

ACE-INIBITORI

| ACE INIBITORI - Indicazioni registrate e dosaggi presenti in commercio | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|--------------------------------|-----------------------|--|--|-----------------------------|--|
| Principi attivi | Lisinopril | Enalapril | Ramipril | Quinapril | Perindopril | Trandolapril | Zofenopril | Fosinopril | |
| Nomi commerciali | Zestril, Alapril, Prinivil | Enapren, Converten, Naprilene | Quark, Triatec, Unipril | Accuprin, Acequin, Quinazil | Coversyl, Procaptopan | Gopten | Bifril, Zantipress, Zoprano | Eliten, Fosipres, Tensogard | |
| Dosaggi | cpr 5 - 20 mg | cpr 5 - 20 mg | cpr 1,25 - 2,5 - 5 mg | cpr 5 - 20 mg fl ev 5mg/5ml | cpr 4 mg | cps 0,5 - 2 mg | cpr 7,5 - 30mg | cpr 10 - 20 mg | |
| 1 Iperensione arteriosa sistemica | √ | √ tutti i gradi | √ terapia singola o in combinazione con altri antipertensivi | √ | √ | √ | √ lieve o moderata | √ | |
| 2 Insufficienza cardiaca congestizia/scompenso cardiaco | √ | √ tutti i gradi, in associazione alla terapia convenzionale con diuretici e diuretici. | √ in aggiunta a diuretici con o senza glucosidi cardiaci | √ | √ | | | √ | |
| 3 Ritardo nello sviluppo dell'insufficienza cardiaca sintomatica | | √ nei pz asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra | | | | | | | |
| 4 Infarto miocardico acuto (in pazienti con segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia) | | | √ | | | | | | |
| 5 Infarto miocardico acuto | √ da iniziare entro le prime 24 ore in pz. emodinamicamente stabili. | | | | | √ prevenzione secondaria dopo IMA in pz. con disfunzione ventricolare con o senza segni di insufficienza cardiaca | √ da iniziare entro le prime 24 ore in pz. emodinamicamente stabili (con o senza segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia non sottoposti a terapia con trombolitici) | | |
| 6 Riduzione dell'incidenza di eventi ischemici coronarici in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra | | √ | | | | | | | |
| 7 Nefropatia conclamata in soggetti non diabetici | | | √ | | | | | | |
| 8 Iperensione reno-vascolare | | √ | | | | | | | |

Gruppo di lavoro Cardiovascolari

Presidenti/Referenti delle Comm. Terap. Locali: Prof. I. Portioli — Pres. CT Prov. di R.E; Dr. Damonte – Comm. Ter. di PC; **Direzione Sanitaria:** Dr.ssa Daniela Riccò - Az. Osp. di RE, Dr. Giorgio Lenzotti - Az. USL di MO; **Farmacia:** Dr.ssa Luisa Toni – Az. USL di RE, Dr. M. De Rosa – Az. USL di MO; Dr. Mauro Miselli (SIDS-FCR di RE), **CeVEAS:** Dr. Nicola Magrini, Dr.ssa Nilla Viani, Dr.ssa Annalisa Campomori; **Clinici:** Dr. G. Crippa (Internista - Az. USL di PC), Dr. Alessandro Capucci (Cardiologo - Az. USL di PC), Dr. Massimo Pantaleoni (Cardiologo- Az. Osp. di RE), Dr. Giuseppe Regolisti (Internista - Az. Osp. di RE), Dr. Graziano Camminati (MMG.- Az. USL di RE), Dr. Diego Ardissino (Cardiologo - Az. Osp. di PR), Dr. Sergio Callegari (Cardiologo - Az. USL di PR), Prof. Giulio Zennaro (Cardiologo -Az. USL di MO), Dr. Alessandro Navazio (Cardiologo - Az. USL di RE), Dr. Paolo Coruzzi (Internista - Az. Osp. di PR), Dr. Giovanni Pinelli (Internista - Az. USL di MO), Dr. Giuseppe Geraci (Cardiologia – Az. Osp. di MO)

| Principi attivi | Lisinopril | Enalapril | Ramipril | Quinapril | Perindopril | Trandolapril | Zofenopril | Fosinopril |
|--|---|--|--|-----------|-------------|--------------|------------|------------|
| 9 Complicanze renali da diabete mellito | √ in pazienti ipertesi con diabete mellito non insulino-dipendente con microalbuminuria | | √ in pazienti con diabete mellito con microalbuminuria | | | | | |
| 10 Complicanze retiniche da diabete mellito | √ in pazienti normotesi con diabete mellito insulino-dipendente | | | | √ | | | |
| 11 Prevenzione delle ricorrenze di eventi cerebrovascolari | | | | | | | | |
| 12 Riduzione mortalità e morbilità cardiovascolare | √ riduzione del rischio combinato di mortalità e ospedalizzazione nell'insufficienza cardiaca congestizia (alla massima dose tollerabile) | √ riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni nell'insufficienza cardiaca, dell'incidenza di IMA e di ospedalizzazioni nell'angina pectoris instabile | √ in pazienti con documentato alto rischio cardiovascolare | | | | | |

Farmaci studiati in specifici sottogruppi di pazienti
Pazienti con alterata funzionalità renale e nefropatici in dialisi. Per tutti i principi attivi sono richiesti aggiustamenti posologici in base alla clearance della creatinina e alla risposta pressoria. Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori e sottoposti a dialisi sono segnalate, in seguito all'uso di alcune membrane a flusso elevato (es. membrane poliacrilitriliche), reazioni di ipersensibilità e di tipo anafilattoide fino allo shock circolatorio. Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori l'impiego di tali membrane è da evitare.

