

Sartani: differenze, similitudini e costi

Orietta Zaniolo ⁽¹⁾, Sergio Iannazzo ⁽¹⁾



ABSTRACT

The search for a more specific and complete blockade of the hypertensive effects of angiotensin and of better tolerability than ACE-inhibitors has led to the development of angiotensin II receptor blockers (ARBs), which were introduced about 10 years ago. During this period they have been evaluated in several large studies in terms of efficacy and safety in reducing blood pressure, as well as for cardiovascular and renal protection. In patients with heart failure, valsartan, candesartan and, partially, losartan have been shown to be associated with positive outcomes both as monotherapy, when ACE-inhibitors are contraindicated or not tolerated, and in combination with ACE-inhibitors standard therapy. Among ARBs, valsartan is the only that is also approved for treatment of patients with both heart failure and recent myocardial infarction.

In light of the high costs related to cardiovascular disorders, agents that reduce cardiovascular risk, like ARBs, represent a potential long-term health cost saving strategy, if used according to guidelines in approved indications. Valsartan has a daily cost which is lower than the mean cost of the class. Furthermore, this drug shows one of the lowest costs for patient brought to blood pressure goals in its class.

In this paper, economic evaluations conducted on the results of large trials were reviewed. Their results add economic rationale to the therapeutic algorithms recommended by clinical guidelines on heart failure management; using valsartan, or other evaluated ARBs, in heart failure patients who are intolerant or contraindicated to ACE-inhibitors therapy, is expected to be highly cost/effective. In combination with ACE-inhibitors in those patients not on beta-blocker therapy, its cost/effectiveness is somewhat worse, but still acceptable, with an estimated cost of 15,000 USDs for life year saved.

In summary, when used for approved indications, valsartan offers attractive economic features for the healthcare provider and has a positive impact on the cardiovascular morbidity and health-related quality of life of these patient populations.

Keywords: angiotensin II receptor blockers, valsartan, heart failure, cost/effectiveness
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(2): 69-88

INTRODUZIONE

Studiati con l'obiettivo principale di trattare i pazienti con ipertensione associata a un'elevata attività reninica, gli agenti che bloccano il sistema renina-angiotensina negli ultimi anni hanno visto espandersi il loro campo di utilizzo, dimostrando la loro utilità in pazienti con insufficienza cardiaca, pregresso infarto miocardico o a rischio di diabete e nefropatia [1].

Dopo la scoperta quasi casuale degli ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), la ricerca si è orientata verso il blocco del sistema a livello dei recettori dell'angiotensina II (bloccanti dei recettori dell'angiotensina – ARB), partendo dall'ipotesi particolarmente interessante che esista una forma di sintesi dell'angiotensina II non dipendente dall'ACE. Dagli anni Ottanta in poi sono state identificate numerose molecole di questo tipo, di cui sette sono attualmente disponibili in Italia:

candesartan, valsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan e telmisartan.

PROFILO FARMACOLOGICO

Il sistema renina-angiotensina è un importante elemento del meccanismo che regola l'emodinamica e il bilancio elettrolitico del nostro organismo. I fattori che riducono il volume sanguigno o la pressione di perfusione renale tendono ad attivare il sistema e viceversa.

Inizialmente, l'enzima renina agisce sull'angiotensinogeno inducendone la conversione in angiotensina I, la quale attraverso l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è trasformata nel composto attivo, l'angiotensina II. Il passaggio limitante nella produzione di angiotensina II è la quantità di renina, la cui fonte principale è il rene, presente nel plasma.

L'effetto principale dell'angiotensina II è la stimolazione della sintesi e della secrezio-

⁽¹⁾Centro di Ricerche Farmacoeconomiche, Advanced Research srl, Torino

Corresponding author

Orietta Zaniolo
o.zaniolo@advancedresearch.it

ne di aldosterone e l'aumento della pressione arteriosa attraverso la costrizione della muscolatura liscia delle arteriole pre-capillari e, in misura inferiore ma sempre significativa, delle venule post-capillari. L'aldosterone, a sua volta, agisce sul tubulo distale e sul dotto collettore dove induce ritenzione di sodio ed escrezione di potassio e di idrogeno. Inoltre, tra gli altri effetti esplicati dall'ormone è utile ricordare la stimolazione cardiaca e del sistema simpatico, che contribuiscono all'ulteriore incremento della pressione arteriosa.

Oltre all'effetto indiretto sul rene, mediato dall'aldosterone, l'angiotensina influenza la formazione delle urine tramite la costrizione delle arteriole circondanti il glomerulo, la riduzione della permeabilità dell'apparato filtrante e la stimolazione dello scambio ione sodio/ione idrogeno a livello del tubulo prossimale.

Il blocco del sistema renina-angiotensina ha effetti minori sulla pressione degli individui normotesi. Esso supporta e influenza la pressione dei soggetti ipertesi indipendentemente dall'eziologia della patologia, anche se il suo ruolo è più facilmente comprensibile in pazienti con ipertensione maligna o da stenosi dell'arteria renale, in cui la renina plasmatica è solitamente elevata.

L'inibizione del sistema normalmente causa un marcato abbassamento della pressione; tuttavia non sempre è stata riscontrata una relazione lineare tra la concentrazione di renina e la pressione arteriosa media. Per esempio, circa il 25% dei pazienti ipertesi ha un'attività reninica inferiore al valore atteso. Anche se il funzionamento del sistema deve essere ulteriormente chiarito, numerosi dati raccolti tendono a indicare che esso è coinvolto nell'aumento della pressione soprattutto nei pazienti con disturbi renali [2].

Gli ACE-inibitori hanno molteplici effetti, non tutti compiuti attraverso l'azione dell'angiotensina; per tale ragione l'intenzione di partenza con cui sono stati studiati gli ARB è riconducibile soprattutto all'esigenza di produrre un'azione più specifica, con conseguenti minori effetti collaterali.

La scoperta di specifici antagonisti dell'angiotensina ha confermato l'esistenza di vari sottotipi recettoriali: i recettori di tipo 1 (AT₁) sono selettivamente inibiti da losartan e analoghi (punto 4 di Figura 1), mentre i recettori di tipo 2 (AT₂) sono inibiti da PD 123177 e analoghi (punto 5 di Figura 1).

Sia gli AT₁ che gli AT₂ appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G

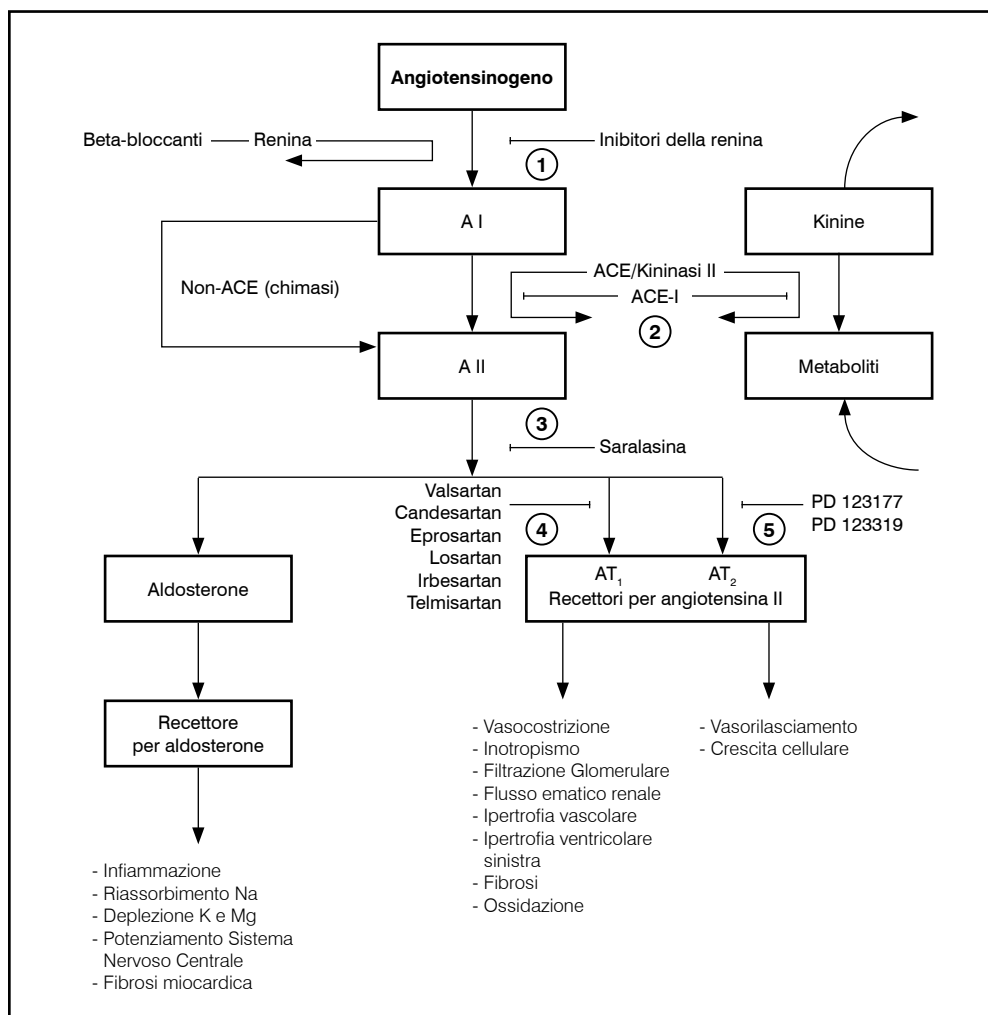


Figura 1
Funzionamento del sistema renina-angiotensina e diverse possibilità di blocco (1,2,3,4 e 5)

Molecola	Affinità per i recettori AT ₁ (nmol/l)	Biodisp. (%)	Effetto del cibo	Metab. attivi	Tempo di emivita (h)		Legame con le proteine (%)		Dose media (mg)
					Farmaco	Metab. attivo	Farmaco	Metab. attivo	
Losartan	IC ₅₀ 20	33	No	Sì	2	6 - 9	98,7	99,8	50 - 100
Valsartan	IC ₅₀ 2,7	25	Sì, -40%	No	9		95		80 - 320
Irbesartan	IC ₅₀ 1,3	70	No	No	11 - 15		90*		150 - 300
Candesartan cilexetil	Ki 0,6	42	No	Sì	3,5 - 4	3 - 11	99,5		4 - 16 (32)
Telmisartan	Ki 3,7	43	No	No	24		> 99		40 - 80
Eprosartan	IC ₅₀ 1,4 - 3,9	15	No ⁺	No	5 - 7		98		400 - 800
Olmesartan medoxomil	-	26	No	Sì	10 - 15		99,7		10 - 40

Tabella I

Proprietà farmacologiche degli antagonisti dei recettori per l'angiotensina II

Ki = costante di inibizione

IC₅₀ = concentrazione in grado di inibire il 50% dei recettori

* = alcuni studi sostengono che il legame sia più alto (> 95%)

+ = per alcune formulazioni è stato riscontrato un effetto del cibo

che contengono 7 domini trans-membrana con sequenze aminoacidiche altamente simili fra le diverse specie e i diversi tessuti.

