio di 300 mg/die ha dimostrato di rallentare la progressione verso la nefropatia diabetica rispetto al placebo.<sup>40</sup>

### I SARTANI E GLI ALTRI: PRESCRITTI IN MODO SIMILE IN DIABETICI E NON DIABETICI

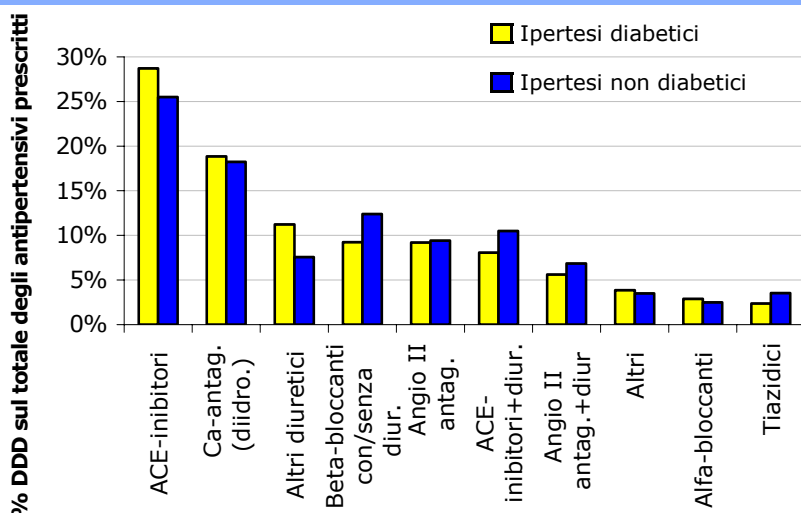


Figura 2. Distribuzione percentuale della prescrizione di antipertensivi nei pazienti diabetici e non nella Provincia di Modena (anno 2005).

Nel leggere questi dati, che confrontano l'uso dei farmaci cardiovascolari in pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, bisogna considerare che questi farmaci hanno molteplici indicazioni d'uso e che molti pazienti sono trattati con più farmaci.

Le varie classi di antipertensivi sono prescritte in modo simile nei pazienti diabetici e non diabetici. La scelta del diuretico (da solo o in associazione) sembra essere maggiormente condizionata dalla presenza o assenza di diabete.

### SARTANI E INFARTO MIOCARDICO ACUTO: C'È DA PREOCCUPARSI?

Lo studio VALUE<sup>32</sup> (vedi pagina 10) ha sollevato il dubbio che l'uso dei sartani possa essere correlato a una maggiore incidenza di infarto, analogamente a quanto suggerito da precedenti studi.

Nel 2003, lo studio CHARM-Alternative<sup>41</sup> (2028 pazienti scompensati intolleranti agli ACE-inibitori, seguiti per circa 3 anni) pur avendo evidenziato una riduzione della mortalità nei pazienti trattati con candesartan rispetto a placebo (23% vs 25%), aveva mostrato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di infarti nei pazienti trattati con sartano (7,4% vs 4,7%).

Nello studio SCOPE<sup>42</sup> (4964 pazienti anziani fra 70-89 anni seguiti per circa 4 anni) il candesartan, pur non mostrando un aumento di infarti rispetto al placebo, non aveva tuttavia evidenziato una riduzione della fre-

quenza di eventi coronarici.

Analogamente, due metanalisi del 2005<sup>21</sup> e 2006,<sup>20</sup> rispettivamente di 12 e 19 studi (anche di piccole dimensioni), non sembrano evidenziare un aumento degli infarti nei pazienti trattati con sartani rispetto a placebo o ACE-inibitori ma nemmeno una maggiore efficacia dei sartani rispetto al placebo nella prevenzione di eventi coronarici.