Pazienti anziani. Non sono richieste riduzioni di dosaggio se il paziente non presenta alterazioni della funzionalità renale.

Pazienti pediatrici. Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia in tale popolazione.

Gravidanza e allattamento. Gli ACE-inibitori sono controindicati in gravidanza per la presenza di un rischio di danni al feto; in caso di allattamento, l'impossibilità a sostituirli deve indurre a sospendere l'allattamento.

Pazienti di razza nera. Nei pazienti di razza nera tutti gli ACE-inibitori hanno una minore efficacia sul controllo della pressione arteriosa; inoltre in tali pazienti possono causare, con maggiore frequenza, angioedema.

CONSIDERAZIONI

I principi attivi **benazepril, cilazapril, delapril, moexipril e spirapril** sono stati esclusi dalla valutazione in equivalenza per le seguenti motivazioni: **cilazapril, spirapril, moexipril** sono registrati solo per il trattamento dell'ipertensione arteriosa; **benazepril e delapril**, anche se registrati per l'impiego nell'ipertensione arteriosa e nello scompenso cardiaco congestizio, per quest'ultima indicazione dispongono di studi di piccole dimensioni e su esiti clinici surrogati quali l'aumentata tolleranza allo sforzo; la scarsa numerosità del campione studiato impedisce la valutazione di esiti clinici rilevanti quali la mortalità. Fra i principi attivi ammessi alla valutazione in equivalenza, **enalapril, ramipril e lisinopril** risultano registrati per le principali patologie per le quali gli ACE-inibitori vengono ritenuti farmaci di riferimento: **ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio e nefropatia diabetica** (la scheda tecnica dell'enalapril non comprende quest'ultima indicazione e, a differenza degli altri principi attivi, riporta quella per il trattamento dell'ipertensione reno-vascolare, impiego peraltro non utilizzato nella pratica clinica e non consigliabile). Il **ramipril** è registrato anche per il trattamento della **nefropatia in pazienti non diabetici**. Gli altri principi attivi analizzati e cioè fosinopril, perindopril, quinapril, trandolapril e zofenopril hanno l'indicazione solo per il trattamento di alcune patologie, in particolare, **l'ipertensione arteriosa e l'insufficienza cardiaca (fosinopril, perindopril e quinapril), l'ipertensione arteriosa e l'infarto del miocardio (trandolapril e zofenopril)**, anche se occorre sottolineare come l'impiego dello zofenopril sia stato valutato solo su una casistica limitata di pazienti (e nell'IMA si debba somministrare entro 24 ore in pazienti emodinamicamente stabili e non sottoposti a terapia trombolitica). Il **perindopril** presenta l'indicazione registrata per la prevenzione delle "ricorrenze di eventi cerebrovascolari".

| ACE INIBITORI - Sintesi indicazioni studiate (studi su end-points forti) | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|----------------------------------|--|--|
| | Lisinopril | Enalapril | Ramipril | Quinapril | Perindopril | Trandolapril | Zofenopril | Fosinopril | |
| 1 | Riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi studio ALLHAT (4) | (1*) (2*) (3*) | (1*) (2*) | (1*) | (1*) (2*) | | | (2*) (3*) | |
| 2 | Riduzione di eventi cerebrovascolari in pz con pressione controllata e con storia di ictus o TIA | | | | studio PROGRESS (21) | | | | |
| 3 | Riduzione di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti con documentato alto rischio cardiovascolare | | studio HOPE (23) | | | | | | |
| 4 | Scompensazione cardiaca studio ATLAS (10) | (5*) (9) (10) studi: SOLVD treatment (8) CONSENSUS (16) V-HeFT II (17) | (5*) (6*) studio AIRE (15) | (5*) Non ha studi che valutano mortalità e morbilità | (5*) Non ha studi che valutano mortalità e morbilità | (6*) | | (13) vs enalapril (25.4 pz) (14) valuta end-point surrogate | |
| 4 | Riduzione della mortalità in pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra non in trattamento farmacologico studio SOLVD prevention (7) | | | | | | | | |
| 5 | Infarto miocardico acuto (18*) | (18*) (19*) studio CONSENSUS II (22) | (19*) | | | (19*) studio TRACE (24) | | | |
| 6 | Riduzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con IMA anteriore non sottoposti a trombolisi | | | | | | (19*) studio SMILE I (26) | | |
| 7 | Trattamento di pazienti senza segni di scompenso cardiaco ma con evidenze cliniche di malattia coronarica documentata | | | | studio EUROPA (20) | | | | |
| | Trattamento della nefropatia diabetica (31*) (32*) (36*) | (31*) (32*) (36*) | (32*) (36*) studi: micro-HOPE (33) ATLANTIS (45) | | | studio BENEDICT (44) (in corso) | | (43) | |
| | Trattamento della nefropatia non diabetica (39*) | (39*) | (39*) studi: GISEN (37) REIN (38) | | | | | | |
| | Trattamento della retinopatia diabetica studio ABCD (40) (end-point secondario) | | studio EUCLID (41) | | | | | | |