I recettori AT₁ sono localizzati a livello renale, cardiaco, cerebrale, nella muscolatura liscia dei vasi, nelle ghiandole surrenali, nelle piastrine, negli adipociti e nella placenta. Gli AT₂ sono diffusi a livello fetale, ma il loro numero si riduce nel periodo postnatale. Nell'adulto questo sottotipo recettoriale è scarsamente presente ed è stato individuato soprattutto a livello uterino, nelle ghiandole surrenali, nel sistema nervoso centrale e, in parte, a livello cardiaco e renale. In pazienti con ipertrofia cardiaca e infarto del miocardio è stata osservata una sovraesposizione di questi recettori.

Gli effetti conosciuti dell'angiotensina II sono mediati dai recettori AT₁, mentre il ruolo fisiologico dei recettori AT₂ è solo parzialmente compreso. Negli ultimi anni numerose nuove funzioni sono state attribuite a questi ultimi, inclusa l'inibizione della crescita cellulare, la promozione della differenziazione cellulare e l'apoptosi.

Gli ARB attualmente a disposizione del medico, pur mantenendo diversi aspetti peculiari, condividono tra loro alcune caratteristiche farmacologiche: l'alta affinità per i recettori AT₁ (mentre è quasi nulla l'affinità per i recettori di tipo 2) e l'elevato legame con le proteine plasmatiche (Tabella I) [3-6].

Losartan rappresenta il prototipo degli antagonisti dei recettori AT₁ altamente selettivi ed è stato il primo farmaco della categoria immesso sul mercato. La concentrazione di losartan che inibisce il 50% dei legami recettore-angiotensina II (IC₅₀) è pari a 20 nmol/l. Losartan ha un metabolita principale, 10-20 volte più potente del farmaco immodificato, a cui sono riconduci-

bili la maggior parte degli effetti clinici; losartan e il suo metabolita sono escreti attraverso il rene (circa il 35%) e la bile (circa il 60%).

Valsartan è un antagonista non eterociclico in cui l'anello imidazolico di losartan è stato sostituito con un aminoacido. La sua potenza è molto elevata; l'IC₅₀ è pari a 2,7 nmol/l. Valsartan non necessita di attivazione metabolica ed è escreto attraverso la bile (circa l'80%) e il rene (circa il 20%). Il cibo ne riduce l'assorbimento del 40%. Valsartan ha una selettività per il recettore AT₁ fra le più elevate all'interno della classe terapeutica, presentando un'affinità circa 20.000 volte maggiore rispetto a quella per il recettore AT₂ [7].

Questa caratteristica acquista importanza se si considera che il blocco selettivo dei recettori AT₁ induce un aumento dei livelli plasmatici di angiotensina II con conseguente stimolazione dei recettori AT₂ non bloccati: ciò potrebbe controbilanciare l'azione dei recettori AT₁ con i noti vantaggi in termini di potenziamento degli effetti vasodilatatori ed endotelio-protettivi/cardioprotettivi mediati dagli AT₂. Si può quindi ipotizzare una maggiore attività protettiva nei confronti del danno d'organo.

Irbesartan presenta un'azione più prolungata nel tempo rispetto a losartan e valsartan. Strutturalmente contiene un imidazolinone in cui un gruppo carbonile agisce come accettore di idrogeni al posto del gruppo idrossimetilico di losartan. Esso è escreto in misura predominante attraverso la bile (80%).

Anche candesartan è un antagonista dei recettori per l'angiotensina II a lunga durata d'azione. Esso è disponibile sotto forma di profarmaco, creato per la sua elevata biodisponibilità dopo somministrazione orale e la sua rapida e completa conversione nel composto

attivo. La sua affinità per i recettori AT₁ è risultata circa 80 volte maggiore di quella di losartan. Candesartan è eliminato principalmente attraverso il fegato (circa il 67%).

Telmisartan è l'ARB ad azione più lunga attualmente disponibile sul mercato; il suo tempo di emivita è pari a circa 24 ore. Esso non dà origine a metaboliti attivi ed è escreto quasi completamente per via epatica.

Eprosartan, al contrario, ha un tempo di emivita breve rispetto alle altre molecole della classe; per tale ragione molti trial clinici sono stati svolti utilizzando uno schema posologico

che prevedeva due somministrazioni al giorno, nonostante la scheda tecnica indichi la monosomministrazione giornaliera. La sua escrezione avviene per il 90% per via epatica.

Olmesartan medoxomil è un profarmaco rapidamente convertito nel metabolita farmacologicamente attivo dalle esterasi della mucosa intestinale e della circolazione portale. La quantità di olmesartan assorbito viene eliminata per escrezione renale (circa il 40%) ed epatobiliare (circa il 60%).

I sartani non presentano sostanziali differenze per ciò che riguarda le interazioni farmaco-

ARB	Farmaco interagente	Effetto
Tutti	ACE-inibitori	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Alcol	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Aldesleuchina	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Alfa-bloccanti	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Analgesici	Aumento del rischio di insufficienza renale quando somministrati con FANS Antagonismo dell'effetto ipotensivo e aumento del rischio di ipercaliemia con ketorolac Rischio di insufficienza renale con aspirina in dosi elevate
Tutti	Anestetici generali	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Ansiolitici e ipnotici	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Eparina	Aumento del rischio di ipercaliemia
Tutti	MAO-inibitori	Possibile aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Antipertensivi vasodilatatori	Aumento dell'effetto ipotensivo con idralazina, minoxidil o nitroprussiato
Tutti	Litio	Casi rari di aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio; vista la carenza di dati: monitorare i livelli sierici
Tutti	Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio	Aumento del rischio di ipercaliemia
Tutti	Alprostadil	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Antipsicotici	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Beta-bloccanti	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Bloccanti del neurone adrenergico	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Calcio-antagonisti	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Ciclosporina	Aumento del rischio di ipercaliemia
Tutti	Clonidina	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Corticosteroidi	Antagonismo dell'effetto ipotensivo
Tutti	Diazossido	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Epoetina	Antagonismo dell'effetto ipotensivo e aumento del rischio di ipercaliemia
Tutti	Estrogeni	Antagonismo dell'effetto ipotensivo
Tutti	Metildopa, levodopa	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Miorilassanti	Aumento dell'effetto ipotensivo con baclofene o tizanidina
Tutti	Moxisilite (timoxamina)	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Moxonidina	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Nitrati	Aumento dell'effetto ipotensivo
Tutti	Progestinici	Rischio di ipercaliemia con drospirenone
Losartan	Rifampicina, fluconazolo	Riduzione concentrazione del metabolita attivo
Telmisartan	Digossina	Aumento concentrazioni plasmatiche di digossina

Tabella II

Principali interazioni farmacologiche dei sartani e loro effetto

logiche con altri farmaci, eccetto losartan, che presenta un potenziale di interazione leggermente maggiore (Tabella II) [4,5,7-15].

COLLOCAZIONE TERAPEUTICA

Dopo la scoperta quasi casuale degli ACE-inibitori e l'espansione del loro campo d'impiego, la ricerca si è orientata verso lo studio e lo sviluppo di molecole in grado di bloccare il sistema a livello dei recettori dell'angiotensina II per due ragioni fondamentali: il tentativo di evitare, attraverso un'azione più specifica, gli effetti collaterali dovuti all'inibizione dell'ACE e di potenziare il blocco del sistema nell'ipotesi accreditata che esista una forma di sintesi dell'angiotensina II non ACE dipendente.

A metà degli anni Novanta losartan è stato il primo farmaco della categoria a essere approvato per il trattamento dell'ipertensione; successivamente vennero immessi sul mercato valsartan, candesartan e irbesartan, fino ad arrivare alla situazione attuale con sette molecole a disposizione.

Efficacia clinica comparata

Le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche, soprattutto la biodisponibilità orale, la trasformazione in metaboliti attivi e la diversa selettività AT_1/AT_2 , sono potenziali cause di differenze in termini di efficacia clinica. Il confronto non è tuttavia immediato in quanto l'interpretazione dei dati clinici esistenti è confusa dalla presenza di trial perlopiù di piccole dimensioni, condotti con metodologie non uniformi e dalla mancanza di trial head-to-head indipendenti. In una situazione di questo tipo una via alternativa è quella di analizzare i dati disponibili nel loro complesso attraverso le metanalisi pubblicate.

Per quanto riguarda l'effetto antipertensivo degli ARB, una metanalisi condotta su 43 studi clinici randomizzati [16] ha evidenziato riduzioni pressorie abbastanza simili tra i vari sartani. Gli studi coinvolti, per un totale di 11.281 pazienti, hanno confrontato losartan, valsartan, irbesartan o candesartan a vari dosaggi, in monoterapia e in associazione a idroclortiazide,

con placebo, con farmaci della stessa classe o di altre classi antipertensive.

Nella Tabella III sono riportati i range di riduzione media della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) risultanti da tale analisi e le corrispondenti percentuali di pazienti responder (pressione diastolica inferiore a 90 mmHg o ridotta di almeno 10 mmHg).

I risultati aggregati dell'analisi sono stati divisi in tre categorie separate: effetto della monoterapia con sartani alla dose fissa di partenza, effetto della monoterapia con titolazione, elettiva o forzata, dalla dose di partenza alla massima ed effetto della terapia di associazione alla dose di partenza. In Tabella III sono presentati solo i risultati che riguardano la monoterapia.

La media delle riduzioni della pressione diastolica per le dosi di partenza varia fra 8,2 e 8,9 mmHg; il corrispondente valore per la monoterapia con titolazione risulta variabile fra 9,5 e 10,4 mmHg. Il tasso di risposta medio è risultato di circa il 50% con la dose iniziale raccomandata e aumenta fino al 55% in seguito all'aggiustamento della dose. La titolazione ha dimostrato una curva dose-risposta relativamente piatta alla luce del modesto incremento nell'effetto pressorio, rispetto alla dose di partenza.

I limiti principali di questa metanalisi riguardano la scarsità degli studi di confronto diretto (4 su 43), la metodica eterogenea di misurazione della pressione arteriosa e la mancanza di dati sui sartani di più recente introduzione, quali telmisartan e olmesartan.

Una metanalisi di più recente pubblicazione ha analizzato 80 trial clinici per un totale di 10.818 pazienti [17]. Per essere inclusi nell'analisi i trial dovevano valutare l'effetto antipertensivo di un farmaco in pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata (sistolica 140-179 mmHg e/o diastolica 90-109 mmHg). Inoltre, l'effetto riportato si doveva riferire alla variazione di pressione rispetto al baseline dopo un periodo di trattamento variabile fra le 8 e le 12 settimane.

