

**Documento regionale di indirizzo
per gli usi appropriati
di *ACE-Inibitori*
e *sartani***

**A cura di un gruppo di lavoro multidisciplinare
Regione Emilia-Romagna**

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali



**Documento regionale di indirizzo
per gli usi appropriati
di *ACE-Inibitori*
e *sartani***

**A cura di un gruppo di lavoro multidisciplinare
Regione Emilia-Romagna**

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

- D. Carati** - Servizio di Politica del Farmaco - Assessorato alla Sanità - Regione Emilia-Romagna
- G. Cioni** - Internista - AUSL Modena
- A. Curti** - Cardiologo ambulatoriale - AUSL Bologna
- S. Del Canale** - Medico di Medicina Generale - AUSL Parma
- G. Di Pasquale** - Direttore UO Cardiologia, Ospedale Maggiore - AUSL Bologna
- A. Ferretti** - Dipartimento Assistenza Farmaceutica - AUSL Reggio Emilia
- M. Grassi** - Medico di Medicina Generale - AUSL Rimini
- D. Imberti** - U.O. Medicina di Alta Rotazione - AO-U Ferrara
- I. Iori** - Direttore 1ª Medicina Interna - AO Reggio Emilia
- N. Magrini** - CeVEAS - Modena
- A.M. Marata** - CeVEAS - Modena
- G. Marchesini Reggiani** - Malattie del metabolismo e dietetica clinica - AO-U Bologna
- S. Marconi** - UO Assistenza Farmaceutica Territoriale - AUSL Rimini
- A. Navazio** - Direttore UO Cardiologia Guastalla - AUSL Reggio Emilia
- E. Pasi** - Dipartimento Farmaceutico - AUSL Bologna
- D. Pedroni** - Medico di Medicina Generale - AUSL Reggio Emilia
- G. Piovaccari** - Direttore Dipartimento Malattie Cardiovascolari - AUSL Rimini
- G. Regolisti** - Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione - AO-U Parma
- D. Riccò** - Direttore sanitario - AUSL Reggio Emilia
- A. Salsi** - Direttore Dipartimento ad attività integrata Medicina Interna, dell'invecchiamento e malattie Nefrologiche - AO-U Bologna
- A. Santoro** - Direttore UO Nefrologia, Dialisi ed Ipertensione - AO-U Bologna
- A. Verri** - Medico di Medicina Generale - AUSL Bologna
- A. Zamboni** - Medico di Medicina Generale - AUSL Ferrara
- A. Zuccalà** - UOC Nefrologia e Dialisi - AUSL Imola

Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.

Presentazione del documento

Il Servizio sanitario nazionale deve assicurare la salvaguardia delle specifiche esigenze dei pazienti perché possano ricevere le cure più efficaci e sicure, mantenendo al tempo stesso la sostenibilità del sistema (rapporto beneficio/costo favorevole) rispetto all'utilizzo delle terapie farmacologiche.

Principio basilare dell'appropriatezza prescrittiva è che, a parità di efficacia documentata e dopo valutazione dell'applicabilità al singolo paziente di farmaci diversi, sia da preferire quello di minore costo, all'interno delle indicazioni d'uso registrate. Infatti, la Legge 122/2010 *Misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica*, stabilendo un rilevante concorso economico alla manovra di finanza pubblica da parte del settore sanitario per l'anno 2011, nel contesto di riduzione dei livelli di finanziamento del SSN, ha previsto la predisposizione di strumenti di confronto tra le Regioni rispetto a soglie di appropriatezza prescrittiva di medicinali a base di principi attivi non coperti da brevetto, in aree terapeutiche tra cui quella cardiovascolare.

La Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna, avvalendosi della Commissione Regionale del Farmaco, in collaborazione con clinici esperti del settore, ha ritenuto opportuno affrontare alcuni aspetti relativi all'impiego dei farmaci dell'area cardiovascolare, con l'intento di dare un contributo per la scelta delle terapie farmacologiche sulla base delle migliori evidenze della letteratura di riferimento.

A tale proposito ha inteso approfondire l'utilizzo dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-Inibitori e Sartani) in quattro scenari clinici: Ipertensione arteriosa, Scompenso Cardiaco, Malattia renale cronica e Prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare, per fornire un contributo scientifico condiviso dagli esperti di tali patologie e al tempo stesso dare forza alla sostenibilità del Sistema.

L'adesione al **Documento regionale di indirizzo per gli usi appropriati di ACE-Inibitori e sartani** permetterà alla Regione Emilia-Romagna di assistere i propri cittadini in modo efficace ed efficiente senza ricorrere a misure di compartecipazione della spesa da parte del singolo paziente. In tal senso la Regione confida sulla piena collaborazione dei singoli prescrittori.