(*) si riferisce ad una revisione sistematica della letteratura/metanalisi

COMMENTI

Iperensione arteriosa. Tutti gli ACE-inibitori presentano un'efficacia sovrapposibile in termini di capacità di riduzione dei valori pressori, ma solo alcuni dispongono di dati inerenti la mortalità e la morbilità cardiovascolare in pazienti ipertesi. Tre recenti metanalisi hanno analizzato gli studi clinici che hanno valutato l'efficacia di enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril, perindopril e quinapril sulla mortalità e gli eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo e ad altre classi di farmaci antipertensivi. Per **enalapril**, **ramipril** e **lisinopril** sono stati considerati studi clinici di grandi dimensioni (HOPE, PART2, ANBP2, STOP-2, ALLHAT, ABCD). Per **quinapril** in una delle tre metanalisi si fa riferimento ad un solo studio (QUIET) su 1.750 pazienti con cardiopatia ischemica senza segni di scompenso in cui il farmaco non si è dimostrato superiore al placebo nella prevenzione di eventi ischemici maggiori. Per il **fosinopril**, in due delle tre metanalisi viene valutato lo studio FACET, condotto su un numero limitato di pazienti (380), ipertesi, con diabete di tipo II, nel quale il fosinopril è risultato superiore all'amlopidina nella riduzione degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori. Il **perindopril** è incluso in due metanalisi con lo studio Progress che ha arruolato pazienti con pregresso ictus o TIA. Lo studio Progress, oltre a presentare alcuni aspetti metodologici discutibili, ha dimostrato non l'efficacia del perindopril nei confronti del placebo nel ridurre la recidiva di ictus o la comparsa di eventi cardiovascolari maggiori, quanto l'efficacia dell'associazione di ACE-inibitore+ diuretico, poiché manca un braccio di confronto col solo diuretico.

Insufficienza cardiaca. L'efficacia degli ACE-inibitori nel ridurre la mortalità e l'end-point combinato mortalità+riduzione dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stata confermata da una revisione sistematica che ha incluso 32 studi randomizzati su un totale di 7.105 pazienti⁵. La metanalisi è stata pubblicata nel 1995 e gli studi a cui fa riferimento non sono recenti; quelli più rilevanti in termini di dimensione del campione riguardano il **captopril**, l'**enalapril** e il **ramipril**. Gli studi valutati per **lisinopril** e **quinapril** hanno una numerosità del campione accettabile, anche se valutano end point surrogati. Una più recente revisione sistematica di 5 RCT per un totale di 12.763 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra/scompenso cardiaco, confronta l'efficacia di **captopril**, **ramipril**, **trandolapril** verso placebo⁶. I benefici in termini di diminuzione di mortalità, reinfranto e ospedalizzazione per scompenso si registrano a favore del gruppo trattato con ACE-inibitori rispetto al placebo, fin dall'inizio della terapia, e aumentano nel lungo periodo. Lo studio SOLVD Prevention ha dimostrato che l'enalapril è efficace nel ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco sintomatico, l'ospedalizzazione e la morte per insufficienza cardiaca anche nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica⁷. Per il fosinopril sono disponibili due studi di piccole dimensioni^{13,14}; lo studio di confronto diretto tra fosinopril ed enalapril è molto discutibile sia nell'impostazione che nelle conclusioni. Sono da segnalare, inoltre, alcuni studi^{9,11} condotti per valutare il dosaggio ottimale da utilizzare nello scompenso, nei quali non sono emerse differenze statisticamente significative nella mortalità tra alte dosi e basse dosi rispetto a quelle standard. Nello studio sul lisinopril, l'impiego di dosi più elevate ha mostrato una maggiore efficacia esclusivamente su end points secondari, registrando, tuttavia, una maggiore incidenza di eventi avversi (iperkaliemia, ipotensione, tossicità renale non grave)¹¹.