Le classi terapeutiche considerate sono state quelle comunemente usate per il trattamento dell'ipertensione in Francia e cioè: diuretici,

Farmaco	PAD (mmHg)		PAS (mmHg)		Responder (%)	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Valsartan 80 mg	-7,1	-13,4	-8,0	-17,2	42	74
Losartan 50 mg	-4,0	-11,9	-6,1	-14,6	44	56
Irbesartan 150 mg	-7,7	-9,7	-9,1	-12,1	50	60
Candesartan 8 mg	-8,1	-10,5	-9,9	-14,0	47	47
Losartan 50-100 mg	-7,9	-13,2	-8,9	-17,2	50	69
Irbesartan 150-300 mg	-7,7	-11,7	-12,0	-16,4	49	69
Candesartan 8-16 mg	-7,8	-10,3	-10,7	-17,1	47	69

Tabella III
Range di riduzione media di PAS e di PAD e percentuale di pazienti responder relativi ai sartani disponibili sul mercato al momento dello svolgimento della metanalisi di Conlin et al (2000) [16]

Farmaco	Dosaggio (mg)	N. pazienti	Riduzione % pressione sistolica	Riduzione % pressione diastolica
Valsartan	80	544	-12,5	-10,0
Candesartan	8	151	-12,2	-8,9
	8-16	749	-14,6	-11,7
	16	144	-13,7	-9,0
Irbesartan	150	287	-11,5	-9,8
	150-300	563	-14,7	-10,7
	300	140	-16,4	-11,7
Losartan	50	569	-14,5	-10,7
	50-100	2.310	-12,3	-9,9
	100	162	-13,1	-8,6
Olmesartan	20	436	-15,1	-12,2
	40	195	-17,6	-13,1
Telmisartan	40-80	164	-12,5	-10,9
	80	244	-14,0	-9,0

Tabella IV

Riduzione media della pressione sistolica e diastolica relativa ai sartani disponibili attualmente sul mercato (eccetto eprosartan) [17]

beta-bloccanti, antagonisti dei canali del calcio, ACE-inibitori e bloccanti dei recettori per l'angiotensina.

In Tabella IV sono riportati i dati relativi ai sartani in commercio, eccetto eprosartan per il quale non vi sono studi coinvolti nella metanalisi.

Nella Tabella V sono invece presentati gli studi di confronto diretto fra sartani. I pazienti partecipanti presentavano nella maggior parte dei casi ipertensione da lieve a moderata.

Dai dati riportati si può evidenziare una superiorità statisticamente significativa di valsartan nei confronti di losartan [22-24] e di telmisartan [22,34] e una superiorità di candesartan

[18,19], telmisartan [21,28,29], irbesartan [20] ed eprosartan [30] nei confronti di losartan.

Per quanto riguarda l'efficacia di olmesartan emergono risultati contrastanti: in uno studio valsartan risulta più efficace di tale farmaco per quanto riguarda la pressione media diurna, notturna e delle 24 ore [27], mentre in un altro studio olmesartan si è dimostrato superiore ai competitor con cui è stato confrontato (losartan, valsartan e irbesartan) [25]. Nello studio condotto da Giles e colleghi [31] olmesartan ha ridotto la pressione diastolica in posizione seduta in misura maggiore rispetto a losartan e in modo sovrapponibile a valsartan. In un altro studio, olmesartan è risultato più efficace di candesar-

Disegno dello studio	N. pazienti	Farmaci confrontati e dosaggi/die	Durata	Risultati
Multicentrico, randomizzato in doppio cieco [18]	307	Candesartan 16 mg per 2 sett e 32 mg per 6 sett	8 sett	A 8 settimane la riduzione dei livelli pressori è stata maggiore con candesartan, rispetto a losartan ($p < 0,05$) I pz responder# sono stati 58,8% con candesartan e 52,1% con losartan
	304	Losartan 50 mg per 2 sett e 100 mg per 6 sett		
Randomizzato, in doppio cieco, parallelo [19]	115	Candesartan 8 mg per 4 sett e 16 mg per 4 sett	8 sett	Sia candesartan che losartan riducono la pressione sistolica e la diastolica rispetto a placebo Candesartan 16 mg riduce la pressione sistolica in misura significativamente maggiore rispetto a entrambe le dosi di losartan ($p < 0,05$)
	115	Losartan 50 mg per 4 sett e 100 mg per 4 sett		
	38	Placebo		
Randomizzato, in doppio cieco, parallelo [20]	142	Irbesartan 300 mg	8 sett	Irbesartan 300 mg ha evidenziato una maggiore efficacia nel ridurre la pressione diastolica sia verso irbesartan 150 mg sia verso losartan 100 mg ($p < 0,05$) Irbesartan 150 mg e losartan 100 mg hanno risultati sovrapponibili
	142	Irbesartan 150 mg		
	141	Losartan 100 mg		
	142	Placebo		
Randomizzato in doppio cieco [21]	57	Telmisartan 40 mg	6 sett	Telmisartan 40 mg e 80 mg hanno ridotto in misura significativamente maggiore la pressione misurata al baseline, rispetto a losartan ($p < 0,05$)* Telmisartan 80 mg ha mostrato riduzioni pressorie maggiori rispetto losartan in qualsiasi periodo di misurazione
	54	Telmisartan 80 mg		
	57	Losartan 50 mg		

Randomizzato, in doppio cieco, cross-over [22]	30 30 30	Losartan 50 mg Telmisartan 40 mg Valsartan 80 mg	6 sett (4 di trattamento e 2 di wash out)	La pressione diastolica media delle 24 ore è risultata significativamente inferiore con valsartan rispetto a losartan o telmisartan ($P < 0,001$)
Randomizzato, in aperto, cross-over [23]	40 40	Valsartan 80 mg Losartan 50 mg	6 sett (4 di trattamento e 2 di wash out)	Le pressioni medie diastolica e sistolica delle 24 ore, diurna e notturna sono risultate inferiori con valsartan ($p < 0,01$); il rapporto valle-picco è risultato significativamente maggiore per valsartan ($p < 0,05$)
Randomizzato, in doppio cieco, controllato [24]	551 273	Valsartan 80 mg per 4 sett + 160 mg per 4 sett Losartan 50 mg per 4 sett e 100 mg per 4 sett	8 sett	Non si sono evidenziate differenze significative fra i due trattamenti; valsartan ha mostrato un risultato leggermente migliore in termini di percentuale di responder al termine delle 8 settimane ($p < 0,021$)
Randomizzato, in doppio cieco, parallelo [25]	147 150 145 146	Olmesartan 20 mg Losartan 50 mg Valsartan 80 mg Irbesartan 150 mg	8 sett	La riduzione della pressione diastolica con olmesartan è risultata maggiore che con losartan ($p = 0,0002$), valsartan ($p < 0,0001$) e irbesartan ($p = 0,0412$). Non si è evidenziata una differenza significativa nella riduzione della pressione sistolica. La riduzione della pressione diastolica e sistolica media delle 24 ore con olmesartan è risultata significativamente maggiore rispetto a losartan e valsartan ($p = 0,05$)
Trial di confronto [26]	60 60	Eprosartan 600 mg Losartan 50 mg	Non riportato	La variazione media dei valori pressori è stata maggiore per eprosartan ma non ha raggiunto livelli statisticamente significativi
Randomizzato, in aperto [27]	114	Valsartan 160 mg Olmesartan 20 mg	8 sett	Valsartan ha dimostrato una riduzione della pressione delle 24 ore, diurna e notturna maggiore rispetto a olmesartan ($p < 0,01$). Anche il rapporto valle-picco è risultato maggiore con valsartan
Randomizzato, in parallelo, in doppio cieco, multicentrico [28]	164 166	Telmisartan 40 mg (con aumento a 80 mg se non a target) Losartan 50 mg (con aumento a 100 mg se non a target)	8 sett	Rispetto a losartan, telmisartan permette il raggiungimento del target pressorio in una percentuale più elevata di pazienti sia ricevuti la dose iniziale (46,3% vs 32,5%) sia dopo raddoppio della dose (79,3% vs 65,3%)
Randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico [29]	86 90	Telmisartan 40 mg (con aumento a 80 mg se non a target) Losartan 50 mg (con aumento a 100 mg se non a target)	8 sett	Telmisartan è risultato efficace come losartan nel ridurre la pressione diastolica misurata in posizione seduta e più efficace di losartan nel ridurre la pressione sistolica in posizione seduta e in ortostatismo
Studio naturalistico di confronto [30]	45 41	Eprosartan 600 mg Losartan 100 mg	6 mesi	La pressione sistolica è risultata significativamente minore nel gruppo trattato con eprosartan mentre nessuna differenza è stata osservata in termini di pressione diastolica. Entrambi i trattamenti hanno ridotto il livello plasmatico dell'antigene dell'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno, la trombomodulina, il fibrinogeno e hanno aumentato il livello sierico dell'antigene dell'inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno, anche se eprosartan in misura maggiore
Randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, con titolazione forzata [31, solo abstract]	Non riportato	Olmesartan 20 mg (dopo 4 sett 40 mg) Losartan 50 mg (dopo 4 sett 100 mg, dopo 8 sett 150 mg) Valsartan 80 mg (dopo 4 sett 160 mg, dopo 8 sett 320 mg)	12 sett	Dopo 8 settimane olmesartan ha ridotto la pressione diastolica in posizione seduta in misura maggiore rispetto a losartan e in modo sovrapponibile a valsartan, anche se nel gruppo olmesartan è risultata maggiore la percentuale di pazienti a target. Alla 12esima settimana tutti gli agenti avevano indotto riduzioni di pressione equivalenti
Randomizzato, in doppio cieco [32]	426	Irbesartan 150 mg Valsartan 80 mg	8 sett	Irbesartan ha dimostrato una maggiore riduzione della pressione diastolica e sistolica rispetto a valsartan
Randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico [33]	319 324	Olmesartan 20 mg Candesartan 8 mg	8 sett	La riduzione dei valori pressori basali per ciò che riguarda la pressione diastolica diurna è risultata maggiore per olmesartan ($p < 0,013$) dopo 1, 2 e 8 sett; differenze significative sono state riportate anche per quanto riguarda la pressione diastolica delle 24 ore e la pressione sistolica diurna e delle 24 ore
Randomizzato [34]	70	Valsartan 160 mg Telmisartan 80 mg	12 sett	La riduzione della pressione delle 24 ore è risultata significativamente maggiore per valsartan sia per quanto riguarda la pressione diastolica che sistolica

Tabella V

Principali studi di confronto diretto tra sartani

= pazienti che raggiungono il target di pressione diastolica inferiore a 90 mmHg o almeno una riduzione di 10 mmHg

* = pressione misurata in ambulatorio in modo continuo nelle 18-24 ore dopo l'assunzione del farmaco

tan dopo 1, 2 e 8 settimane di trattamento [33]. Probabilmente la causa di tali differenze è da attribuire ai diversi dosaggi con cui sono stati somministrati i farmaci nei diversi trial.

Irbesartan ha dimostrato una maggiore riduzione della pressione diastolica e sistolica rispetto a valsartan [32].

Alcuni studi [23,27] hanno indicato un rapporto valle-picco maggiore per valsartan rispetto a losartan o a olmesartan; questo parametro è stato proposto dalla Food and Drug Administration (FDA) per valutare l'omogeneità dell'effetto di un farmaco nelle 24 ore e si ottiene calcolando il rapporto tra la riduzione della pressione arteriosa alla ventiquattresima ora di assunzione del farmaco (valle) e la riduzione della pressione arteriosa al massimo effetto del farmaco (picco) che si verifica nelle prime ore di assunzione. Un alto rapporto valle-picco (il più vicino possibile ad 1) è indice di un effetto duraturo e omogeneo del farmaco.

Dopo la loro immissione in commercio con l'indicazione per il trattamento dell'ipertensione, l'efficacia antipertensiva dei sartani è stata indagata anche su endpoint più robusti rispetto alla semplice riduzione pressoria, e cioè in termini di cardioprotezione.