*Il Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali
Dr.ssa Mariella Martini*

Executive summary

L'assessorato alla Sanità e alle Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna ha chiesto ad un gruppo di lavoro multidisciplinare, rappresentativo delle principali realtà assistenziali della regione, di elaborare un documento di indirizzo sull'uso dei farmaci inibitori del Sistema Renina Angiotensina (SRA) basato sulle migliori evidenze disponibili.

L'analisi critica delle evidenze disponibili e la valutazione del rapporto benefici/rischi sono stati i principali criteri utilizzati nella formulazione delle considerazioni finali. A parità di efficacia documentata e di indicazioni registrate, è parso etico e parte integrante della deontologia professionale preferire il farmaco di minore costo, anche al fine di un uso appropriato delle risorse all'interno del SSN.

Il gruppo di lavoro ha concluso con robusta unanimità che:

- in tutti gli scenari clinici in cui è richiesta una inibizione del SRA gli **ACE-Inibitori sono i farmaci da preferire** come trattamento iniziale;
- non esistono studi di confronto diretto intraclasse fra i singoli ACE-Inibitori e fra i singoli sartani, su esiti clinicamente rilevanti, che consentano di stabilire la maggiore efficacia di un farmaco rispetto a un altro;
- a parità di efficacia clinica e tollerabilità individuale un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica. A tale scopo **i farmaci a brevetto scaduto sono da privilegiare**;
- l'uso di una associazione fra ACE-Inibitori e sartani è da riservare agli specialisti e da limitare a poche situazioni cliniche particolari facendo caso per caso un attento bilancio fra i rischi e i benefici e un costante monitoraggio degli eventi avversi.

Contesto regionale: dati di consumo e spesa

In questa sezione si illustra il contesto prescrittivo dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina (ISRA). Si riportano i dati di prescrizione a livello regionale relativi all'anno 2010.

La figura 1 mostra un maggiore utilizzo di ACE-I, complessivamente da soli o associati al diuretico, rispetto ai sartani (circa un terzo in più: 123.6 vs 77.7 DDD/1000 ab die) a fronte di una spesa di due volte maggiore per i sartani (20 vs 10 € circa procapite). Il **rapporto** in termini di **spesa** per DDD consumate fra sartani e ACE-I è di **circa 3:1**.

Tale andamento è in linea con quello osservato a livello nazionale per l'anno 2009 (consumi e spesa rispettivamente per ACE-I e sartani: 117.3 vs 84.7 DDD/1000 ab die e 23.1 vs 11.8 € procapite - dati OsMED).¹

I dati regionali mostrano inoltre che i sartani sono più spesso utilizzati in associazione al diuretico rispetto a quanto avviene per gli ACE-I (26% per gli ACE-I e 56,5% per i sartani).

Prevalenza d'uso di ACE-I e sartani per scenario clinico

Nell'intera popolazione regionale la prevalenza d'uso per gli ACE-I è del 10%, per i sartani del 7% e solo una piccola quota (0,6%) è riservata all'associazione ACE-I + sartani.

Osservando più in dettaglio i consumi degli ISRA (vedi fig. 2), si nota che nei pazienti con **scompenso** la prevalenza d'uso degli ACE-I è circa doppia (47%; pur con una discreta variabilità inter-provinciale) rispetto a quella dei sartani (25%). Sia le LG sia le schede tecniche dei sartani, registrati per lo scompenso, ne prevedono l'utilizzo come seconda scelta.²

La differenza di utilizzo fra le due classi di farmaci si riduce nei pazienti con **diabete**: la prevalenza d'uso si attesta infatti al 33% per gli ACE-I e al 26% per i sartani. Tale andamento è verosimilmente legato al maggiore utilizzo di alcuni sartani nell'iperteso diabetico o nel diabetico nefropatico, dal momento che le LG ne prevedono l'uso per entrambi gli scenari clinici come prima scelta.^{3,4}

L'utilizzo di ACE-I e sartani in associazione è maggiore nei pazienti con scompenso rispetto a quello osservato nei diabetici (rispettivamente 6% vs 3%). Anche questo andamento riflette le indicazioni delle LG che nello scompenso sono concordi nel raccomandarne l'uso nel paziente, con FE ridotta, se rimane sintomatico dopo l'uso di ACE-I + beta bloccanti + diuretici a dosi ottimizzate. Nel diabete non tutte le LG si esprimono sull'uso della combinazione poiché nonostante una dimostrazione di efficacia sulla proteinuria i dati disponibili non sono conclusivi.