Cardiopatia ischemica (trattamento nel post-infarto e/o trattamento delle coronaropatie). Gli studi clinici, alcuni di grandi dimensioni, presentano differenze nel disegno (trattamento precoce entro 24-36 ore dai sintomi e di breve durata/inizio della terapia dopo alcuni giorni dall'IMA da proseguire a lungo termine) e nella popolazione arruolata (pazienti con evidenza di insufficienza cardiaca/pazienti senza segni di scompenso e con coronaropatia stabile/pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari). Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 1998 ha incluso 4 RCT [GISSI III (**lisinopril**), ISIS-4 e CCS1 (**captopril**), CONSENSUS II (**enalapril**)], ciascuno con più di 1.000 pazienti, che hanno confrontato il trattamento precoce con ACE-inibitori verso placebo iniziato nella fase acuta (entro 36 ore dall'IMA), e continuato per un periodo di tempo breve¹⁸. A

30 giorni è stata evidenziata una riduzione della mortalità di circa il 7% (7,11% vs 7,59%; $p < 0,004$) a favore del trattamento con ACE-inibitori; anche l'incidenza di insufficienza cardiaca non fatale è risultata significativamente ridotta. Il massimo beneficio è stato osservato entro i primi 7 giorni di terapia ed è risultato maggiore per i pazienti che presentavano un IMA anteriore o scompenso cardiaco. La maggior parte dei pazienti arruolati è stata sottoposta a terapia trombolitica (62%) e/o antiaggregante (88%). Un'altra revisione sistematica che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia degli ACE-inibitori sul rischio di morte cardiaca improvvisa dopo IMA, ha incluso 15 RCT per un totale di 15.104 pazienti¹⁹. Gli ACE-inibitori, confrontati con placebo, erano somministrati entro 14 giorni dall'IMA; il follow-up doveva essere di almeno 6 settimane (negli studi considerati andava da 2 a 42 mesi). La metanalisi dimostra che gli ACE-inibitori riducono in modo statisticamente significativo il rischio di morte dopo IMA, in particolare la mortalità cardiovascolare. Gli studi più rilevanti considerati nella metanalisi sono: l'AIRE (**ramipril**), il TRACE (**trandolapril**), il CONSENSUS II (**enalapril**), lo SMILE I (**zofenopril**) e il SAVE (**captopril**).

In sintesi **ramipril** e **trandolapril** si sono dimostrati efficaci nella riduzione di esiti clinicamente rilevanti per la terapia a lungo termine in pazienti con IMA che presentano disfunzione ventricolare sinistra. Il **lisinopril**, sulla base del GISSI-3, è risultato efficace nel trattamento precoce (entro 24 ore) dei pazienti con IMA emodinamicamente stabili. Anche lo **zofenopril** presenta evidenze favorevoli nel trattamento precoce dell'IMA (entro 24 ore), ma su una popolazione più selezionata di pazienti (pazienti con IMA anteriore, emodinamicamente stabili, senza storia di scompenso cardiaco congestizio e non sottoposti a terapia trombolitica). Il **captopril** è stato studiato e presenta le indicazioni sia per il trattamento a lungo termine che precoce dell'IMA. Per quanto riguarda l'**enalapril** i dati disponibili, derivanti dallo studio CONSENSUS II, non evidenziano un effetto positivo sulla mortalità a 6 mesi dall'IMA, rispetto al placebo; tale risultato viene attribuito al particolare schema di somministrazione adottato nello studio (somministrazione endovenosa di una prima dose di enalapril entro 24 ore dall'inizio dei sintomi, seguita dalla somministrazione orale), responsabile della maggiore incidenza di ipotensione, soprattutto nei pazienti anziani. L'aumento di mortalità nel gruppo dei trattati rispetto al placebo, che ha determinato l'interruzione precoce dello studio, si è osservato in particolare nei pazienti in cui erano stati registrati valori pressori bassi (ipotensione precoce) probabilmente correlati alla modalità di somministrazione dell'enalapril endovenosa. Il **perindopril** è stato confrontato con placebo nello studio EUROPA (trial multicentrico randomizzato, in doppio cieco, condotto su 12.218 pazienti, molti dei quali con cardiopatia ischemica) relativamente all'obiettivo di riduzione dell'end-point composito che comprendeva morte cardiovascolare, IMA non fatale e arresto cardiovascolare con rianimazione efficace. Il beneficio evidenziato a favore del perindopril va considerato anche alla luce di alcune critiche di tipo metodologico fatte allo studio e in particolare: la discrepanza tra l'intenzione dichiarata inizialmente di valutare una popolazione a basso rischio con cardiopatia ischemica stabile senza segni clinici di scompenso e la popolazione effettivamente arruolata che non corrisponde a tali caratteristiche (65% con pregresso IMA, 63% con ipercolesterolemia, 27% con ipertensione); la mancanza di un'analisi dettagliata relativa all'effetto che la differenza dei valori pressori medi basali tra i due gruppi di trattamento (la pressione arteriosa media del gruppo in trattamento è di 5/2 mmHg inferiore a quella del gruppo placebo) ha avuto sugli esiti finali dello studio.