Quattro grandi trial sono stati condotti in questo senso, il VALUE [5,35], il LIFE [36], lo SCOPE [37] e l'ONTARGET [38], pubblicati rispettivamente nel 2004, nel 2002, nel 2003 e nel 2008 (Tabella VI).

Lo studio VALUE è stato disegnato per valutare l'ipotesi che, per riduzioni pressorie comparabili, valsartan sarebbe stato in grado di ridurre morbilità e mortalità cardiache in misura maggiore rispetto ad amlodipina [5,35]. Al termine dello studio il trattamento con amlodipina ha determinato una riduzione pressoria significativamente maggiore rispetto a valsartan che non si è però tradotta in una differenza in termini di morbilità e mortalità cardiache. Fra i pazienti trattati con valsartan è stata invece rilevata una riduzione del 23% dell'incidenza di nuovi casi di diabete, rispetto ad amlodipina.

Due analisi post-hoc eseguite sulle coppie di pazienti con eguali riduzioni pressorie (oltre 10.000 pazienti) e sui pazienti rimasti in monoterapia per tutta la durata dello studio (oltre 7.000) hanno evidenziato una riduzione significativa dell'incidenza di insufficienza cardiaca nel gruppo in trattamento con valsartan [8,35]. Inoltre, in disaccordo con i risultati dell'analisi principale che presentavano un eccesso di casi di infarto del miocardio nel gruppo trattato con il sartano, rispetto al gruppo ricevente amlodipina, non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa.

Nello studio LIFE è stato confrontato l'effetto su morbilità e mortalità cardiovascolare di losartan vs atenololo [36].

Analogamente allo studio VALUE, anche nel LIFE il sartano ha indotto una minore in-

cidenza di nuovi casi di diabete (25% circa). Questa riduzione è stata però in parte correlata agli effetti metabolici dei beta-bloccanti come l'atenololo, che possono incrementare la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicata (HbA1c) quando vengono utilizzati in associazione ai diuretici in pazienti affetti da diabete. All'interno della classe dei beta-bloccanti, esistono molecole in grado di migliorare il dismetabolismo glucidico, quali per esempio il carvedilolo; per tale ragione l'estrapolazione dei risultati del LIFE a tutta la classe dei beta-bloccanti deve essere valutata con cautela.

Lo studio SCOPE ha invece confrontato l'effetto sul rischio cardiovascolare di candesartan e di placebo (con aggiunta di terapia antipertensiva al bisogno) in pazienti anziani ipertesi [37]. Candesartan si è dimostrato più efficace di placebo solo nella riduzione dell'incidenza di ictus, mentre la mortalità cardiovascolare e l'infarto miocardico sono risultati simili nei due gruppi.

Infine lo studio ONTARGET, di recente pubblicazione, ha confrontato l'efficacia cardioprotettiva di telmisartan e ramipril somministrati singolarmente o in associazione. Il trial ha dimostrato risultati equivalenti per i due farmaci in pazienti con vasculopatia e diabete ad alto rischio senza scompenso cardiaco; tuttavia la combinazione dei due farmaci sembra essere associata ad un aumento di incidenza degli eventi avversi a cui non è associato alcun beneficio aggiuntivo [38].

Il confronto fra telmisartan e placebo in pazienti intolleranti agli ACE-inibitori sarà oggetto dello studio TRASCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study Disease), per il quale sono stati reclutati 5.926 pazienti e i cui risultati sono attesi per l'anno 2008 [39].

Espansione del campo d'impiego dei sartani: trattamento dello scompenso cardiaco

Oltre all'effetto cardioprotettivo in pazienti ipertesi, l'attenzione della ricerca è stata focalizzata, negli anni immediatamente successivi all'immissione in commercio dei primi sartani, sul trattamento dello scompenso cardiaco con ARB. I grandi trial condotti in questo ambito sono stati concepiti al fine di valutare se l'aggiunta di un sartano al trattamento standard avrebbe potuto indurre ulteriori benefici, in termini di mortalità e morbilità cardiovascolare, soprattutto in alternativa e in aggiunta agli ACE-inibitori, considerati la classe terapeutica di prima scelta per lo scompenso cardiaco.

A tal fine sono stati implementati gli studi ELITE I e II, Val-HeFT e CHARM svolti rispettivamente su losartan, valsartan e candesartan. Le caratteristiche e i principali risultati di questi trial sono riassunti in Tabella VI.

Il programma ELITE ha confrontato direttamente un ARB, losartan, con un ACE-inibitore, captopril. I pazienti arruolati nel primo studio all'interno di questo programma, l'ELITE I [40], erano pazienti con età maggiore di 65 anni e affetti da insufficienza cardiaca. I farmaci non si sono differenziati in termini di frequenza di comparsa di insufficienza renale, che costituiva l'endpoint primario del trial; tuttavia losartan ha mostrato un tasso di mortalità per qualsiasi causa significativamente inferiore a captopril (4,8 vs 8,7% rispettivamente; $p = 0,035$). Questo notevole risultato non è però stato confermato dallo studio successivo, l'ELITE II [41], in cui per la stessa tipologia di paziente, che differiva solo per limite d'età inferiore (>60 anni), non sono emerse differenze significative tra i due gruppi in termini di mortalità totale. Anche il tasso di morte improvvisa, di arresto cardiaco e di ospedalizzazione sono risultati simili nei due gruppi.

Lo studio Val-HeFT [42] ha invece indagato l'efficacia di valsartan rispetto a placebo, somministrati in aggiunta alla terapia considerata ottimale dal medico curante dei partecipanti, inclusi ACE-inibitori e beta-bloccanti. Pur non influenzando la mortalità totale, il farmaco ha dimostrato di ridurre il rischio di endpoint combinato (mortalità e morbilità cardiovascolare). La differenza è stata attribuita soprattutto a una riduzione statisticamente significativa delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco indotta dal sartano.

Considerato lo scopo ultimo di questi trial risulta di particolare interesse l'analisi per sottogruppi svolta in funzione del trattamento standard assunto dai pazienti. Fra i soggetti riceventi sia gli ACE-inibitori sia i beta-bloccanti, valsartan è risultato associato a un trend positivo nell'aumento della mortalità e dell'endpoint combinato; al contrario fra i 366 pazienti non riceventi ACE-inibitori, indipendentemente dal trattamento con beta-bloccante, valsartan ha diminuito significativamente la frequenza di entrambi gli endpoint (17,3 vs 27,1% $p = 0,017$ per la mortalità; 24,9 vs 42,5% $p < 0,001$ per l'endpoint combinato).

Anche lo studio CHARM ha contribuito a chiarire il ruolo dei sartani nel trattamento dello scompenso cardiaco, in alternativa o in aggiunta agli ACE-inibitori. Il programma [43] ha infatti confrontato candesartan e placebo in pazienti già in trattamento stabile con ACE-inibitori (ramo CHARM-Added [44]) e in pazienti intolleranti ad ACE-inibitori (ramo CHARM-Alternative [45]). Un altro ramo del programma (CHARM-Preserved [46]) è invece stato condotto su pazienti con frazione di eiezione superiore al 40% (a differenza degli altri due rami in cui la frazione di eiezione era pari o inferiore al 40%) indipendentemente dal trattamento standard ricevuto.

L'aggiunta di candesartan al trattamento standard ha determinato una riduzione significativa, rispetto a placebo, della mortalità cardiaca e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sia nei pazienti CHARM-Added sia nei pazienti CHARM-Alternative. Il ramo CHARM-Preserved non ha evidenziato una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per scompenso con candesartan, mentre nessuna differenza è stata rilevata in termini di mortalità cardiovascolare.

In seguito ai risultati positivi emersi dal Val-HeFT e dal CHARM, valsartan e candesartan hanno ottenuto l'indicazione nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica, quando non possono essere utilizzati ACE-inibitori o come terapia aggiuntiva a questi ultimi; per valsartan l'utilizzo in aggiunta ad ACE-inibitore è tuttavia raccomandato solo in caso di non utilizzo di beta-bloccanti.

Anche losartan ha ottenuto l'indicazione per lo scompenso cardiaco, nonostante i dati ottenuti nello studio ELITE II non siano risultati favorevoli; il suo utilizzo è raccomandato solo in caso di pazienti intolleranti o controindicati agli ACE-inibitori, mentre non è previsto l'uso in associazione.

I dati positivi emersi da questi vasti studi hanno indotto l'inclusione dei sartani fra i trattamenti raccomandati dalle più recenti linee guida per la cura dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico [10,47,48].

Ulteriori campi di applicazione della terapia con ARB

Nel 2005 l'FDA ha ampliato le indicazioni per valsartan approvandone l'impiego finalizzato alla riduzione della morte per cause cardiovascolari nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra dopo infarto miocardico.

La decisione dell'FDA di concedere la nuova indicazione, seguita recentemente dall'AIFA, è stata presa sulla base dei risultati dello studio VALIANT [49] che ha confrontato valsartan con captopril e con la combinazione dei due farmaci in soggetti con infarto miocardico acuto (avuto nel periodo antecedente 12 ore-10 giorni) complicato da segni clinici e/o radiologici di disfunzione ventricolare (Tabella VI).

In questo trial la mortalità per qualsiasi causa è risultata simile tra i tre gruppi di trattamento; lo stesso risultato è emerso per la mortalità per cause cardiovascolari e per l'endpoint composito (morte cardiovascolare, recidiva di infarto miocardico acuto e/o ospedalizzazione per scompenso cardiaco).

Gli autori dello studio hanno condotto una serie di analisi per testare la non inferiorità del sartano rispetto all'ACE-inibitore: valsartan è risultato non inferiore a captopril in monoterapia sia nell'analisi per protocol sia in quella intent-to-treat.

Un altro grande trial con criteri di inclusione simili al VALIANT è lo studio OPTIMAAL [50] in cui i pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere losartan o captopril. Dallo studio non sono emerse differenze statisticamente significative fra i due gruppi in termini di mortalità per qualsiasi causa, incidenza di reinfarto, rivascolarizzazione e ospedalizzazione.

Nel complesso lo studio OPTIMAAL non ha fornito risultati così robusti da dimostrare la non inferiorità di losartan nei confronti di captopril; la causa di questo insuccesso viene generalmente attribuita al dosaggio troppo basso di losartan.

Attualmente, quindi, valsartan è l'unico fra i sartani ad avere in scheda tecnica l'indicazione per il trattamento dei pazienti nel post-infarto.

In pazienti affetti da diabete l'angiotensina II sembra giocare un ruolo centrale nella progressione del danno renale, non solo per il suo effetto emodinamico, ma anche attraverso meccanismi non-emodinamici, inclusa la stimolazione di fattori di crescita e citochine [51]. L'angiotensina contribuisce allo sviluppo di ipertensione glomerulare e di alterazioni delle proprietà filtranti della membrana basale del glomerulo che possono indurre proteinuria. Gli antagonisti dell'angiotensina sembrerebbero quindi indurre, oltre ai ben noti effetti sulla pressione arteriosa, anche renoprotezione, in parte dovuta a modificazioni emodinamiche e in parte mediata dal blocco di tali meccanismi.