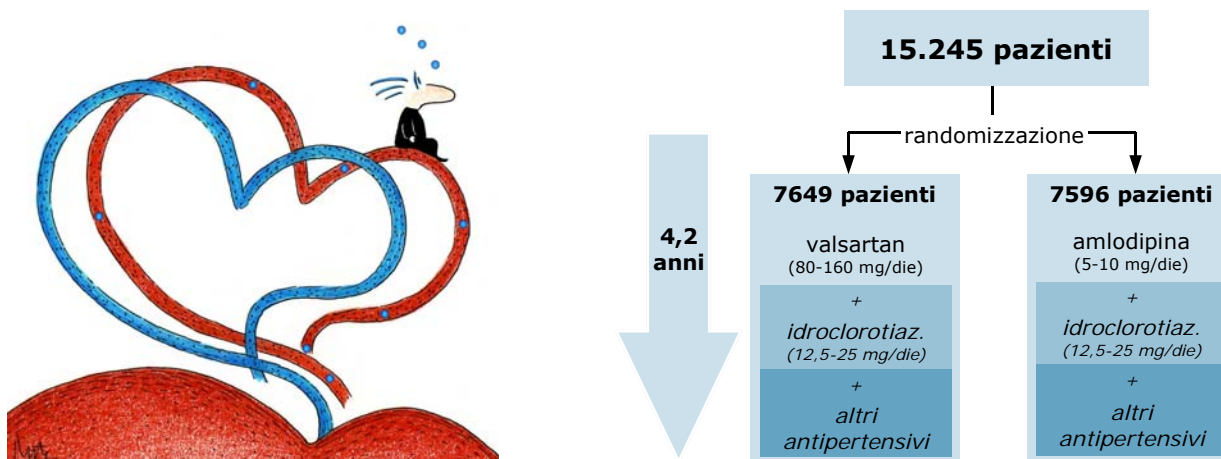
Il più ampio studio mai realizzato sui sartani (studio ONTARGET-TRASCEND), che si dovrebbe concludere nei prossimi mesi, potrebbe fornire utili informazioni sulla efficacia e sicurezza di questi farmaci. Tale studio infatti confronta un sartano, un ACE-inibitore o la loro combinazione in circa 30.000 pazienti con malattia coronarica, ictus, diabete o vasculopatia periferica.

# Studio VALUE

## Pazienti ipertesi a rischio CV elevato

Lo studio VALUE<sup>32</sup> è uno studio randomizzato controllato in doppio cieco che aveva l'obiettivo di valutare se, a parità di controllo pressorio, una terapia a base di valsartan fosse più efficace di una a base di amlodipina nel ridurre la frequenza di infarto, scompenso cardiaco e mortalità cardiaca in una popolazione di **ipertesi ad elevato rischio CV**.

Lo studio non escludeva i pazienti diabetici o quelli con pregressi eventi CV.