Nefropatia diabetica. Le evidenze di efficacia a favore degli ACE inibitori nel trattamento della nefropatia in pazienti con diabete riguardano principalmente la loro capacità di ridurre l'albuminuria, sia in pazienti normotesi che ipertesi. Una revisione sistematica Cochrane, che ha analizzato i risultati di 12 RCT, ha confermato l'efficacia (riduzione significativa dell'albuminuria) degli ACE-inibitori verso placebo in pazienti diabetici (di tipo I e di tipo II) normotesi con microalbuminuria²¹. Gli studi inclusi nella metanalisi, per lo più condotti su casistiche limitate, riguardavano il **captopril** (6 studi), l'**enalapril** (5 studi) e il **lisinopril** (1 studio). Un'altra metanalisi del 2001

ha selezionato i dati di 12 RCT su un totale di 698 pazienti normotesi, con diabete mellito di tipo I e microalbuminuria e ha evidenziato il beneficio del trattamento con ACE-inibitori (significativa riduzione della progressione della nefropatia)²². Gli studi riguardano **captopril**, **lisinopril**, **ramipril** ed **enalapril**. Esiti clinicamente rilevanti, quali il ricorso alla dialisi o al trapianto e la mortalità, anche se non sempre come obiettivi principali, sono stati valutati in alcuni studi di ampie dimensioni condotti col **ramipril** (micro-HOPE)²³ e col **captopril**^{24,25} in pazienti con diabete di tipo I o II. In particolare, il sottostudio micro-HOPE ha valutato l'efficacia del ramipril in 3.577 diabetici, senza proteinuria, con una storia di patologia cardiovascolare (coronaropatia, ictus o vasculopatia periferica) e la presenza di almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. Dopo una media di 4,5 anni, il ramipril, ha ridotto in modo significativo l'incidenza di nefropatia conclamata rispetto a placebo, ma non è risultata significativamente diversa la percentuale di pazienti che hanno fatto ricorso alla dialisi. Un'altra metanalisi ha incluso gli studi che hanno considerato nefropatie di diverso tipo e non solo quella diabetica²⁶. Complessivamente sono stati valutati 1.389 pazienti con proteinuria basale, il 30% dei quali era affetto da diabete. Dopo una media di 2 anni, tra i soggetti trattati con un ACE-inibitore il rischio di sviluppare insufficienza renale terminale o di raddoppiare la concentrazione sierica di creatinina è stato pari a 0,6 (95%IC: 0,49-0,73), corrispondente a 9 pazienti da trattare per due anni per evitare 1 evento. La mortalità non è risultata diversa tra i gruppi. Gli studi più rilevanti, considerati dalla metanalisi, in termini di casistica di pazienti e di risultati riguardano benazepril, captopril, enalapril, lisinopril e ramipril²⁷. Inoltre, gli studi HOPE, SOLVD e ALLHAT hanno dimostrato che **ramipril**, **enalapril** e **lisinopril** riducono l'incidenza di nuovi casi di diabete rispetto ai gruppi di confronto (placebo negli studi HOPE e SOLVD), diuretici e calcio-antagonisti (nello studio ALLHAT).

Nefropatia non diabetica. Una metanalisi pubblicata nel 2001 ha valutato i dati di 11 RCT della durata di almeno 1 anno, in cui un ACE-inibitore veniva confrontato con placebo o con un altro antipertensivo in una popolazione di ipertesi²⁹. L'obiettivo della terapia era il raggiungimento di valori pressori inferiori a 140/90 mmHg, con possibilità di impiego di altri farmaci antipertensivi in entrambi i gruppi. Complessivamente sono stati combinati i dati di 1.860 pazienti, per la maggior parte ipertesi (92%) e con una proteinuria media di 1,8 (\pm 2,3) g/24 ore al momento della randomizzazione. Le cause principali della nefropatia cronica erano patologie glomerulari (33%), nefrosclerosi ipertensiva (33%) o patologie tubulointerstitiali (15%). Tra gli studi inclusi, 7 hanno valutato **enalapril**, mentre nei rimanenti sono stati testati **benazepril**, **captopril**, **cilazapril** e **ramipril**^{27,28}. Dopo una media di 2,2 anni, la percentuale dei pazienti che ha richiesto la dialisi è risultata significativamente minore nel gruppo trattato con un ACE-inibitore rispetto al gruppo di controllo (RR 0,63; 95%IC: 0,47-0,85), così come minore è risultata l'incidenza di pazienti che hanno presentato un raddoppio della creatinemia iniziale (RR 0,64; 95%IC: 0,51-0,80).

Retinopatia diabetica. I dati sugli effetti degli ACE-inibitori sulla progressione della retinopatia sono limitati al **captopril**²⁹, all'**enalapril**⁴⁰ e al **lisinopril**⁴¹. Lo studio ABCD ha confrontato l'enalapril con la nisoldipina su un campione di 470 pazienti trattati per una media di 5,3 anni e tra gli end-point secondari ha valutato anche gli effetti sulla progressione della retinopatia di un controllo intensivo della pressione verso un controllo moderato. Nonostante precedenti studi avessero dimostrato una relazione tra ipertensione e incidenza di progressione di retinopatia diabetica, lo studio ABCD non ha rilevato differenze significative tra i due approcci a confronto, probabilmente per lo scarso controllo glicemico dei pazienti arruolati. Sulla base dei risultati dello studio EUCLID, il lisinopril ha ottenuto l'autorizzazione nell'impiego nella retinopatia diabetica. Lo studio ha confrontato il lisinopril verso placebo in pazienti normotesi con diabete di tipo I (530 arruolati, solo 325 valutati), per lo più normoalbuminurici. La percentuale di pazienti che hanno presentato un peggioramento è stata significativamente più bassa nel gruppo trattato con lisinopril rispetto a quello trattato con placebo (OR 0,50; 95%IC: 0,28-0,89; $p = 0,02$).