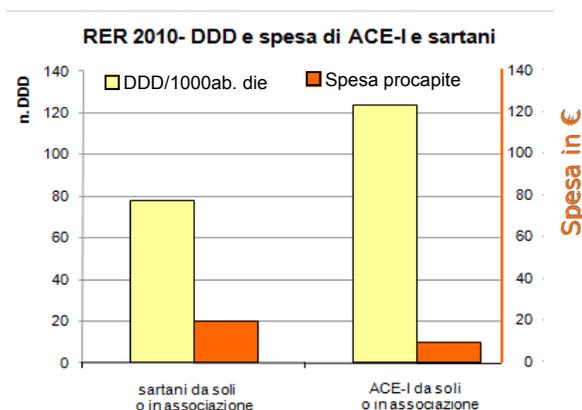


Figura 1. Prescrizione di ACE-I e Sartani da soli o in associazione al diuretico, in termini di DDD e spesa, in RER anno 2010. Dati da flusso AFT-RER.

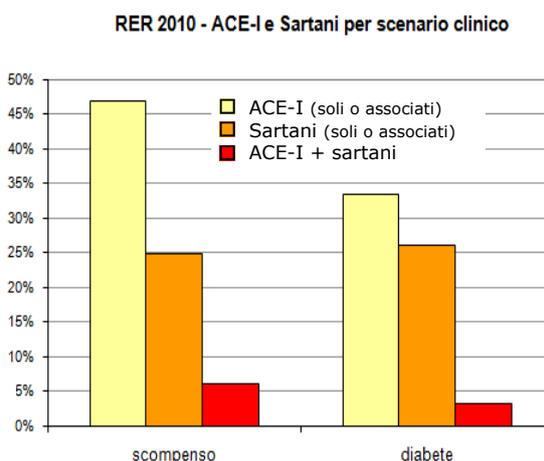


Figura 2. Prevalenza d'uso degli ISRA: ACE-I, sartani e ACE-I+sartani, in Emilia-Romagna per scenario clinico. Anno 2010. Dati AFT-RER.

Consumi di ACE-I e Sartani Variabilità regionale e locale

Le figure 3 e 4 mostrano la posizione delle diverse province/aziende sanitarie per consumo territoriale di ACE-I e sartani.

Nella figura 3, fatta 0 la media regionale, le 2 linee verticale e orizzontale dividono lo spazio in 4 quadranti: [-ACE-I,-sartani], [-ACE-I,+sartani], [+ACE-I,-sartani], [+ACE-I,+sartani]. Ad esempio, nel quadrante [-ACE-I,-sartani] si posizionano le province/aziende sanitarie con una minore prescrizione sia di ACE-I sia di sartani rispetto alla media RER, mentre nel quadrante [+ACE-I,+sartani] si posizionano le province/aziende sanitarie con la maggiore prescrizione.