POPOLAZIONE E METODI		...E QUALCHE COMMENTO																										
<b>POPOLAZIONE</b> <sup>43</sup> N = 15.245 (di 31 Paesi in 5 continenti)	Pazienti <b>ipertesi</b> (PA sistolica $\leq$ 210 mm Hg e PA diastolica $\leq$ 115 mm Hg) con una combinazione di almeno 2 dei seguenti <b>fattori di rischio e/o un evento pregresso</b> : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Frequenza osservata</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sesso maschile</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>Età &gt; 50 anni</td> <td>media: 67 anni (80% &gt; 60 anni)</td> </tr> <tr> <td>Diabete</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>Abitudine al fumo</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Colesterolo tot. &gt; 240 mg/dL</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Proteinuria</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>Creatinemia &gt; 1,7 mg/dL</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <th></th> <th>Eventi pregressi</th> </tr> <tr> <td>Malattia coronarica</td> <td>46%</td> </tr> <tr> <td>Ictus o TIA</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>ECG con ipertrofia ventricolare sx (con o senza sovraccarico)</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>Vasculopatia periferica</td> <td>14%</td> </tr> </tbody> </table>		Frequenza osservata	Sesso maschile	58%	Età > 50 anni	media: 67 anni (80% > 60 anni)	Diabete	32%	Abitudine al fumo	24%	Colesterolo tot. > 240 mg/dL	33%	Proteinuria	23%	Creatinemia > 1,7 mg/dL	4%		Eventi pregressi	Malattia coronarica	46%	Ictus o TIA	20%	ECG con ipertrofia ventricolare sx (con o senza sovraccarico)	18%	Vasculopatia periferica	14%	<b>PREVENZIONE PRIMARIA O SECONDARIA?</b> Molti dei pazienti studiati avevano già avuto eventi CV. Ad esempio, circa la metà dei pazienti aveva malattia coronarica; circa il 20% aveva ipertrofia ventricolare sinistra con o senza sovraccarico; circa il 20% aveva avuto ictus o TIA.
	Frequenza osservata																											
Sesso maschile	58%																											
Età > 50 anni	media: 67 anni (80% > 60 anni)																											
Diabete	32%																											
Abitudine al fumo	24%																											
Colesterolo tot. > 240 mg/dL	33%																											
Proteinuria	23%																											
Creatinemia > 1,7 mg/dL	4%																											
	Eventi pregressi																											
Malattia coronarica	46%																											
Ictus o TIA	20%																											
ECG con ipertrofia ventricolare sx (con o senza sovraccarico)	18%																											
Vasculopatia periferica	14%																											
<b>TRATTAMENTO</b> N = 7649 (% in trattamento al termine dello studio)	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>• Valsartan 80-160 mg (1° e 2° step)</td> <td>27%</td> </tr> <tr> <td>• + Idroclorotiazide 12,5-25 mg (3° e 4° step)</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>• Altre combinazioni di farmaci</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>Nessun farmaco previsto dallo studio</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table>	• Valsartan 80-160 mg (1° e 2° step)	27%	• + Idroclorotiazide 12,5-25 mg (3° e 4° step)	25%	• Altre combinazioni di farmaci	23%	Nessun farmaco previsto dallo studio	25%	<b>MOLTI PAZIENTI TRATTATI CON PIÙ FARMACI</b> Solo il 27% dei pazienti nel gruppo valsartan e il 35% di quelli nel gruppo amlodipina sono stati trattati in monoterapia.																		
• Valsartan 80-160 mg (1° e 2° step)	27%																											
• + Idroclorotiazide 12,5-25 mg (3° e 4° step)	25%																											
• Altre combinazioni di farmaci	23%																											
Nessun farmaco previsto dallo studio	25%																											
<b>CONFRONTO</b> N = 7596 (% in trattamento al termine dello studio)	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>• Amlodipina 5-10 mg (prima scelta)</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td>• + Idroclorotiazide 12,5-25 mg (3° e 4° step)</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>• Altre combinazioni di farmaci</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>Nessun farmaco previsto dallo studio</td> <td>24%</td> </tr> </tbody> </table>	• Amlodipina 5-10 mg (prima scelta)	35%	• + Idroclorotiazide 12,5-25 mg (3° e 4° step)	24%	• Altre combinazioni di farmaci	17%	Nessun farmaco previsto dallo studio	24%	I pazienti con complicanze CV potevano assumere un altro trattamento per la patologia CV associata (es. $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori, ecc).																		
• Amlodipina 5-10 mg (prima scelta)	35%																											
• + Idroclorotiazide 12,5-25 mg (3° e 4° step)	24%																											
• Altre combinazioni di farmaci	17%																											
Nessun farmaco previsto dallo studio	24%																											
<b>DURATA</b>	<b>4,2 anni</b>																											

# Studio VALUE

## I risultati e la loro trasferibilità

La strategia terapeutica basata su valsartan NON si è dimostrata più efficace di quella basata su amlodipina nel ridurre la mortalità cardiaca + IMA non fatale + scompenso non fatale + rivascolarizzazioni (esito principale). Nel gruppo trattato con valsartan si è inoltre osservata una maggiore frequenza di IMA.

Tabella 6. Principali risultati dello studio VALUE.

ESITI CLINICI	Valsartan (7649 paz)	Amlodipina (7596 paz)	Riduzione assoluta del rischio	NNT*
Mortalità cardiaca + IMA non fatale + scompenso non fatale + rivascolarizzazioni ( <b>esito principale</b> )	10,6 %	10,4 %	NS	-
IMA (fatale e non)	4,8 %	4,1%	<b>0,7 %</b>	143
Ictus (fatale e non)	4,2 %	3,7 %	NS	-
Scompenso (fatale e non)	4,6 %	5,3 %	NS	-
Mortalità totale	11,0 %	10,8 %	NS	-
Sviluppo di diabete	13,1 %	16,4 %	<b>- 3,3 %</b>	31
Angina grave	4,4%	3,1%	<b>1,3%</b>	77
<b>EVENTI AVVERSI</b>				
Sincope	1,7%	1,0%	<b>0,7%</b>	143
Edema periferico	14,9%	32,9%	<b>- 18,0%</b>	6