| ACE INIBITORI - Dosaggi consigliati nella scheda tecnica o utilizzati negli studi | | | | | | | | | |
|---|--|--|---|---|-------------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|
| | Lisinopril | Enalapril | Ramipril | Quinapril | Perindopril | Trandolapril | Zofenopril | Fosinopril | |
| Iperensione arteriosa (dosi di mantenimento) | 20 mg /die in singola dose (max 80 mg) | 10-40 mg/die in 1 o 2 sommin. (max 40 mg) | 5-10 mg/die (max 10 mg) | 20-40 mg/die in singola dose o in 2dosi/die (max 80 mg) | 4 mg/die in singola dose (max 8 mg) | 2-4 mg/die (max 4 mg) | 30 mg/die in singola dose o in 2 dosi/die (max 60 mg) | 20 mg/die in singola dose o in 2 dosi/die (max 40 mg) | |
| Scopenso cardiaco | 2,5- fino a 35 mg/die in singola dose | 2,5 - 20 mg/die in singola dose o in 2 dosi /die | 1,25- 5 mg (max 10 mg/die) in singola dose o in 2 dosi /die | 5-40 mg/die in 2 dosi | 2-4 mg /die in singola dose | | | 10-40 mg/die in singola dose | |
| Infarto Miocardico Acuto | 5 mg/die (dose iniziale) poi 10 mg/die in singola dose | 20 mg/die Dose target (CONSENSUS II) | 5 mg/die (max 10 mg/die) in 2 dosi | | | 0,5 fino a 4 mg/die in singola dose | 7,5 mg (fino a 30 mg) ogni 12 ore | | |
| Prevenzione di eventi cerebrovascolari | | | | | 2-4 mg/die in singola dose | | | | |
| Riduzione mortalità e morbilità cardiovascolare | | | 10 mg/die in singola dose | | | | | | |
| Nefropatia diabetica | 10 mg/die in singola dose fino a 20 mg/die | | 1,25-5 mg/die | | | | | | |
| Nefropatia non diabetica | | | 1,25-5 mg/die | | | | | | |
| Retinopatia diabetica | 10-20 mg/die in singola dose fino a 20 mg/die | | | | | | | | |

| ACE INIBITORI - Valutazione comparata della sicurezza, interazioni e controindicazioni | | | | | | | | | |
|--|---|-----------|----------|-----------|-------------|--------------|------------|------------|--|
| | Lisinopril | Enalapril | Ramipril | Quinapril | Perindopril | Trandolapril | Zofenopril | Fosinopril | |
| Sicurezza/effetti indesiderati | <p>Il profilo di tossicità degli ACE- inibitori è simile per i vari principi attivi. In particolare si segnalano queglii effetti indesiderati, caratteristici per l'intera classe, che possono richiedere la sospensione del trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tosse persistente, non produttiva • ipersensibilità ed edema angioneurotico • ipotensione e sincope • alterazione di parametri di laboratorio come iponatremia e iperpotassiemia (in particolare in pazienti con funzione renale compromessa), aumento della creatinemia e azolemia (più frequente in pazienti con stenosi dell'arteria renale e/o in concomitante terapia con diuretici) <p>Dagli effetti indesiderati riportati in scheda tecnica per i vari principi attivi derivano simili controindicazioni e precauzioni d'uso.</p> | | | | | | | | |
| Interazioni clinicamente rilevanti e controindicazioni | <p>Le interazioni clinicamente rilevanti comuni a tutti i principi attivi riguardano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • associazione con diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio o sostituti dietetici del sale contenenti potassio → iperkaliemia • associazione con sali di litio → ridotta escrezione renale di litio, aumento della litemia e comparsa di sintomi da sovradosaggio • associazione con diuretici, farmaci quali anestetici, narcotici, antipsicotici che possono potenziare gli effetti ipotensivi → rischio di ipotensione e ipotensione ortostatica • associazione con farmaci antididiabetici → aumento dell'effetto ipoglicemizzante • associazione con FANS → possibile riduzione dell'effetto vasodilatatore dell'ACE-inibitore <p>In merito a quest'ultimo punto alcuni recenti studi hanno indagato la possibile interazione tra ACE-inibitori e aspirina, in pazienti con patologie cardiache. L'ipotesi di un possibile antagonismo dell'ASA con l'ACE-inibitore, con conseguente riduzione dell'efficacia di quest'ultimo, non è stata confermata.</p> <p>Tutti gli ACE-inibitori sono controindicati in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale.</p> | | | | | | | | |