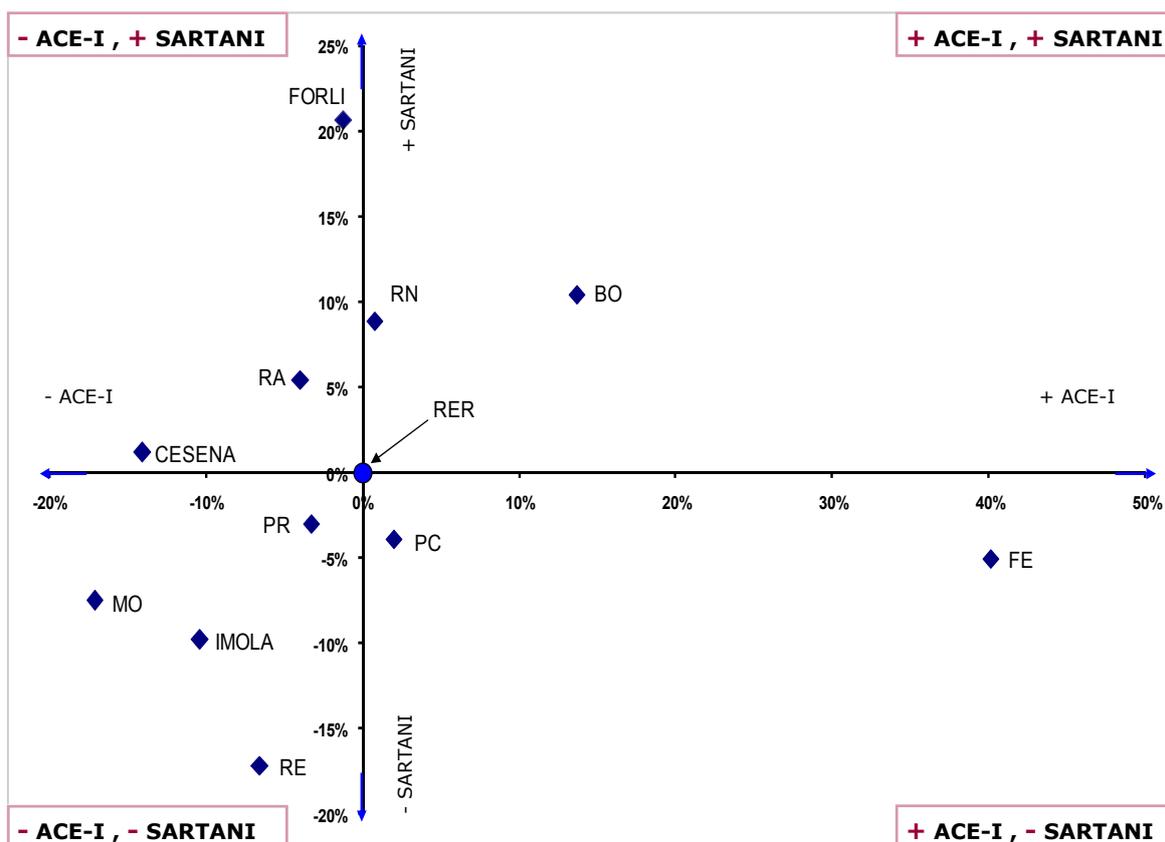


Figura 3. Variabilità d'uso di ACE-I e sartani fra province/aziende sanitarie rispetto alla media regionale. I consumi sono espressi in % delle DDD/pro capite prescritte fatta 0 la media regionale e si riferiscono all'anno 2010.

Prescrizione di ACE-I e sartani rispetto alla media regionale

Le rappresentazioni delle figure 3 e 4 non hanno lo scopo di identificare comportamenti più o meno virtuosi, ma semplicemente di evidenziare la variabilità regionale: si passa infatti da realtà in cui il divario fra la prescrizione di ACE-I e sartani è elevato a realtà in cui la prescrizione delle due classi di farmaci è quasi sovrapponibile. Tale variabilità è riscontrabile anche all'interno dei singoli distretti aziendali ed è ancora maggiore all'interno dei singoli nuclei di cure primarie.

Non sono disponibili dati sulla variabilità prescrittiva in ambito ospedaliero e in dimissione.

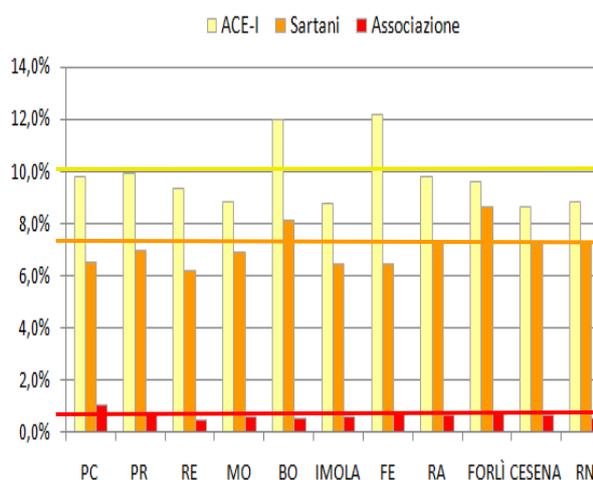


Figura 4. Variabilità d'uso di ACE-I e sartani fra province/aziende sanitarie. I consumi sono espressi in % di pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di ACE-I o sartani o associazione rispetto alla popolazione residente nel 2010. Le linee orizzontali si riferiscono ai valori medi regionali rispettivamente di ACE-I (linea gialla), sartani (linea arancione) e associazione (linea rossa).

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

L'inibizione del Sistema Renina Angiotensina (SRA) si è rivelata estremamente efficace nella prevenzione e nel trattamento di svariate patologie cardio-vascolari e renali (*vedi scenari clinici*).

Si tratta di un sistema filogeneticamente molto antico che presiede a una molteplicità di funzioni la cui inibizione, seppur parziale, da parte delle diverse classi di farmaci disponibili (ACE-Inibitori, Sartani, Inibitori della renina) esercita effetti terapeutici positivi a vari livelli.

Scelta fra le classi

In tutti gli scenari clinici in cui è richiesta una inibizione del SRA gli ACE-Inibitori sono i farmaci da preferire come trattamento iniziale.

Non esistono dati che dimostrino la superiorità dei sartani rispetto agli ACE-Inibitori (ACE-I) negli scenari clinici in cui è indicata una inibizione del SRA. Nei confronti diretti, i sartani sono stati valutati principalmente in studi di non inferiorità.