Nello studio IRMA-II è stato rilevato un hazard ratio per la nefropatia diabetica di 0,61 e di 0,301 in seguito ad assunzione, rispettiva-

mente, di 150 mg/die e 300 mg/die di irbesartan rispetto a placebo [52]. In seguito a questi risultati, irbesartan ha ottenuto l'indicazione per il trattamento della malattia renale nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2. In generale, in caso di alto rischio di nefropatia, il trattamento con ARB rappresenta la prima scelta in associazione col diuretico [1].

Tollerabilità

Uno dei punti di forza dell'intera classe degli ARB è rappresentato dal buon profilo di tollerabilità; a differenza degli ACE-inibitori, infatti, essi non inibiscono il catabolismo della bradichinina e di altre chinine e pertanto non causano alcuni effetti, come la tosse secca persistente, che spesso complicano la terapia con ACE-inibitori.

Nelle sperimentazioni cliniche controllate in pazienti ipertesi l'incidenza complessiva di eventi avversi fra i pazienti trattati con sartani era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo.

Gli effetti indesiderati di norma sono lievi: può comparire ipotensione sintomatica (con un'incidenza compresa fra 1/1000 e 1/100 per valsartan, fra 1/10 e 1/100 per candesartan, fra 1/10.000 a 1/1000 per olmesartan e inferiore a 1/10.000 per eprosartan) e ipercaliemia (con un'incidenza compresa fra 1/1000 e 1/100 per valsartan ed eprosartan, fra 1/10 e 1/100 per candesartan, fra 1/10.000 a 1/1000 per olmesartan e pari a circa l'1,5% per losartan [4-7,11-15]). Raramente sono stati riscontrati casi di angioedema.

Studio e N. pz	Criteri di inclusione	Farmaci testati	Dose media	Follow-up	Risultati principali
VALUE [5,35] 15.245 pz	Pz con almeno 50 anni con ipertensione trattata o non trattata e profilo di rischio cardiovascolare elevato	Valsartan vs amlodipina, titolati in base al raggiungimento del target pressorio di 140/90 mmHg	149,3 mg/die per valsartan e 8,2 mg/die per amlodipina (mediana)	4,2 anni (media)	Maggiore riduzione pressoria per amlodipina vs valsartan. No differenze statisticamente significative in termini di morbilità e mortalità cardiache. Incidenza di diabete inferiore del 23% nel gruppo valsartan
LIFE [36] 9.193 pz	Pz con ipertensione arteriosa essenziale e con ipertrofia ventricolare sinistra	Losartan vs atenololo	64 mg/die per losartan	4,8 anni (media)	La riduzione del rischio combinato di infarto, ictus e decesso per cause cardiovascolari risulta superiore del 13% con losartan vs atenololo. Maggiore riduzione del rischio di ictus del 25% vs atenololo
SCOPE [37] 4.964 pz	Pz anziani (70-89 anni) con pressione sistolica compresa fra 160-179 mmHg e/o pressione diastolica compresa fra 90-99 mmHg e punteggio MMSE maggiore o uguale a 24	Candesartan vs placebo (con altra terapia antipertensiva al bisogno)	11,6 mg/die	44,6 mesi (media)	Riduzione del rischio di primo evento cardiovascolare del 10,9% con candesartan vs placebo (differenza non significativa). Candesartan ha ridotto del 27,8% la comparsa di ictus non fatale e del 23,6% la comparsa di ictus in generale. Incidenza di infarto del miocardio, mortalità cardiovascolare e punteggio MMSE simile fra i due gruppi

ONTARGET [38] 25.620 pz	Pz con vasculopatia e diabete ad alto rischio, senza scompenso cardiaco	Telmisartan vs ramipril vs associazione dei 2 farmaci	10 mg per ramipril e 80 mg per telmisartan in monoterapia (dose target)	56 mesi (mediana)	L'outcome primario composito (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio, ictus o ricovero per scompenso cardiaco) si è verificato nel 16,5% dei casi nel gruppo trattato con ramipril, nel 16,7% dei casi nel gruppo trattato con telmisartan e nel 16,3% dei casi nel gruppo trattato con i 2 farmaci (differenze non significative)
ELITE I [40] 722 pz	Pazienti con età > 65 anni non pretrattati con ACE-inibitori con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV e frazione di eiezione pari o inferiore al 40%	Losartan vs captopril	43 mg/die per losartan e 123 mg/die per captopril	48 settimane (durata studio)	L'incidenza di disfunzione renale persistente è risultata simile nei due gruppi; i decessi per qualsiasi causa o le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sono state pari a 9,4% nel gruppo trattato con losartan e 13,2% nel gruppo trattato con captopril (p=0,075)
ELITE II [41] 3.152 pz	Pazienti con età > 60 anni non pretrattati con ACE-inibitori o con ARB, con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV e frazione di eiezione pari o inferiore al 40%	Losartan vs captopril	44 mg per losartan	1,5 anni (mediana)	I decessi per qualsiasi causa sono risultati pari al 17,7% nel gruppo losartan e al 15,9% nel gruppo captopril (p=0,16); il tasso di morte improvvisa, di arresto cardiaco o di ospedalizzazione sono risultati simili nei due gruppi
Val-HeFT [42] 5.010 pz	Scompenso cardiaco classi NYHA II-IV con disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione inferiore al 40%	Valsartan vs placebo (in aggiunta alla terapia standard)	254 mg/die	23 mesi (media)	Mortalità totale simile nei due gruppi; valsartan riduce del 13,2% (p=0,009) l'endpoint combinato di mortalità e di morbilità (arresto cardiaco con rianimazione, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o somministrazione di farmaci inotropici o vasodilatatori iv per almeno 4 h)
CHARM-Added [44] 2.548 pz	Pz con scompenso cardiaco classi NYHA II-IV con disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione pari o inferiore al 40% e trattati con ACE-inibitori	Candesartan vs placebo (in aggiunta ad ACE-inibitore a dosaggio stabile da almeno 30 giorni)	Fra i pz in trattamento a 6 mesi: 24 mg	41 mesi (mediana)	L'outcome primario (decessi per cause cardiovascolari o ricovero ospedaliero per CHF) si è verificato nel 38% dei pz trattati con candesartan e nel 42% dei pz placebo (p=0,011); il numero di decessi per qualsiasi causa non è risultato significativamente diverso nei due gruppi
CHARM-Alternative [45] 2.028 pz	Pz con scompenso cardiaco classi NYHA II-IV con disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione pari o inferiore al 40% e intolleranti agli ACE-inibitori	Candesartan vs placebo	Fra i pz in trattamento a 6 mesi: 23 mg	33,7 mesi (mediana)	L'outcome primario si è verificato nel 33% dei pz trattati con candesartan e nel 40% dei pz placebo (p=0,0004); il numero di decessi per qualsiasi causa non è risultato significativamente diverso nei due gruppi
CHARM - Preserved [46] 3.023 pz	Pz con scompenso cardiaco classi NYHA II-IV con disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione superiore al 40%	Candesartan vs placebo	Fra i pz in trattamento a 6 mesi: 25 mg	36,6 mesi (mediana)	L'outcome primario si è verificato nel 22% dei pz trattati con candesartan e nel 24% dei pz placebo (p=0,118); il numero di decessi per qualsiasi causa è risultato simile nei due gruppi
VALIANT [49] 14.703 pz	Pz con recente infarto miocardico acuto (12 ore-10 giorni) con segni clinici e/o radiologici di disfunzione ventricolare	Valsartan vs captopril vs associazione dei 2 farmaci	Fra i pz in trattamento a 1 anno: 247 mg per valsartan e 117 mg per captopril in monoterapia	25 mesi (media)	La mortalità per qualsiasi causa, la mortalità cardiovascolare e l'endpoint composito (morte cardiovascolare, recidiva di infarto miocardico acuto e/o ospedalizzazione per scompenso cardiaco) sono risultati simili nei tre gruppi. Le ospedalizzazioni per infarto o per scompenso sono risultate pari a 18,7% con valsartan, 17,1% con l'associazione e 19,3% con captopril (differenze non significative)
OPTIMAAL [50] 5.477 pz	Pz con recente infarto miocardico acuto e con disfunzione ventricolare	Losartan vs captopril	50 mg/die per losartan	2,7 anni (medio)	Tasso di mortalità per ogni causa 18% con losartan e 16,4% con captopril (differenza non significativa)

Tabella VI

Caratteristiche e risultati dei grandi trial svolti su ARB

MMSE = Mini Mental State Examination

Effetto	Frequenza di comparsa (%)						
	Losartan (n= 1.075)	Valsartan (n= 1.075)	Irbesartan (n= 1.075)	Candesartan (n= 1.075)	Telmisartan (n= 1.075)	Eprosartan (n= 1.075)	Olmesartan (n= 1.075)
Sistema nervoso centrale							
Vertigini	3,5	-	-	4	-	-	3
Affaticamento	-	2	4	-	-	2	-
Sistema gastrointestinale							
Diarrea	2,4	-	3	-	3	-	-
Dispepsia	1,3	-	2	-	-	-	-
Dolore addominale	-	2	-	-	-	2	-
Apparato muscoloscheletrico							
Artralgia	-	-	-	-	-	2	-
Dolore	-	-	-	3	1-3	-	-
Sistema respiratorio							
Infezioni alte vie aeree	7,9	-	9	6	7	8	-
Tosse	3,4	-	2,8	-	-	4	-
Sinusite	-	-	-	-	3	-	-
Infezioni virali	-	3	-	-	-	2	-

Tabella VII

Reazioni avverse degli inibitori del recettore dell'angiotensina II [5,6]

Per quanto riguarda l'abbandono della terapia, nello studio Val-HeFT, il 9,9% dei pazienti riceventi il sartano ha interrotto il trattamento a causa della comparsa di eventi avversi rispetto al 7,2% nel gruppo placebo [42]; nel CHARM l'interruzione definitiva del trattamento a causa dell'insorgenza di eventi avversi è risultato del 21,0% nel gruppo trattato con candesartan e del 16,7% nel gruppo placebo [43].

Nel confronto con ACE-inibitore invece il trattamento con ARB ha indotto con minor frequenza l'abbandono della terapia (12% vs 21% nello studio ELITE I [40] e 15,3% vs 16,8% nello studio VALIANT [49]).

Dal confronto fra valsartan e captopril [49] è emerso che la necessità di ridurre la dose o l'abbandono della terapia per cause renali sono più frequenti in seguito a terapia con valsartan, mentre effetti come tosse, disturbi del gusto e rash sono più comuni fra i pazienti riceventi captopril. In entrambi i gruppi sono stati riscontrati rari casi di angioedema.

Nello studio LIFE losartan è risultato meglio tollerato di atenololo [36].

La frequenza di comparsa degli eventi avversi non sembra essere correlata alla dose o alla durata del trattamento, né sono state individuate associazioni con il sesso, l'età o la razza.

Gli eventi avversi più comunemente riportati nelle sperimentazioni cliniche in pazienti ipertesi, indipendentemente dalla loro associazione causale con la terapia, sono presentati in Tabella VII.