NS = statisticamente non significativo  
\*NNT = numero di persone da trattare per 4,2 anni con una strategia a base di amlodipina anziché a base di valsartan per evitare un evento

Non ci sono differenze tra le terapie a confronto nella frequenza dell'indicatore di esito principale (composito)

La frequenza di infarti è **maggiore** nei pazienti che assumono valsartan rispetto a quelli che assumono amlodipina (+ 0,7% in circa 4 anni)

Nei pazienti che assumono valsartan c'è una minore insorgenza di diabete (-3,3% in circa 4 anni). Questo indicatore non era stato tuttavia definito nel protocollo iniziale dello studio.<sup>44</sup>

### FREQUENZA DI ESITI: DIPENDE DALL'ABBASSAMENTO PRESSORIO?

Gli autori hanno ipotizzato che la differenza di IMA (a favore della terapia a base di amlodipina) può essere dovuta al minore controllo della pressione nei pazienti che assumono valsartan (differenza media di 2,2 mm Hg pressione arteriosa sistolica e 1,6 mm Hg pressione arteriosa diastolica). Una analisi<sup>45</sup> (non prevista dal protocollo) realizzata

a posteriori solo su una parte dei pazienti studiati (circa due terzi) ha mostrato che a parità di controllo pressorio si sarebbero annullate le differenze negli esiti.

Questa analisi tuttavia è di dubbia interpretazione avendo invalidato il bilanciamento dei gruppi garantito dalla randomizzazione.<sup>46</sup>

### LE PRINCIPALI CONCLUSIONI DELLO STUDIO ...

In una popolazione a rischio CV elevato (con o senza eventi CV pregressi) una strategia terapeutica basata sul valsartan non è superiore a una strategia basata sull'amlodipina (come nell'ipotesi iniziale) e potrebbe aumentare l'incidenza di infarto, angina e sincope.

Nei pazienti che assumono valsartan c'è una minore insorgenza di diabete rispetto a quelli che assumono amlodipina

La strategia terapeutica basata su amlodipina determina un miglior controllo pressorio, con una differenza media di 2,2 mm Hg nella PA sistolica e 1,6 mm Hg nella PA diastolica rispetto alla strategia basata su valsartan.

### E LA LORO CONTESTUALIZZAZIONE PRATICA

Lo studio non permette di trarre conclusioni solide sulla preferibilità del valsartan o dell'amlodipina in prima scelta nei pazienti ipertesi con o senza complicanze CV.

Il valsartan (fino a 160 mg/die) ha mostrato una minore efficacia rispetto all'amlodipina (fino a 10 mg/die) nel ridurre la pressione arteriosa. Alle dosi normalmente utilizzate, la minore efficacia antipertensiva dei sartani rispetto ad ACE-inibitori, tiazidici e Ca-antagonisti è documentata anche da altri studi.<sup>47</sup>

Lo studio non chiarisce se a parità di pressione arteriosa ci sarebbero state ulteriori differenze negli esiti clinici tra i due trattamenti.

## Considerazioni conclusive

Le **principali linee guida** sono concordi nel raccomandare fortemente l'uso di specifiche classi di farmaci in caso di ipertensione associata ad alcune patologie (*compelling indications*: post-IMA/angina, insufficienza cardiaca e diabete).

Non sono invece concordi fra loro nelle raccomandazioni sui farmaci da usare come prima scelta nell'ipertensione non complicata: alcune propongono indifferentemente tiazidici,  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori, Ca-antagonisti e sartani, altre indicano principalmente i tiazidici a bassa dose.

In una popolazione di ipertesi con almeno altri 3 fattori di rischio CV, lo **studio ASCOT** non ha rilevato differenze fra due strategie terapeutiche rispettivamente a base di amlodipina/perindopril e atenololo/bendroflumetiazide nella riduzione dell'esito clinico principale (IMA non fatale silente e non + mortalità coronarica).