Le evidenze di efficacia nel complesso sono maggiori per gli ACE-I; per quanto riguarda la tollerabilità, gli aspetti di maggior rilevanza clinica sono sostanzialmente limitati alla:

- *minor frequenza di comparsa di tosse per i sartani (stimata negli RCT, come differenza assoluta fra il 5 e il 10% in meno, a seconda delle popolazioni studiate)*
- *minor frequenza di sospensione del trattamento per tosse nei sartani, (stimata negli RCT come differenza assoluta del 2%).*

E' importante sottolineare che tali dati potrebbero essere sottostimati rispetto alla pratica clinica poiché nella fase di "run-in" di molti studi sono stati esclusi i pazienti intolleranti agli ACE-I.

Nessuna differenza fra sartani e ACE-I è stata dimostrata per quanto riguarda l'impatto sulla funzione renale, sul metabolismo epatico e sulle interazioni fra farmaci.

A parità di efficacia clinica e tollerabilità individuale un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica.

Scelta all'interno della classe

Non esistono studi di confronto diretto all'interno della stessa classe fra i singoli ACE-I e fra i singoli sartani, su esiti clinicamente rilevanti, che consentano di stabilire la maggiore efficacia di un farmaco rispetto a un altro.

Il gruppo di lavoro ha considerato come criterio guida nella scelta del farmaco la disponibilità di studi randomizzati controllati basati su esiti clinicamente rilevanti in popolazioni rappresentative nei principali scenari clinici .

I farmaci a brevetto scaduto sono da privilegiare in entrambe le classi.

Ruolo delle associazioni ACE-I+sartani

L'uso di una associazione fra ACE-I e sartani è da riservare agli specialisti e da limitare a poche situazioni cliniche particolari facendo, caso per caso, un attento bilancio fra i rischi e i benefici e un costante monitoraggio degli eventi avversi (*vedi scenari clinici*).

Valutazioni su scenari clinici

IN TUTTI GLI SCENARI CLINICI (ipertensione senza danno d'organo o con ipertrofia ventricolare sinistra o con microalbuminuria o con diabete senza nefropatia) qualora si voglia somministrare un inibitore del SRA è **preferibile iniziare il trattamento con un ACE-I** (vedi valutazioni generali).

L'associazione di un ACE-I e un sartano è sempre controindicata per la assenza di dimostrati benefici a fronte di un aumento degli eventi avversi.

Nello scompenso cardiaco con **FRAZIONE DI IEIEZIONE RIDOTTA** tutte le LG sono concordi nel raccomandare esplicitamente gli ACE-I come preferibili in prima linea. I sartani, anche nell'indicazione registrata, sono presentati come farmaci di seconda scelta in caso di intolleranza all'ACE-I.

L'associazione di un ACE-I e un sartano può essere utilizzata, in ambito specialistico, in pazienti ancora sintomatici nonostante la terapia con ACE-I, beta bloccante e diuretico a dosi ottimizzate eseguendo un costante monitoraggio della funzione renale e degli elettroliti sierici.

Il gruppo di lavoro sconsiglia l'associazione ACE-I + sartano + antialdosteronico in considerazione del netto aumento del rischio di eventi avversi (iperkaliemia in particolare). Vista l'attuale tendenza ad anticipare l'uso dell'antialdosteronico nelle fasi meno gravi dello scompenso, sarà lo specialista a decidere la strategia terapeutica più opportuna nel singolo paziente.

SENZA DIABETE

In **assenza di macroalbuminuria** i vari farmaci antipertensivi sono equivalenti; obiettivo prioritario è la riduzione dei valori pressori.

In **presenza di macroalbuminuria** (>0,3 g/die) gli ACE-I sono i farmaci di prima scelta sia in presenza sia in assenza di ipertensione arteriosa. L'unico ACE-I con l'indicazione registrata è il ramipril.

CON DIABETE

Gli ACE-I sono di prima scelta nel diabete tipo I con MRC e micro o macroalbuminuria.

ACE-I o sartani sono i farmaci di scelta nel diabete tipo II con MRC e micro o macroalbuminuria.

L'uso dei sartani nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica non è supportato da dati conclusivi; esistono dati promettenti per gli ACE-I. Né i sartani né gli ACE-I hanno l'indicazione registrata nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica.

L'associazione tra ACE-I e sartani può essere utilizzata, in ambito specialistico, in caso di MRC con macroproteinuria in incremento e con insufficiente risposta alla monoterapia, avendo cura di monitorare attentamente i valori pressori, la funzione renale e i livelli di potassiemia.

POST IMA

Non c'è motivo di preferire un sartano rispetto a un ACE-I nel trattamento del post-IMA.

Valsartan e telmisartan, gli unici sartani con l'indicazione registrata, hanno dimostrato rispettivamente di non essere inferiori a captopril e ramipril.