IMPLICAZIONI ECONOMICHE

Trattando in generale gli aspetti economici di una terapia, in particolare di quella antipertensiva, è necessario considerare sia la componente di costo direttamente legata ai farmaci impiegati sia il costo delle risorse consumate nella cura e nella gestione delle patologie conseguenti alla sindrome ipertensiva.

Infatti, se l'attenzione si concentra tout court sul costo della terapia (che è peraltro di poche centinaia di euro all'anno) si corre il rischio di discutere di differenze relative a poche decine di euro, perdendo di vista le conseguenze economicamente ben più costose e impattanti (anche dal punto di vista sociale) relative alle complicanze dell'ipertensione arteriosa.

La morbilità cardiaca, il post-infarto, lo scompenso cardiaco sono alcune delle condizioni morbose associabili a una mancata prevenzione e a un insufficiente controllo pressorio che, unitamente per esempio alle conseguenze renali, possono dare esito a costi economici particolarmente onerosi.

Tra i costi di un evento coronarico acuto, considerando per esempio l'ammontare dei DRG erogati dalle Regioni a finanziamento delle attività di ricovero delle strutture ospedaliere, vanno annoverati quelli associabili all'angioplastica primaria (€ 9.500 - DRG 516) o al posizionamento di uno stent (€ 7.800 - DRG 517) fino a un by-pass di urgenza (€ 17.150 - DRG 106) [53].

Per la gestione in acuto di ogni evento si spendono nel complesso fino a € 8.014 [54] e poco meno di € 5.000 all'anno per i costi di follow-up [55].

Non particolarmente diversi sono i costi ascrivibili alla gestione dello scompenso cardiaco, al quale è possibile associare conseguenze economiche che superano i € 25.000 (DRG 514) per l'impianto di un defibrillatore e che comunque si attestano intorno ai € 3.000 (DRG 127) per ogni ricovero, nonché a quasi € 6.000 all'anno per la gestione ordinaria di un soggetto affetto da tale condizione patologica [55].

Una spesa analoga si stima anche nel caso di ictus, con € 3.900 per un ricovero (DRG 14), € 5.500 per la gestione complessiva di un evento in acuto e € 3.500 in media per ogni anno successivo [55].

L'insufficienza renale può rendere necessario il ricorso alla dialisi, con ricoveri che comportano una spesa superiore ai € 2.000 (DRG 317) e una spesa media annuale per trattamenti dialitici di € 2.600 a paziente [56] fino ad arrivare, negli stadi più avanzati, alla necessità di un trapianto di rene che comporta un impatto economico superiore ai € 40.000 per caso (DRG 302) [53].

A fronte di tutto ciò, la spesa media per un anno di terapia antipertensiva con un sartano si aggira intorno ai € 330.

Le caratteristiche cliniche, di tollerabilità e di efficacia nelle diverse indicazioni e la capacità di una classe terapeutica, o di una singola molecola, di prevenire specifiche conseguenze patologiche dovrebbero essere i primi criteri per la valutazione e la scelta di una terapia. Quando gli effetti di diverse molecole risultano sovrapponibili, la componente economica può e deve rivestire un ruolo fondamentale nelle scelte di decisori e prescrittori.

Costi di terapia con sartani

In termini economici è possibile, in prima battuta, effettuare un confronto del costo dei vari sartani in commercio calcolando in modo molto semplice il costo di terapia giornaliero (DTC - Daily Treatment Cost), a partire dal prezzo al pubblico di ogni confezione e dividendolo per le unità posologiche in essa contenute (ipotizzando il consumo di una compressa al giorno).

Per ciascuno dei sartani in commercio, in relazione al contenuto posologico di ogni confezione, si ottengono DTC che vanno da € 0,48 (telmisartan 20 mg) a € 1,19 (candesartan 32 mg) (Figura 2) [57].

Sulla base di questo semplice confronto, affermare quale sia il sartano più conveniente sotto il profilo meramente economico è alquanto difficile dal momento che il costo per unità dei diversi principi attivi si distribuisce in modo variegato. Per dare una misura più reale del costo giornaliero è opportuno calcolare il costo medio ponderato per le quote di mercato (QdM) detenute da ogni confezione [58]. La Tabella VIII riporta per ogni sartano i diversi dosaggi disponibili, i relativi DTC e le QdM relative a volumi.

Queste informazioni sono necessarie e indispensabili per poter effettuare una ponderazione dei costi associati alle diverse posologie e opzioni terapeutiche, permettendo così di determinare il costo d'uso di ogni singola molecola nel suo complesso.

Secondo questo approccio il "costo d'uso" di un sartano (costo medio ponderato) deriva dai singoli DTC e da quanto questi pesino relativamente alla ripartizione del mercato complessivo di quel determinato farmaco.

Effettuando questo calcolo per tutti i sartani è possibile metterli a confronto sulla base del loro costo d'uso, ovvero sulla base di come si

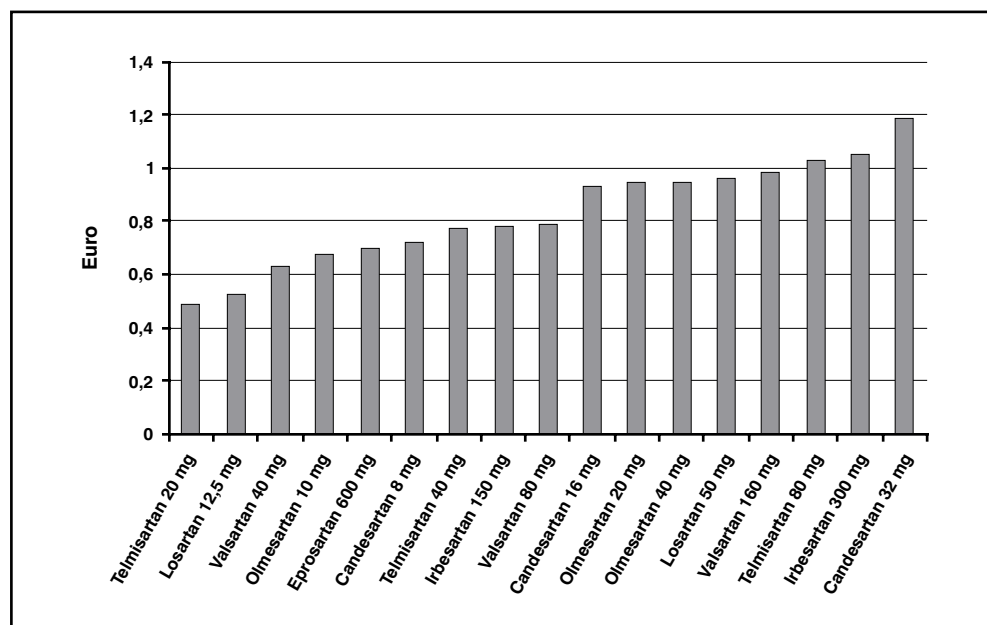


Figura 2
Costi per unità posologica dei sartani in commercio

Farmaco	Dosi basse			Dosi medie			Dosi alte		
	Dose (mg)	Prezzo per unità (€)	QdM (%)	Dose (mg)	Prezzo per unità (€)	QdM (%)	Dose (mg)	Prezzo per unità (€)	QdM (%)
Valsartan	80 mg	0,79	44,9	160 mg	0,99	55,1			
Candesartan	8 mg	0,72	20,1	16 mg	0,94	76,3	32 mg	1,19	3,6
Telmisartan	20 mg	0,48	1,4	40 mg	0,78	17,5	80 mg	1,05	81,1
Losartan	12,5 mg	0,52	5,0	50 mg	0,96	95,0			
Irbesartan	150 mg	0,78	49,4	300 mg	1,05	50,6			
Olmesartan	10 mg	0,68	19,1	20 mg	0,95	78,0	40 mg	0,95	2,9
Eprosartan	600 mg	0,70	100,0						

Tabella VIII

Dosaggi, costi giornalieri e quote di mercato (QdM) dei sartani disponibili attualmente in Italia [57,58]

sviluppa nella realtà il mercato di ogni singola molecola, espressione indiretta dell'ampiezza dell'offerta terapeutica, dell'efficacia, della tollerabilità e, ovviamente, del prezzo. In questo modo è però possibile valutare anche quale sia la spesa differenziale che deriva dall'uso di altri sartani rispetto a valsartan.

L'analisi più esaustiva è però quella che accorpa i volumi complessivi di una molecola, indipendentemente dal fatto che si tratti di monocomponente o combinato, poiché questo dato descrive compiutamente le modalità di utilizzo e l'offerta terapeutica nel suo complesso.

Per l'intera classe terapeutica dei sartani il mix di prescrizione dei vari dosaggi delle singole molecole, moltiplicato per i rispettivi DTC, porta a un costo medio ponderato nazionale pari a € 0,918/die (Tabella IX).

Eprosartan è la molecola con costo medio ponderato inferiore (€ 0,695) seguita da valsartan. Seguendo questo approccio valsartan (€ 0,896) presenta un costo inferiore a quello medio nazionale (-2 centesimi di euro). Rispetto a telmisartan e losartan, questo differenziale ammonta rispettivamente a circa 10 e 4 centesimi di euro.

Farmaco	Costo giornaliero ponderato (€)	QdM per molecola (%)
Telmisartan	0,994	11,9
Losartan	0,942	18,0
Irbesartan	0,917	19,9
Candesartan	0,901	13,5
Olmesartan	0,897	14,5
Valsartan	0,896	20,4
Eprosartan	0,695	1,9
Costo medio terapia con sartani	0,918	

Tabella IX

Costo d'uso dei sartani

QdM = quota di mercato

Da ciò deriva che l'eventuale impiego di valsartan in tutti i pazienti attualmente in terapia con un sartano qualsiasi (ipotizzando costante il costo d'uso di € 0,896/die), porterebbe a un risparmio nazionale del 2%.

Costi di terapia ponderati per l'efficacia

Le analisi condotte finora, relative alla valutazione di un puro costo di terapia, non tengono però in alcun conto l'efficacia delle diverse molecole. Per tutti i sartani disponibili l'uso corretto prevede che la terapia sia altamente individualizzata per ogni paziente e la dose sia titolata in modo da avvicinarsi il più possibile al target; questo approccio terapeutico può rendere complessa la differenziazione degli ARB in termini di efficacia, soprattutto in ambito di effetto antipertensivo. Seppure in maniera indicativa, il confronto dei costi delle diverse molecole in relazione alla loro efficacia può essere svolto individuando dei range simili di efficacia (riduzione della pressione diastolica e sistolica) impostando cioè un'analisi di minimizzazione dei costi.

Una possibilità in questo senso ci è fornita dai risultati emersi dalla metanalisi, precedentemente illustrata, condotta da Baguet e colleghi [17]. Fra i dati riportati da Baguet sono state individuate le dosi dei diversi bloccanti dei recettori per l'angiotensina in grado di dare riduzioni pressorie medie sovrapponibili e, sulla base di tali dosaggi, sono stati calcolati i costi giornalieri (Tabella X). Come si evince dalla Tabella X, valsartan rappresenta uno dei farmaci meno costosi fra quelli che presentano range simili di effetto. Fra i farmaci che danno riduzioni pressorie maggiori, olmesartan rappresenta la molecola meno costosa.

