

**ACE-INIBITORI AL TOP DELLA PREVENZIONE
NELL'ISCHEMIA CARDIACA STABILE**

La revisione della letteratura promuove l'uso degli ACE-inibitori non soltanto nell'insufficienza cardiaca e nella prevenzione secondaria del post-infarto, ma anche in pazienti con ischemia cardiaca e funzione ventricolare conservata.

Riducono morbilità e mortalità, assicurando benefici superiori agli ARB (sartani) che non sono ulteriormente potenziati da terapie d'associazione.

Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R, Phung OJ, White CM. *Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II-Receptor Blockers for Ischemic Heart Disease.* Ann Intern Med, 2009; 151:861-71.

Riassunto su PubMed	Testo completo su ...
---------------------	-----------------------

Revisione, effettuata in parallelo da due esaminatori indipendenti secondo protocollo di estrazione dei dati standardizzato, di 41 studi controllati con placebo o gruppo di controllo attivo, randomizzati od osservazionali della durata di almeno 6 mesi, che hanno valutato diversi outcome clinici derivanti dall'aggiunta di un ACE-inibitore, un ARB o entrambi alla terapia di base standard per la patologia cardiaca ischemica stabile (comprendente acido acetilsalicilico, betabloccanti, statine e modificazione dei fattori di rischio). Gli studi potevano essere pubblicati in qualunque lingua, ma dovevano includere un minimo di 75 pazienti e nessun soggetto con insufficienza cardiaca accertata e prevedere almeno un outcome d'efficacia predefinito tra mortalità totale, mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus o loro combinazioni. Oltre ai trial inclusi nelle banche dati Medline (1966 - 2009 luglio), Embase (1990 - luglio 2009), Cochrane Central Register of Controlled Trials (luglio - dicembre 2009) e Cochrane Database of Systematic Reviews (luglio - dicembre 2009), sono stati esaminati studi clinici segnalati tra gli abstract presentati ai congressi delle principali società scientifiche internazionali (American Heart Association, European Society of Cardiology, American College of Cardiology) tra il 2006 e il 2009. L'esame di 1.531 abstract e 366 articoli completi ha portato alla selezione di 44 articoli (41 effettivamente considerati) relativi a 7 studi randomizzati controllati, 2 trial non randomizzati e 7 review.

La metanalisi è stata commissionata dalla Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) statunitense allo scopo di promuovere una migliore gestione dei pazienti con ischemia cardiaca stabile sulla scorta delle più recenti informazioni desumibili dalle documentazioni di efficacia.

Gli Ace-inibitori dovrebbero rientrare tra i trattamenti di scelta non soltanto della prevenzione secondaria del post-infarto e della gestione dei pazienti con insufficienza cardiaca, ma anche in quella di soggetti con patologia cardiaca ischemica stabile e funzione ventricolare conservata. Secondo la revisione sistematica della letteratura di 41 trial clinici controllati che hanno indagato sicurezza ed efficacia di ACE-inibitori e inibitori del recettore II dell'angiotensina (Angiotensin-II Receptors Blockers, ARB) usati in monoterapia o nell'ambito di trattamenti d'associazione, l'aggiunta di un ACE-inibitore al top della terapia di base migliorerebbe, infatti, l'outcome in termini di riduzione della morbilità (infarto miocardico non fatale e ictus) e della mortalità, apportando vantaggi maggiori rispetto all'introduzione di un ARB e con benefici significativi anche in pazienti con storia di coronaropatia, patologia vascolare periferica e/o cerebrovascolare, diabete e/o danno d'organo. Il passaggio al trattamento di combinazione, ACE-inibitore+ARB, non sembrerebbe, invece, assicurare una protezione più efficace rispetto al solo ACE-inibitore. Per contro, l'impiego dei due farmaci in associazione determinerebbe un incremento dei rischi di ipotensione, sincope e riduzione della compliance, segnalata da un maggior tasso di abbandono terapeutico, risultando di fatto meno raccomandabile (Baker WL et al. Ann Intern Med, 2009; 151:861-71).