POST ICTUS

Un ACE-I o un sartano sono i farmaci di scelta. Fra gli ACE-I solo il ramipril, fra i sartani solo il telmisartan, hanno l'indicazione registrata.

L'associazione fra ACE-I e sartani non è raccomandata in entrambi gli scenari clinici.

Iipertensione arteriosa

Scompenso cardiaco

Malattia renale cronica (MRC)

Prevenzione cardio - cerebrovascolare

Commenti e considerazioni del gruppo di lavoro

(...) As the fourth and largest comparative trial, the ONTARGET study confirms, beyond doubt, that angiotensin-receptor blockers (ARBs) are not better than angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors at reducing fatal and nonfatal cardiovascular events. Of course, physicians and patients might still choose to use an ARB if it is as effective as an ACE inhibitor but better tolerated or less costly.(...)

McMurray JJV. ACE inhibitors in cardiovascular disease: unbeatable? *NEJM* 2008; 358:1615

ACE-I - captopril, enalapril, lisinopril e ramipril presentano gli studi di maggiore numerosità e durata...

Sartani - telmisartan e valsartan si sono dimostrati al massimo non inferiori agli ACE-I. **Losartan** si è dimostrato superiore ad atenololo.

ACE-I - captopril, lisinopril, perindopril e ramipril presentano gli studi di maggiore numerosità o durata...

Sartani - telmisartan e valsartan sono gli unici a presentare studi di confronto con ACE-I.

Bilancio benefici/rischi, fattibilità e uso delle risorse

In generale, il bilancio beneficio-rischi tra queste due categorie di farmaci è in larga misura sovrapponibile.

BENEFICI

CONFRONTI DIRETTI E INDIRETTI FRA ACE-I E SARTANI

Gli **ACE-I** sono in commercio da 30 anni, sono stati studiati in diverse situazioni cliniche (ipertensione arteriosa³, prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare⁵, scompenso cardiaco² e malattia renale cronica⁴). La loro efficacia vs placebo è stata dimostrata su esiti clinicamente rilevanti (infarto del miocardio, ictus, mortalità CV e totale, ospedalizzazioni per scompenso) su migliaia di pazienti, rendendoli di fatto il trattamento di prima scelta negli scenari sopra elencati.

I **sartani** immessi in commercio 15 anni dopo, hanno dovuto confrontarsi con standard terapeutici consolidati per cui in molti degli studi che li riguardano si sono confrontati con gli ACE-I (nella maggior parte dei casi vs captopril: studi VALIANT⁶, ELITE II⁷, OPTIMAAL⁸) o con altri antipertensivi (studi VALUE⁹, LIFE¹⁰) prevalentemente su ipotesi di non-inferiorità; gli studi vs placebo hanno principalmente esplorato nuovi scenari clinici dove il trattamento con un inibitore del SRA non era considerato lo standard, ad esempio nello scompenso con FE conservata (studi I-PRESERVE¹¹, CHARM PRESERVED¹²), nella prevenzione della microalbuminuria nel diabete tipo 2 (studi DIRECT-2¹³, ROADMAP¹⁴), nella prevenzione degli eventi CV nella fibrillazione atriale (studio ACTIVE I¹⁵), nella prevenzione di nuovi episodi di ictus (studio PROFESS¹⁶), nella prevenzione del diabete in pazienti con intolleranza glucidica (studio NAVIGATOR¹⁷).

Negli studi di confronto con gli ACE-I i sartani hanno al massimo dimostrato la non inferiorità su esiti clinicamente rilevanti (studi ONTARGET¹⁸, VALIANT⁶) o in alcuni casi l'ACE-I è risultato superiore (studi OPTIMAAL⁸, ELITE II⁷).

Per quanto riguarda gli studi di confronto vs placebo i risultati su esiti clinicamente rilevanti, sia che costituissero un esito primario (studi SCOPE¹⁹, CHARM PRESERVED¹², TRANSCEND²⁰, PROFESS¹⁶, I-PRESERVE¹¹, NAVIGATOR¹⁷, ACTIVE I¹⁵) o secondario (DIRECT 2¹³, ROADMAP¹⁴) sono stati nulli, nonostante i lunghi tempi di esposizione (> 3 anni) e la numerosità campionaria (da 2.000 a 20.000 pazienti). Hanno invece avuto risultati positivi su esiti clinicamente rilevanti cardiaci (studio CHARM ALTERNATIVE²¹) o renali (studi RENAAL²², IDNT²³).