I pazienti assegnati alla terapia con amlodipina e perindopril hanno invece avuto un miglior controllo pressorio e una minore frequenza di diversi altri esiti clinici (mortalità totale, ictus, IMA, rivascolarizzazioni, sviluppo di diabete e di insufficienza renale) rispetto a quelli assegnati alla terapia con atenololo e bendroflumetiazide. In una quota rilevante di pazienti non è tuttavia chiaro quali combinazioni di farmaci siano state utilizzate.

In pazienti ipertesi con almeno 2 fattori di rischio e/ o un evento CV pregresso, lo **studio VALUE** non ha rilevato differenze fra due strategie terapeutiche basate rispettivamente su valsartan e amlodipina nella riduzione dell'esito principale (mortalità cardiaca + IMA non fatale + scompenso non fatale + rivascolarizzazioni). La strategia basata su amlodipina, caratterizzata da una maggiore riduzione pressoria, ha invece mostrato una più bassa incidenza di IMA.

Non ci sono RCT che confrontino i **sartani** con altri antipertensivi esclusivamente in pazienti ipertesi senza complicanze CV. Negli RCT che valutano pazienti con complicanze CV, l'efficacia degli ACE-inibitori è sostenuta da prove più solide con una tollerabilità (ad eccezione della tosse) paragonabile ai sartani.

Nei pazienti **diabetici** gli **ACE-inibitori** sono efficaci sia nel prevenire che nel rallentare la nefropatia diabetica; i **sartani** si sono finora dimostrati efficaci solo nel rallentare la progressione della nefropatia.

Attualmente non ci sono dati adeguati per sostenere un uso preferenziale dei sartani, in particolare rispetto agli ACE-Inibitori, nella prevenzione degli eventi CV in pazienti ipertesi con o senza complicanze CV.

### Dati di prescrizione locale: Modena, 2005

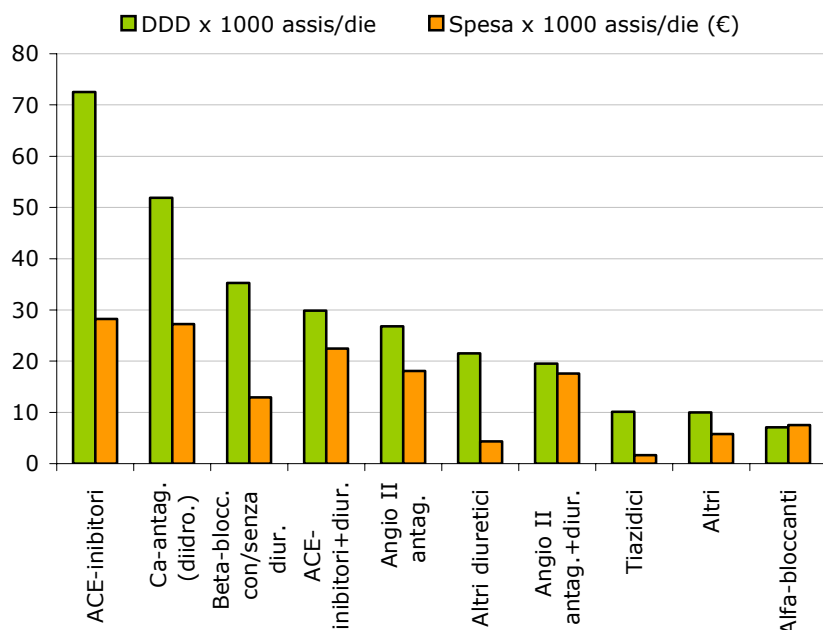


Figura 3. Prescrizione di antipertensivi, in termini di DDD e spesa, nella Provincia di Modena (anno 2005).