| ACE INIBITORI - Valutazione comparata della cinetica | | | | | | | | |
|--|---|--|--|---|--|--|--|--|
| | Lisinopril | Enalapril | Ramipril | Quinapril | Perindopril | Trandolapril | Zofenopril | Fosinopril |
| CINETICA | Biodisp. 25% Inizio azione: 1h Cibo: non influenza l'assorbimento Emivita di accumulo* : 12h Metabolismo: non è metabolizzato ma escreto immutato | Biodisp. 60% Inizio azione: 15 min Cibo: non influenza l'assorbimento Emivita di accumulo* (enalaprilato): 11h Metabolismo epatico: idrolizzato ad enalaprilato, metabolita attivo | Biodisp. 50-60% Inizio azione: 1-2 h Cibo: rallenta in modo non significativo l'assorbimento Emivita di accumulo* (ramiprilato): 13-17h Metabolismo epatico: in parte idrolizzato a ramiprilato, sia ramiprilato che ramipril vengono poi glucoronizzati | Biodisp. 60% (per os) Inizio azione: 1-2 h Cibo: moderata riduzione dell'assorbimento (25-30%) Emivita di accumulo* (quinaprilato): 2-3 h Metabolismo epatico: deestereificazione a quinaprilato, metabolita attivo con più lunga emivita | Biodisp. 65-70% Inizio azione: 1-2 h Cibo: moderata riduzione dell'assorbimento Emivita di accumulo* (perindoprilato): 24 h Metabolismo epatico: idrolizzato a perindoprilato, metabolita attivo | Biodisp. 70% Inizio azione: 1-2 h Cibo: rallenta in modo non significativo l'assorbimento Emivita di accumulo* (trandolaprilato): 16-24h Metabolismo epatico: idrolizzato a trandolaprilato, metabolita attivo | Biodisp. 78% Inizio azione: 1h Cibo: non influenza l'assorbimento Emivita di eliminazione* : 5,5 h Metabolismo epatico: idrolizzato a zofenoprilato, metabolita attivo | Biodisp. 36% Inizio azione: 1h Cibo: rallenta in modo non significativo l'assorbimento Emivita di eliminazione* : 11-12 h Metabolismo epatico e a livello della mucosa gastrointestinale: idrolizzato a fosinoprilato, metabolita attivo |
| | | Legame proteico non si lega alle proteine plasmatiche Eliminazione immodificato per via renale | Legame proteico circa 50-60% Eliminazione prevalentemente renale | Legame proteico 73% ramipril e 56% ramiprilato Eliminazione renale (60%) e fecale (40%) | Legame proteico 97% Eliminazione prevalentemente renale | Legame proteico circa 80% Eliminazione renale (33%) e fecale (66%) | Legame proteico 88% Eliminazione renale (70%) e fecale (18%) | Legame proteico > 95% Eliminazione renale (50%) e fecale (50%) |

* L'eliminazione dei metaboliti attivi degli ACE inibitori è, in genere, bifasica, con una fase terminale prolungata, probabilmente per il legame del farmaco ad un sito saturabile sull'enzima di conversione dell'angiotensina. La frazione legata non contribuisce all'accumulo del farmaco in seguito alla somministrazione di dosi ripetute. L'emivita di eliminazione non è, di conseguenza, predittiva della cinetica osservata a dosaggi ripetuti e si riporta, quindi, l'emivita di accumulo.

§ = zofenopril e fosinopril non sono soggetti ad accumulo.

VALUTAZIONI CONCLUSIVE

Nell'ambito della classe omogenea degli ACE-inibitori, i principi attivi per i quali si dispone delle migliori evidenze in termini di efficacia su end-points clinicamente rilevanti nelle principali patologie nelle quali questi farmaci vengono raccomandati, sono **enalapril**, **lisinopril** e **ramipril**. Nel caso dell'enalapril non vi è una completa corrispondenza tra le indicazioni registrate e quelle studiate, in particolare per quanto attiene l'impiego nella nefropatia diabetica e non-diabetica. Questa discrepanza con ogni probabilità è, però, da attribuire ad un mancato aggiornamento della scheda tecnica (si tratta del principio attivo più datato fra gli ACE-inibitori analizzati) riconducibile più a motivi tecnico-burocratici che di efficacia, dal momento che sul farmaco è disponibile un'ampia documentazione. Si concorda di formulare un lotto in equivalenza, comprendente enalapril, lisinopril e ramipril per un quantitativo corrispondente al 70% del fabbisogno previsto per l'intera classe, da aggiudicare al principio attivo più conveniente. I dosaggi da ritenere equivalenti sono stati desunti dalle DDD e dai dosaggi utilizzati negli studi clinici. In particolare, per quanto riguarda il ramipril, poiché nello studio più importante che lo riguarda (HOPE), il dosaggio efficace è stato di 10 mg/die, nella definizione del confronto degli alti dosaggi si è deciso di applicare un "fattore di correzione" che permetta di conteggiare nei quantitativi da acquistare anche la quota di ramipril da utilizzare alla dose di 10mg/die anziché di 5 mg/die. Pertanto, ai fini della gara, i dosaggi in base ai quali effettuare il confronto dei prezzi offerti per le varie specialità medicinali sono:

bassi dosaggi: 5 mg di enalapril vs. 5 mg di lisinopril vs. 1,25 mg di ramipril;

alti dosaggi: 20 mg di enalapril vs. 20 mg di lisinopril vs. 5 mg di ramipril (+ fattore di correzione).