Come ben focalizzato da un editoriale di accompagnamento al maggior studio di confronto tra un ACE-I (ramipril 10 mg/die) e un sartano (telmisartan 80 mg/die) e la loro associazione (studio ONTARGET¹⁸), i sartani dovrebbero trovare il loro ruolo nel sostituire gli ACE-I in caso di intolleranza.²⁴

CONFRONTI ALL'INTERNO DELLE DUE CLASSI NEI SINGOLI SCENARI CLINICI

Iperensione arteriosa

Fra i vari principi attivi a base di ACE-I non esistono studi di confronto diretto su esiti cardiovascolari (CV); captopril, enalapril, lisinopril e ramipril sono i principi attivi che presentano gli studi di maggiore numerosità e durata sia vs placebo (studio HOPE²⁵), sia vs altri antipertensivi (studi ANBP2²⁶, STOP2²⁷, ALLHAT²⁸, ONTARGET¹⁸). Il perindopril presenta uno studio vs placebo (studio HYVET²⁹) su ipertesi >80 anni in cui nel 74% dei casi al perindopril era associata l'indapamide.

Fra i vari principi attivi a base di sartani non esistono studi di confronto diretto su esiti CV. Valsartan e telmisartan si sono dimostrati al massimo non inferiori agli ACE-I o ad altri antipertensivi (studi VALIANT⁶, VALUE⁹, ONTARGET¹⁸) e il losartan si è dimostrato superiore all'atenololo (studio LIFE¹⁰). Il candesartan in uno studio su quasi 5000 pazienti anziani ipertesi non si è dimostrato superiore al placebo su esiti CV (studio SCOPE¹⁹) quando aggiunto alla terapia standard.

Prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare

Post IMA/SCA

Fra i vari principi attivi a base di ACE-I non esistono studi di confronto diretto; captopril, lisinopril, perindopril e ramipril sono i principi attivi che presentano gli studi di maggiore numerosità o durata sia vs placebo (studi HOPE²⁵, GISSI 3³⁰), sia verso altri antipertensivi (studi VALIANT⁶, ONTARGET¹⁸, OPTIMAAL⁸). Il perindopril presenta 2 studi di cui uno (studio EUROPA³¹) vs placebo.

Fra i vari principi attivi a base di sartani non esistono studi di confronto diretto; valsartan e telmisartan sono gli unici principi attivi che presentano studi di confronto con

ACE-I (studi ONTARGET¹⁸, VALIANT⁶) o altri antipertensivi (studio VALUE⁹) su tale casistica; si tratta sempre di studi in cui il sartano si è dimostrato non inferiore al controllo.

Post ictus

Fra i vari principi attivi a base di ACE-I gli studi attualmente disponibili per questo quadro clinico riguardano ramipril (studio ONTARGET¹⁸) e perindopril (studio PROGRESS³²) in cui il risultato clinico è ottenuto solo con l'associazione di perindopril e indapamide. Solo ramipril ha attualmente l'indicazione registrata.

Fra i vari principi attivi a base di sartani solo il telmisartan ha l'indicazione registrata; gli studi disponibili sono 3 (studi ONTARGET¹⁸, PROFESS¹⁶, TRANSCEND²⁰); lo studio ONTARGET di confronto con ramipril, lo studio TRANSCEND vs placebo, entrambi con una popolazione che solo nel 21-22% dei casi ha avuto un pregresso ictus o TIA¹⁸, lo studio PROFESS in cui il telmisartan non si è dimostrato superiore al placebo sulle recidive di ictus in aggiunta alla terapia usuale.¹⁶

Scompenso cardiaco

Frazione di eiezione ridotta in presenza o in assenza di sintomi

Fra i vari principi attivi a base di ACE-I non esistono studi di confronto diretto; captopril, enalapril, ramipril e trandolapril sono i principi attivi che presentano gli studi di maggiore numerosità e durata vs placebo (studi SAVE,³³ SOLVD,³⁴ AIRE,³⁵ TRACE³⁶).

Fra i vari principi attivi a base di sartani non esistono studi di confronto diretto; losartan, valsartan e candesartan hanno o studi vs placebo (studio CHARM ALTERNATIVE²¹) o vs ACE-I (studi OPTIMAAL,⁸ ELITE II,⁷ VALIANT⁶). Negli studi ELITE II⁷ e OPTIMAAL⁸ il losartan è risultato inferiore al captopril nella riduzione di ricoveri e mortalità. Le dosi basse (50 mg) impiegate hanno verosimilmente condizionato i risultati. Nel successivo studio HEAAL³⁷ la dose di 150 mg/die ha ridotto la frequenza di ricoveri rispetto alla dose di 50 mg.