Questa pubblicazione va citata come:

Formoso G, Marata AM, Capelli O, Nonino F, Maltoni S, Maestri E, Magrini N. Antipertensivi e prevenzione del rischio cardiovascolare. Tra evidenze consolidate e nuovi studi. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2006;1:1-12 <http://www.ceveas.it>

#### Pacchetti Informativi sui Farmaci n.1 / 2006

Periodico di Informazione medica dell'Azienda  
USL di Modena

**CeVEAS** - Centro per la Valutazione  
dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria  
viale Muratori, 201 - 41100 Modena  
Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata,  
Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei  
Comuni - Santa Sofia (Fo)

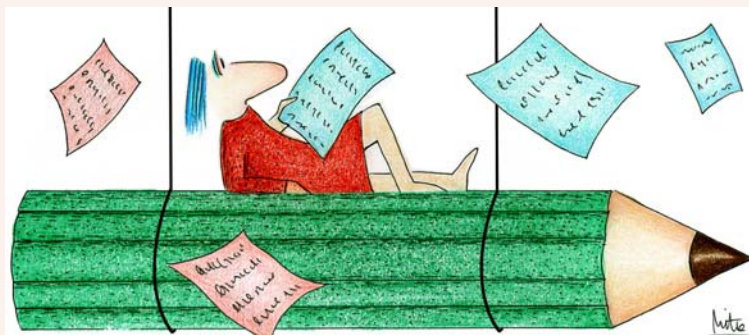
Tiratura 11.200 copie  
Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on  
line all'indirizzo <http://www.ceveas.it>

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del  
27/02/2006

Questa copia è stata chiusa in redazione il 18/04/2006

# BIBLIOGRAFIA

1. Efficacia degli antipertensivi: classi di farmaci a confronto. Pacchetto Informativo CeVEAS N.1, giugno 2001, consultabile on-line <http://www.ceveas.it>
2. Efficacia dei farmaci antipertensivi: le nuove evidenze dai grandi studi. Pacchetto Informativo CeVEAS N.5, marzo 2003, consultabile on-line <http://www.ceveas.it>
3. Chobanian AV et al. *Hypertension* 2003;42:1206-52
4. ESH/ESC. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10
5. NICE. Centres for Health Services Research Report No 111, 2004
6. Williams B et al. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-85
7. CHEP Recommendations for the management of hypertension 2006 ([http://www.hypertension.ca/CHEP2006/CHEP\\_2006\\_complete.pdf](http://www.hypertension.ca/CHEP2006/CHEP_2006_complete.pdf), ultimo accesso: 10 aprile 2006)
8. Khan NA et al. *Can J Cardiol* 2004;20:41-54
9. PROGRESS collaborative group. *Lancet* 2001;358:1033-41
10. Blood Pressure Lowering treatment Trialists Collaboration. *Lancet* 2003;362:1527-35
11. Staessen JA et al. *J Hypertens* 2003;21:1055-76
12. Psaty BM et al. *JAMA* 2003;289:2534-44
13. Psaty BM et al. *JAMA* 1997;277:739-45
14. Messerli FH et al. *JAMA* 1998;279:1903-7
15. Lindholm LH et al. *Lancet* 2005;366:1545-53
16. Hansson L et al. *Lancet* 1999;353:611-6
17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9
18. Strippoli GFM et al. *BMJ* 2004;329:828-38
19. Strippoli GFM et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD004136.pub2
20. McDonald MA et al. *BMJ* 2005;331:873-8
21. Verdecchia P et al. *Eur Heart J*. 2005;26:2381-6
22. Dahlöf B et al. *Lancet* 2005; 366:895-906
23. Phizackerley DG. *BMJ* 2005;331:1022
24. Cave JA. *BMJ* 2005;331:1023
25. Duerden M. *Lancet* 2006;367:206
26. Sever PS et al. *Lancet* 2003;361:1149-58
27. Statine in prevenzione primaria: a chi sono utili? Pacchetto Informativo CeVEAS N.13, ottobre 2005 consultabile on-line <http://www.ceveas.it>
28. [http://www.ascotstudy.org/get\\_doc.php?id=86#12](http://www.ascotstudy.org/get_doc.php?id=86#12) (ultimo accesso: 10 aprile 2006)
29. Poulter NR. *Lancet* 2005;366:907-13
30. Staessen JA. *Lancet* 2005;366:869-71
31. Duerden M. *BMJ* 2005; 331:1022-3
32. Julius S et al. *Lancet* 2004;363:2022-31
33. Pfeffer MA et al. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906
34. Dickstein K et al. *Lancet* 2002;360:752-60
35. Schrader J et al. *Stroke* 2005;36:1218-26
36. Dahlof B et al. *Lancet* 2002;359:995-1003
37. Le Henanff A et al. *JAMA* 2006;295:1147-51
38. Brenner BM et al. *N Engl J Med* 2001;345:861-9
39. Lewis EJ et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60
40. Parving HH et al. *N Engl J Med* 2001;345:870-8
41. Granger CB et al. *Lancet* 2003;362:772-6
42. Lithell H et al. *J Hypertens* 2003;21:875-886
43. Kjeldsen SE et al. *Blood Press* 2001;10:83-91
44. Fretheim A. *Lancet* 2004;364:935
45. Weber MA et al. *Lancet* 2004;363:2049-51
46. Staessen JA et al. *Lancet* 2004;364:931
47. *Therapeutics Letter* 28, January/February/March 1999 (<http://www.ti.ubc.ca/pages/letter28.htm>—ultimo accesso: 10 aprile 2006)
48. Svetkey LP et al. *Arch Intern Med* 1999; 159:285-293
49. Sacks FM et al. *N. Engl J Med* 2001;344 :3-10
50. INRAN - Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione ([http://www.inran.it/servizi\\_cittadino/per\\_saperne\\_di\\_piu/tabelle\\_composizione\\_alimenti/](http://www.inran.it/servizi_cittadino/per_saperne_di_piu/tabelle_composizione_alimenti/) ultimo accesso: 10 aprile 2006)