L'assenza di dati riferiti a eprosartan e la mancata valorizzazione degli schemi posologici che prevedevano la dose-titration costituiscono però evidenti limiti all'interpretazione di tali risultati. Inoltre, gli outcome clinici riportati dalla metanalisi erano riferiti a un periodo di 8-12 settimane; la decisione di confrontare il costo giornaliero o mensile delle diverse molecole si

basa quindi sull'assunzione che l'effetto clinico rimanga costante nel tempo.

Un altro modo per confrontare i costi dei sartani senza prescindere dalla loro efficacia si basa sulla misurazione dell'effetto antipertensivo come percentuale di successo, ovvero come percentuale di pazienti responder. In tal caso potranno essere confrontati i costi dei diversi farmaci per ogni paziente portato a target.

La percentuale di responder ci è fornita dalla metanalisi, illustrata in precedenza, condotta da Conlin e colleghi sui sartani in commercio all'epoca della pubblicazione [16]. Per ragioni pratiche (mancanza di dati che indichino il preciso momento in cui viene dato inizio alla dose-titration) e considerato il modesto incremento d'efficacia indotto dalla titolazione della dose, anche in questo caso i dati di risposta considerati sono quelli relativi alla percentuale di responder indotta dalla starting-dose. Da tale valore è possibile calcolare il Number Needed to Treat (NNT) per avere un paziente responder e, conseguentemente, il costo di terapia per raggiungere tale obiettivo. La Tabella XI riporta i dati risultanti da questo tipo di approccio.

Il successo clinico è misurato come percentuale di pazienti responder (pressione diastolica inferiore a 90 mmHg o ridotta di almeno 10 mmHg) variabile all'interno di un range i cui estremi corrispondono al minimo e al massimo successo riportato per un certo farmaco, somministrato a una certa dose, dagli studi coinvolti nella metanalisi.

Valsartan presenta il costo più basso per paziente portato a target; questo è dovuto essenzialmente all'alto tasso di successo terapeutico riportato da alcuni studi (74% come massimo successo). Nel caso meno conveniente, cioè in cui solo il 42% dei pazienti riesce a raggiungere l'obiettivo pressorio richiesto, il suo costo risulta inferiore a quello massimo di losartan e superiore a quello massimo di irbesartan e di candesartan.

Valutazioni economiche pubblicate

Alcuni studi di costo/efficacia e di costo/utilità sono stati condotti sulla base dei grandi trial che hanno valutato l'effetto dei sartani nel

Range di riduzione della pressione	Farmaco	Costo giornaliero (€)	Costo mese di terapia (€)
P diastolica -11/-14 mmHg;	Valsartan 80 mg	0,786	23,57
P sistolica -8/-10 mmHg	Candesartan 8 mg	0,723	21,68
	Candesartan 16 mg	0,935	28,05
	Irbesartan 150 mg	0,779	23,37
	Losartan 100 mg	1,929	57,88
	Telmisartan 80 mg	1,026	30,77
P diastolica -14/-17,6 mmHg;	Irbesartan 300 mg	1,053	31,58
P sistolica -10/-13,1 mmHg	Losartan 50 mg	0,965	28,94
	Olmesartan 20 mg	0,949	28,46
	Olmesartan 40 mg	0,949	28,46

Tabella X

Costi giornalieri dei sartani in grado di dare riduzioni pressorie simili; per ragioni pratiche sono riportati solo gli effetti pressori delle dosi fisse (per ognuno degli studi con titolazione della dose sarebbe necessario avere informazioni più dettagliate, per esempio, sul momento e il modo in cui tale titolazione è avvenuta)

trattamento di pazienti con scompenso cardiaco e nella prevenzione cardiovascolare. Analisi farmacoeconomiche di questo tipo hanno diversi punti di forza, come il fatto di valorizzare un consumo di risorse indagato prospetticamente durante il trial direttamente con il paziente o di confrontare i costi di due strategie in base a un'esperienza head-to-head e non sulla base di confronti indiretti. Inoltre, la possibilità di esprimere la costo/efficacia di un farmaco in funzione di outcome clinici robusti, come l'anno di vita guadagnato, può rendere l'analisi un buon strumento per il decisore di spesa ai fini di una razionale allocazione delle risorse.

Sono riassunti in Tabella XII le principali caratteristiche di tali studi e i risultati emersi.

Per quanto concerne specificamente gli studi su valsartan, lo studio VALIANT [49] aveva dimostrato l'equivalenza di captopril e di valsartan dal punto di vista dell'efficacia clinica; anche per quanto riguarda la qualità di vita non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in seguito all'assunzione dei due diversi trattamenti. In casi simili, a parità cioè di benefici, il costo diventa un fattore discriminante. La valutazione economica dello

Farmaco	Dosaggio	Responder (% min e max)	NNT	Range di costo*/paziente portato a target (€)
Valsartan	80 mg	42 - 74	1,35 - 2,38	74,32 - 130,95
Losartan	50 mg	44 - 56	1,79 - 2,27	120,58 - 153,47
Irbesartan	150 mg	50 - 60	1,67 - 2,00	90,88 - 109,05
Candesartan	8 mg	47	2,13	107,61

Tabella XI

Costo per paziente portato a target (pressione diastolica inferiore a 90 mmHg o ridotta di almeno 10 mmHg)

* = I trial coinvolti nella metanalisi avevano durata di 8-12 settimane; il costo è stato calcolato ipotizzando un periodo medio di trattamento di 10 settimane

Studio	Obiettivo	Soggetti	Caratteristiche	Costi considerati	Misure di efficacia	Risultati principali
[59]	Costo/efficacia di losartan vs atenololo nella prevenzione dell'ictus	Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra	- Valutazione economica dello studio LIFE (9.193 pazienti) - Costi: UK - Prospettiva: Servizio Sanitario Nazionale - Orizzonte temporale: durata della vita	Costo dei farmaci sulla base del LIFE e costo di gestione dell'ictus sulla base dello studio STEM [60]	Anni di vita risparmiati (YOLs), anni di vita risparmiati ponderati per la qualità di vita (QALYs)	Costo incrementale per YOL guadagnato: £ 1.643 (€ 2.192); costo incrementale per QALY guadagnato: £ 2.130 (€ 2.842)
[61]	Confronto dei costi e della qualità di vita relativi al trattamento con valsartan vs captopril e vs l'associazione dei due nel post-infarto	Pazienti con insufficienza cardiaca e infarto del miocardio nei precedenti 10 giorni	- Valutazione economica dello studio VALIANT - Costi: 21 dei 24 paesi coinvolti nel VALIANT - Prospettiva: terzo pagante - Orizzonte: durata della vita	Costo dei farmaci, delle ospedalizzazioni, delle visite, delle procedure e della riabilitazione sulla base del consumo di risorse indagato nel VALIANT	Qualità della vita misurata in base all'EQ-5D durante il trial VALIANT	Costi per paziente per durata media del trial (2 anni): \$ 14.103 con valsartan, \$13.038 con captopril, \$ 13.591 con entrambi. La differenza è dovuta principalmente al diverso costo dei farmaci. I tre gruppi non hanno mostrato differenze in termini di qualità di vita
[62]	Impatto economico dell'utilizzo di irbesartan vs amlodipina vs terapia standard prevenzione della nefropatia	Pazienti con ipertensione e diabete di tipo 2 e microalbuminuria	- Modello di Markov basato su studio IDNT [63] e adattato a 7 diversi paesi: risultati complessivi - Costi: specifici di ogni paese trasformati in euro 2003 - Prospettiva: terzo pagante - Orizzonte temporale: 25 anni	Costi farmaceutici, costi dell'insufficienza renale in fase terminale (trapianto/dialisi)	On-set di ESRD; anni di vita risparmiati (YOLs)	Tempo medio di comparsa di ESRD: 8,23 anni per irbesartan, 6,82 per amlodipina e 6,88 per terapia standard. Irbesartan è associato a minor costo lifetime vs amlodipina e vs terapia standard in tutti i contesti; irbesartan è risultato associato ad aumento della durata della vita in tutti i paesi (eccetto la Germania per cui non sono riportati i risultati)
[64]	Confronto dei costi e degli outcome clinici relativi a valsartan vs placebo in aggiunta alla terapia standard per lo scompenso cardiaco	Pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV	- Valutazione economica dello studio Val-HeFT (5.010 pz) - Costi: paesi coinvolti nel trial - Prospettiva: collettività - Orizzonte temporale: durata media del trial	Costo per ospedalizzazione, visite, trasporto in ambulanza, decesso e farmaci sulla base del consumo di risorse indagato nel Val-HeFT	Anni di vita risparmiati (YOLs); ospedalizzazione per scompenso cardiaco	Valsartan riduce il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e migliora i segni e i sintomi clinici a esso associato. Valsartan produce un aumento netto di costi pari a \$ 285/anno vs placebo. Valsartan riduce i costi totali di \$ 929 in pazienti non ricevanti ACE-inibitori come terapia standard
[65]	Analisi della costo/efficacia di candesartan vs placebo in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dello scompenso cardiaco	Pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV	- Valutazione economica dello studio CHARM (7.599 pz) - Costi: Francia, Germania e Regno Unito - Prospettiva: terzo pagante per Francia e Germania, Sistema Sanitario Nazionale per Regno Unito - Orizzonte temporale: durata media del trial	Costo per ospedalizzazione, procedure/interventi e farmaci sulla base del consumo di risorse indagato nel CHARM	Anni di vita risparmiati (YOLs)	Il costo per anno di vita guadagnato è risultato pari a € 3.881 per il ramo Alternative, € 1.427 per il ramo Added in Germania e a € 2.547 per il ramo Alternative in UK. In Francia e per il ramo Added in UK la strategia è risultata dominante

Tabella XII

Principali studi economici svolti sulla base dei grandi trial sui sartani

ESRD = end-stage renal disease

studio VALIANT [61] ha mostrato un maggiore costo per paziente trattato con valsartan rispetto a captopril. I costi per ospedalizzazione, procedure o visite sono risultati sovrapponibili; la differenza emersa è invece ascrivibile soprattutto al diverso costo dei farmaci. Tale differenza, significativa quando captopril è impiegato nella sua formulazione generica, diminuisce, e in alcuni casi scompare, in confronto all'ACE-inibitore non generico (per esempio in paesi in cui il generico non è ancora disponibile o non è impiegato).

Dalla valutazione economica dello studio Val-HeFT [64], nel quale valsartan era stato confrontato con placebo nel trattamento di pazienti con scompenso cardiaco riceventi la terapia standard, è emerso che, a fronte di una significativa riduzione in termini di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e miglioramento dei segni e dei sintomi, valsartan induce un incremento di costo; anche in questo caso l'incremento è ascrivibile al prezzo del farmaco rispetto a placebo. Tale aumento è abbattuto per circa un terzo dalla riduzione dei costi per le cure ospedaliere, per un costo netto di € 285 all'anno.