Il restante 30% della quota di farmaci, non prevista nel lotto di gara, viene riservata all'acquisto dei due restanti principi attivi ritenuti clinicamente equivalenti, sia per l'impiego nelle indicazioni non comprese nell'equivalenza (es. nefropatie in soggetti non diabetici, retinopatia diabetica), sia per la continuazione di terapie già in corso, in considerazione del fatto che, nell'ambito degli antipertensivi, gli ACE-inibitori sono tra quelli più ampiamente utilizzati e la disponibilità di un solo principio attivo potrebbe risultare troppo limitativa e di difficile applicabilità.

Bibliografia

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527-35.
2. Psaty BM et al. Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents. *JAMA* 2003; 289:2534-44.
3. Pahor M et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356:1949-54.
4. Major Outcomes in High Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. *JAMA* 2002; 288:2981-94.
5. Garg R et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
6. Flather MD et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355:1575-81.
7. The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
8. The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
9. Nanas JN et al. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard vs high doses of enalapril: a multicenter study. High Enalapril Dose Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2090-5.
10. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19: 481-9.
11. Packer M et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.(ATLAS).
12. Jong P et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361: 1843-8.
13. Zannad F et al. Differential effects of Fosinopril and Enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. Fosinopril in Heart Failure Study Investigators. *Am Heart J* 1998; 136:672-80.
14. Erhardt L et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study. *Eur Heart J* 1995;16:1892-9.
15. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342:821-8.
16. The Consensus Trial Study Group. Consensus I. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
17. Cohn NJ et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. V-HeFT II. *N Engl J Med* 1991; 325: 310.
18. ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE-inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: a systematic overview of individual data from 100.000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97: 2002-12.
19. Domanski MJ et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:598-604.
20. The European Trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (EUROPA). *Lancet* 2003; 342:145-53.
21. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. (PROGRESS). *Lancet* 2001; 358:1033-41.
22. Swedberg K et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
23. Yusuf S et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. HOPE Study. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
24. Kober L et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction (TRACE). *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
25. Ambrosioni E et al. Survival of myocardial infarction long-term evaluation (SMILE) study investigators: the effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332:80-5.
26. Borghi C et al. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE II). *Am Heart J* 2003; 145:80-7.
27. Borghi C et al. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party. *Am Heart J* 1998; 136:213-25.
28. Borghi C et al. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *J Hypertens* 1997; 10:247S-54S.
29. Drug treatment in heart failure. *BMJ* 2000; 320: 1188-92.
30. Pitt B et al. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE-inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87:1058-63.
31. Lovell HG. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Normotensive Diabetic Patients with Microalbuminuria. The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
32. The ACE-Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should All Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria Receive Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors? A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-9.
33. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
34. Lewis EJ et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
35. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
36. Kshirsagar AV et al. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomised placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 695-707.
37. The GISEN group: randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-62.
38. Ruggenenti P et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354:359-64.
39. Jafar TH et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Progression of Nondiabetic Renal Disease. A Meta-Analysis of Patient-Level Data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
40. Estacio RO et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes (ABCD). *Diabetes Care* 2000; 23: B54-64.
41. Chaturvedi N et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. EUCLID. *Lancet* 1998; 351:28-31.
42. Mulrow CD et al. Guiding Lights for Antihypertensive Treatment in Patients with Nondiabetic Chronic Renal Disease: Proteinuria and Blood Pressure Levels. *Ann Intern Med* 2003; 139:296-8.
43. Tatti P et al. Outcome results of the Fosinopril vs Amlodipine randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
44. The BERAgo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT): design and baseline characteristics. *Control Clin Trials* 2003; 24:442-61.
45. Albers GW et al. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002; 33:493-5.
46. Les médicaments de l'insuffisance cardiaque chronique. *La Revue Prescrire* 2001; 214: 126-33.
47. Staessen JA et al. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
48. White CM. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in heart failure or after myocardial infarction. *AJHP* 2000; 57: S18-S25.
49. Stoysich A et al. Automatic interchange of the ACE inhibitors: decision-making process and initial results. *Formulary* 2002; 37: 41-4.
50. Mineo E in www.informazioniisulfarmacii.it - La Bussola-ACE-inibitori 02.2004.
51. Schede tecniche dei farmaci aggiornate.
53. Guida all'uso dei farmaci anno 2003 n°2.
54. Hebel SK ed. Drug Facts and Comparisons, St Louis: Facts and Comparisons. November 2002.