Pro e contro delle terapie

Le conclusioni relative agli effetti positivi conseguenti all'introduzione di un ACE-inibitore nel piano di trattamento dell'ischemia cardiaca stabile in pazienti con funzione ventricolare conservata derivano dall'analisi dei dati emersi da 7 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e in un caso anche con controllo attivo (Amlodipina), relativi a Enalapril (2 studi), Ramipril (2), Perindopril (1) Trandolapril (1), Zofenopril (1), che hanno coinvolto un totale di 32.559 soggetti. In particolare, documentazioni di forza da moderata a significativa segnalano per i farmaci di questa classe la capacità di ridurre il rischio relativo (RR) di mortalità totale a 0,87 (95% CI 0,81-0,94), quello di mortalità cardiovascolare a 0,83 (CI 0,70-0,98) e quello di infarto miocardico non fatale a 0,83 (CI 0,73-0,94) rispetto al placebo, con un chiaro vantaggio clinico per il paziente e per il sistema sanitario. C'è, però, anche un prezzo da pagare: il contemporaneo incremento dell'incidenza di sincope (RR 1,24) e tosse (RR 1,67), principali determinanti dell'aumentato abbandono terapeutico rispetto al placebo (RR 2,30).

Anche l'introduzione isolata di un ARB sembrerebbe essere vantaggiosa, ma la solidità dei benefici offerti rispetto al placebo per l'unico ARB, Telmisartan, per il quale è stato individuato un trial in grado di soddisfare i criteri di selezione previsti della revisione (Yusuf S et al. *Lancet*, 2008; 372:1174-83), è risultata inferiore a quella rilevata per l'ACE-inibitore (va sottolineato, tuttavia, che nello studio considerato Telmisartan era utilizzato in una popolazione di soggetti intolleranti agli ACE-inibitori, era proposto quindi come alternativa di "seconda scelta"). In particolare, documentazioni relativamente deboli supportano la capacità della monoterapia con l'ARB, in aggiunta agli interventi di base per l'ischemia cardiaca, di ridurre a 0,88 il rischio composto di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus (CI 0,77-1,00), ma non il rischio di ciascuno dei tre eventi considerati singolarmente. In particolare, per Telmisartan verso placebo il RR di mortalità totale è risultato pari a 1,05 (CI 0,91-1,20), mentre il RR relativo di mortalità cardiovascolare è pari a 1,02 (CI 0,86-1,22): nessuna differenza sostanziale rispetto al placebo, quindi. Migliore l'efficacia preventiva dell'ARB contro l'ictus, segnalata da un RR di 0,83 ma con dubbia credibilità clinica (come indicato da un CI 0,65-1,06), di poco inferiore a quella riportata per l'ACE-inibitore (RR 0,78; ma con maggiore credibilità, CI 0,63-0,97), in entrambi i casi contro placebo.

L'unico tra gli studi selezionati che ha paragonato sicurezza ed efficacia di una terapia d'associazione ACE-inibitore (Ramipril) + ARB (Telmisartan) rispetto all'una o all'altra monoterapia e/o a placebo è stato ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End-point Trial*; Yusuf S, et al. *N Engl J Med*, 2008; 358:1547-58), condotto su una coorte di 25.620 pazienti, seguiti per 4,5 anni. L'analisi delle evidenze emerse, di forza moderata, indica una sostanziale sovrapposibilità di efficacia clinica tra lo schema combinato e la monoterapia con l'ACE-inibitore sul fronte sia della mortalità totale (RR 1,07) sia dell'incidenza di infarto miocardico non fatale (RR 1,08). Con l'inconveniente, però, di un maggior rischio di abbandono terapeutico per il trattamento d'associazione, legato all'aumentata incidenza di ipotensione ($p < 0,001$) e sincope ($p = 0,035$) rispetto alla monoterapia.

Sul versante della riduzione del numero di eventi in specifiche sottopopolazioni di pazienti, invece, si è visto che gli ACE-inibitori sono più vantaggiosi in soggetti che non assumono terapia antiaggregante e gli ARB in soggetti non sottoposti a rivascolarizzazione coronarica, mentre la contemporanea assunzione di betabloccanti nel primo caso e di statine nel secondo appaiono ininfluenti sugli outcome considerati.

Marzo 2010 - ASL della Provincia di Pavia e Regione Lombardia (rubrica "5 Stelle" newsletter NoiSanità)