## Pressione arteriosa e stili di vita


Tutte le principali Linee Guida per il trattamento dell'Ipertensione Arteriosa<sup>3-8</sup> riaffermano che gli interventi per correggere gli stili di vita sono essenziali per prevenire l'istaurarsi dell'ipertensione, ma anche per rafforzare l'azione del trattamento antipertensivo.

Come riportato in tabella, il cambiamento di alcuni stili di vita consente di ottenere in alcuni casi risultati pari ad un trattamento farmacologico usuale.

Una modifica dello stile di vita è in grado di:

- ridurre i valori pressori;
- aumentare l'efficacia dei farmaci antipertensivi;
- ridurre il rischio CV.

**Tabella:** Efficacia nel ridurre la pressione arteriosa sistolica (PAS) di alcuni interventi sugli stili di vita (modificata da JNC VII<sup>3</sup>)

Intervento	Raccomandazione	Riduzione attesa della PAS
<b>Riduzione di peso</b>	Ottenere il BMI ideale (20-25)	5-10 mm Hg ogni 10 Kg persi 
<b>Dieta DASH<sup>48</sup></b>	Avere una dieta ricca di frutta, verdura e latticini a basso contenuto di grassi saturi	8-14 mm Hg 
<b>Riduzione del consumo di alcool</b>	Non assumere più di 30 ml/die di alcool pari a 250 ml di vino (circa 2 bicchieri)	2-4 mm Hg 
<b>Attività fisica</b>	Attività fisica regolare (almeno 30 minuti al giorno di cammino sostenuto) più volte alla settimana	4-9 mm Hg 
<b>Riduzione sodio<sup>49</sup></b>	Non consumare più di 2,4 gr/die di sodio pari a 6 gr/die di sale da cucina (NaCl)	6 -8 mm Hg 

**La dose raccomandata non si riferisce alla aggiunta di sale ma comprende anche la parte di sodio presente nei cibi.** Per questo si tenga presente che tutti gli alimenti confezionati per lunga conservazione (capperi, olive e acciughe), i cibi semilavorati e precotti e alcuni esaltatori di sapidità, come il dado da cucina, sono ad elevato contenuto di sodio.

Alimento	Sodio <sup>50</sup>
100 gr di prosciutto di Parma	circa 2,6 g
100 gr di salame tipo Milano	circa 1,5 g
100 gr di salsiccia di suino cruda	1,1 g
100 gr di margarina vegetale	0,8 g
100 gr di parmigiano	0,6 g
100 gr di fagioli cannellini secchi o crudi	0,005 g
100 gr di fagioli cannellini in scatola	circa 0,5 g
100 gr di salmone fresco	0,1 g
100 gr di salmone affumicato	circa 2 g
100 gr di pane tipo rosetta	0,3 g
100 gr di pizza rossa	0,8 g