L'analisi per sottogruppi ha mostrato risultati diversi soprattutto in funzione della presenza o meno, fra i farmaci assunti come terapia standard, di ACE-inibitori. Fra i pazienti che non assumevano questi farmaci, il sartano ha indotto un beneficio in termini di sopravvivenza di 0,19 anni (-0,07 e +0,02 rispettivamente in pazienti riceventi ACE-inibitori con o senza beta-bloccanti). Nel 78% dei casi simulati, con terapia standard priva di ACE-inibitori, valsartan è risultato dominante. Nei pazienti riceventi sia l'ACE-inibitore sia il beta-bloccante, valsartan ha aumentato i costi e ha ridotto, anche se leggermente, la sopravvivenza (è dominato). Infine, nei pazienti riceventi ACE-inibitori ma non beta-bloccanti il punto stimato per il rapporto di costo efficacia incrementale è risultato di circa \$ 15.000 per anno di vita risparmiato.

CONCLUSIONI

I bloccanti del recettore per l'angiotensina, come classe di farmaci, sono stati protagonisti di trial che hanno arruolato un elevato numero di pazienti. In particolare, valsartan con più di 100.000 soggetti coinvolti nel suo sviluppo clinico risulta essere il più studiato, ottenendo un vasto spettro di indicazioni che copre dall'ipertensione al post-infarto, fino allo scompenso cronico.

Le riduzioni della pressione arteriosa e le percentuali dei pazienti responder rilevate in studi svolti nei confronti sia di placebo sia dei principali competitor dimostrano che, all'interno della classe farmacologica di appartenenza, valsartan può essere considerato come uno tra gli ARB maggiormente efficaci.

Oltre che nel trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale, indicazione con la quale sono stati introdotti sul mercato, l'efficacia degli ARB è stata indagata nell'intero quadro del continuum cardiovascolare.

I vasti studi pubblicati hanno contribuito a chiarirne il ruolo terapeutico; in particolare è emerso che l'uso dei sartani rappresenta una valida alternativa terapeutica in pazienti con scompenso cardiaco intolleranti agli ACE-inibitori.

Quando la non tollerabilità riflette problemi di tosse o di angioedema la scelta è facile; quando invece dipende dalla comparsa di eventi ipotensivi o di disfunzioni renali la messa a punto della terapia si complica: in queste condizioni, infatti, anche i sartani richiedono un attento monitoraggio e, comunemente, la scelta del farmaco si basa sull'esperienza del medico e sulle caratteristiche peculiari del paziente.

L'impiego di ARB ha dimostrato la sua utilità anche in aggiunta alla terapia standard a base di ACE-inibitori, mentre in caso di preservata funzionalità sistolica non è stato associato a benefici significativi.

In seguito ai risultati riportati nei trial, valsartan, candesartan e losartan hanno ottenuto l'indicazione anche per il trattamento dello scompenso cardiaco. Questi farmaci sono indicati in alternativa, in caso di intolleranza o controindicazione, agli ACE-inibitori che a oggi rimangono ancora i farmaci di prima scelta [1].

Per quanto riguarda invece il trattamento di pazienti con recente infarto del miocardio e segni clinici di insufficienza cardiaca, valsartan e captopril sono stati direttamente confrontati nello studio VALIANT. Il sartano ha dimostrato la non-inferiorità rispetto all'ACE-inibitore, ottenendo così l'indicazione per la cura di pazienti con queste caratteristiche. La combinazione di ARB e ACE-inibitore non ha migliorato gli outcome clinici misurati nel VALIANT, aumentando invece la frequenza di comparsa di eventi avversi; sulla base di queste evidenze, la combinazione dei due agenti nel post-infarto è stata sconsigliata.

Sotto il profilo economico, è necessario ricordare che alcune condizioni cliniche come la morbilità cardiaca, il post-infarto, lo scompenso cardiaco, associate perlopiù a una mancata prevenzione e a un insufficiente controllo pressorio, possono comportare un onere notevole, sia in termini di costo sia di qualità di vita. I sartani, se utilizzati nel rispetto delle indicazioni e delle controindicazioni riportate in scheda tecnica e secondo le raccomandazioni delle linee guida, possono quindi rappresentare un potenziale risparmio di risorse, soprattutto nel lungo periodo.

Rispetto agli altri farmaci della classe, valsartan è associato a costi puri di terapia medio-bassi, inducendo un costo giornaliero inferiore a quello medio di categoria, ponderato per le quote di mercato dei singoli farmaci disponibili.

Anche quando il costo dei diversi principi attivi è stato valutato in funzione dell'efficacia, valsartan ha dimostrato di essere competitivo come prezzo a parità di effetto pressorio e di essere associato a uno dei costi più bassi per paziente portato a target.

Le valutazioni economiche condotte su valsartan e basate sui grandi trial clinici concordano con gli algoritmi terapeutici raccomandati dalle linee guida e recepiti nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto. A parità di benefici, l'ACE-inibitore, soprattutto quando impiegato nella formulazione generica, è meno costoso. La scelta di questa classe terapeutica come tratta-

mento di prima scelta dello scompenso cardiaco è pertanto giustificata anche secondo un approccio farmacoeconomico. Nei casi in cui il paziente non può assumere ACE-inibitore, perché intollerante o controindicato a esso, l'aggiunta di valsartan alla terapia standard rappresenta un'opzione altamente costo/efficace.

Nel complesso, il profilo farmacologico, clinico ed economico di valsartan rende tale farmaco un'opzione di trattamento competitiva.

DISCLOSURE

La stesura del presente articolo è stata supportata da Novartis Farma.

BIBLIOGRAFIA

1. Hollenberg NK. Angiotensin Receptor Blockers: What Is Their Current Status? Disponibile online all'indirizzo <http://www.medscape.com/viewarticle/511795> (ultima consultazione: marzo 2008)
2. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. VIII edizione. New York: Pergamon Press, 1990
3. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001; 103: 904-912
4. Olmetec®, Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
5. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31
6. Ruilope LM, Rosei EA, Bakris GL, Mancina G, Poulter NR, Taddei S et al. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14: 196-209
7. Tareg®, Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
8. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51
9. Barreras A, Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2003; 16: 123-6
10. <http://www.guidausofarmaci.it/pag21.htm> (ultima consultazione: marzo 2008)
11. Lortaan®, Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
12. Tevetenz®, Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
13. Aprovel®, Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
14. Blopress®, Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
15. Micardis® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
16. Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000; 13: 418-26
17. Baguet JP, Legallier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 735-53
18. Vidt DG, White WB, Ridley E, Rahman M, Harris S, Vendetti J et al. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 475-480
19. Lacourciere Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1181-1187
20. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, Ruddy T, Adler E. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. Irbesartan/Losartan Study Investigators. *Am J Hypertens* 1998; 11: 445-453.

21. Mallion J, Siche J, Lacourciere Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 657-64
22. Fogari R, Mugellini AM, Zoppi A, Derosa G, Rinaldi A, Fogari E et al. Efficacy of losartan, valsartan, and telmisartan in patients with mild to moderate hypertension: a double-blind, placebo-controlled, crossover study using ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002; 63: 1-14
23. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Preti P, Banderali A, Pesce RM et al. Comparative efficacy of losartan and valsartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Ther Res* 1999; 60: 195-206
24. Hedner T, Oparil S, Rasmussen K, Rapelli A, Gatlin M, Kobi P et al. A comparison of the angiotensin II antagonists valsartan and losartan in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 414-417
25. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001; 3: 283-291, 318
26. Comunicazione personale: Maryann T. Travaglini, PharmD, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, April 2, 1998
27. Destro M, Scabrosetti R, Vanasia A, Mugellini A. Comparative efficacy of valsartan and olmesartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Adv Ther* 2005; 22: 32-43
28. Zhu JR, Bai J, Cai NS, Tang B, Fan WH, Guo JZ et al. Efficacy and safety of telmisartan vs. losartan in control of mild-to-moderate hypertension: a multicentre, randomised, double-blind study. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 145: 46-9
29. Lee YT, Lee CM, Lin CS, Sheu SH, Kuo WK, Tsai CW et al. A double-blind comparison of the efficacy and tolerability of telmisartan 40-80 mg vs. losartan 50-100 mg in Taiwanese hypertensive patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 145: 40-5
30. Makris TK, Stavroulakis G, Papadopoulos DP, Krespi P, Hatzizacharias A, Zilidis A et al. Eprosartan effect on fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: a comparative study to losartan. *Drugs Exp Clin Res* 2004; 30: 125-32
31. Giles TD, Oparil S, Silfani TN, Wang A, Walker JF. Comparison of increasing doses of olmesartan medoxomil, losartan potassium, and valsartan in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 187-95
32. Mancia G, Korlipara K, van Rossum P, Villa G, Silvert B. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. *Blood Press Monit* 2002; 7: 135-42
33. Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. *Clin Drug Investig* 2003; 23: 419-30
34. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Ruilope LM. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2004; 22: 837-46
35. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006; 48: 385-91
36. Lindholm L.H. Ibsen H, Dahlof B et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010
37. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86
38. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59
39. Sleight P. The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: baseline data. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1): S50-6
40. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52
41. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7
42. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75

43. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66
44. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL 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; 362: 767-71
45. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6
46. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81
47. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: executive summary (update 2005). *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1062-92
48. National Institute for Clinical Excellence. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. A cura del National Collaborating Centre for Chronic Conditions. 2003. Disponibile online all'indirizzo <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG5NICEguideline.pdf> (ultima consultazione: marzo 2008)
49. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906. Erratum in: *N Engl J Med* 2004; 350: 20
50. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-60
51. Ribeiro AB, Gavras H. Angiotensin II antagonists: clinical experience in the treatment of hypertension, prevention of cardiovascular outcomes and renal protection in diabetic nephropathy and proteinuria. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50: 327-33
52. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8
53. Decreto del Ministero della Salute del 12/09/2006. "Riconoscimento e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie". Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13/12/2006
54. Levy E, Gabriel S, Dinet J. The comparative medical costs of atherothrombotic disease in European countries. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 651-9
55. Morsanutto A. et al. ISPOR 8th Annual European Congress, 2005
56. Jeantet A, Piccoli GB, Pacitti A, Thea A, Maffei S, Malfi B et al. Costi dei trattamenti dialitici condotti in aree operative differenziate in pazienti ospedalizzati, acuti e cronici. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2002; 19: 308-155
57. L'informatore Farmaceutico. Milano: OEMF, 2007
58. Stima fornita dall'azienda produttrice di valsartan – Tareg (Novartis Farma)
59. McInnes G, Burke TA, Carides G. Cost-effectiveness of losartan-based therapy in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a UK-based economic evaluation of the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 51-8
60. Caro JJ, Huybrechts KF. Stroke treatment economic model (STEM): predicting long-term costs from functional status. *Stroke* 1999; 30: 2574-9
61. Reed SD, Radeva JI, Weinfurt KP, McMurray JJ, Pfeffer MA, Velazquez EJ; VALIANT Investigators. Resource use, costs, and quality of life among patients in the multinational Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Am Heart J* 2005; 150: 323-9
62. Palmer AJ, Tucker DM, Valentine WJ, Roze S, Gabriel S, Cordonnier DJ. Cost-effectiveness of irbesartan in diabetic nephropathy: a systematic review of published studies. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1103-9
63. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60
64. Reed SD, Friedman JY, Velazquez EJ, Gnanasakthy A, Califf RM, Schulman KA. Multinational economic evaluation of valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2004; 148: 122-8
65. McMurray JJ, Andersson FL, Stewart S, Svensson K, Solal AC, Dietz R. Resource utilization and costs in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2006; 27: 1447-58