Frazione di eiezione conservata in presenza di sintomi

Pochi sono gli studi clinici su tale indicazione: per gli ACE-I quinapril e perindopril presentano piccoli studi con risultati discordanti, fra i sartani sia candesartan che irbesartan hanno avuto risultati sfavorevoli rispettivamente negli studi CHARM-PRESERVED¹² e I-PRESERVE.¹¹ Una recentissima metanalisi (18 RCT e 12 studi osservazionali su un totale di più di 50.000 pazienti) conferma la mancanza di efficacia di sartani e ACE-I rispetto al placebo su esiti clinicamente rilevanti.³⁸

Malattia renale cronica

Sia gli ACE-I sia i sartani sono stati studiati prevalentemente in soggetti con proteinuria, con l'obiettivo di contenerne l'evoluzione. Solo in anni recenti, e solo in pazienti diabetici, sono stati condotti studi in prevenzione primaria per evitare la comparsa di microalbuminuria in pazienti senza nefropatia.²

Senza diabete

Nei pazienti non diabetici gli ACE-I sono stati più studiati rispetto ai sartani; l'obiettivo era ridurre la progressione della nefropatia. In particolare è stato dimostrato che nei pazienti con malattia renale cronica (MRC) e proteinuria > 0.5 g/die, gli ACE-I riducono di circa il 40% il rischio di progressione verso il raddoppio della creatinemia o verso l'insufficienza renale terminale rispetto ad altri anti-ipertensivi (Jafar 2001,³⁹ studi REIN2,⁴⁰ Ruggenti 1999,⁴¹ ROAD⁴²).

Con diabete

Prevenzione secondaria della nefropatia: solo gli ACE-I sono stati studiati nel diabete tipo I con MRC e proteinuria dimostrando di ridurre la progressione della nefropatia.⁴³ Nel diabete tipo II con MRC e proteinuria, sia gli ACE-I (studio MICRO-HOPE⁴⁴) sia i sartani (studi IDNT,²³ RENAAL²²) hanno dimostrato di ridurre il rischio di raddoppio della creatinemia e di dialisi rispetto al placebo; solo gli ACE-I riducono la mortalità come esito singolo,⁴⁵ mentre per i sartani ciò è vero solo nell'ambito di un esito composito che comprende anche la mortalità.⁴⁶

Prevenzione primaria della nefropatia: il trandolapril (studio BENEDICT⁴⁷) e l'olmesartan (studio ROADMAP¹⁴) hanno dimostrato di rallentare la comparsa di microalbuminuria in una certa percentuale di diabetici senza nefropatia. Candesartan (studio DIRECT-2¹³), losartan (studio Mauer 2009⁴⁸) e olmesartan (studio ROADMAP¹⁴) hanno dimostrato complessivamente un bilancio beneficio-rischio dubbio. A tutt'oggi l'impiego dei sartani nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica rimane non definito.

Nei pochi studi di confronto fra sartani e ACE-I (studi Sengul 2006,⁴⁹ DETAIL⁵⁰) non è stata dimostrata la superiorità di una classe rispetto all'altra sugli esiti renali.

ACE-I - gli studi disponibili nel post ictus riguardano ramipril e perindopril ...

Sartani - solo il telmisartan ha studi clinici e l'indicazione registrata nel post ictus.

ACE-I - captopril, enalapril, ramipril e trandolapril hanno gli studi di maggiore numerosità e durata.

Sartani - candesartan, valsartan e losartan hanno studi clinici...

ACE-I - captopril e ramipril sono stati studiati su esiti forti (compresa la mortalità) sia nei diabetici che nei non diabetici.

Sartani - irbesartan, losartan e telmisartan sono i più studiati su popolazioni costituite sostanzialmente da diabetici...

Nessun ACE-I o sartano ha l'indicazione registrata in prevenzione primaria della nefropatia in pazienti non ipertesi.

La **tosse** è l'evento avverso che più frequentemente determina intolleranza agli ACE-I. Una recente metanalisi ha evidenziato il 7% in più di tosse con gli ACE-I rispetto ai sartani.

Ferma conclusione che non vi è alcun aumento di rischio di **infarto** nei trattati con sartani.

Il sospetto, derivato da alcuni RCT, di un aumentato rischio di **tumori** con i sartani è in attesa di una valutazione conclusiva da parte delle agenzie regolatorie.

Altri scenari clinici

Fra gli altri scenari clinici esplorati merita una menzione quello della fibrillazione atriale (FA); contrariamente ai risultati di precedenti studi osservazionali, gli RCT disponibili, recentemente analizzati in due metanalisi^{51,52} non giungono a conclusioni sicure a favore degli inibitori del SRA nella prevenzione delle recidive di FA.

RISCHI

La **tosse** è l'evento avverso che più frequentemente determina intolleranza agli ACE-I; negli RCT la sua frequenza è estremamente variabile, va infatti dal 4% al 37%. Tale evento avverso non è del tutto assente nei pazienti che assumono sartani: esiste una quota di pazienti, anche se limitata, che sospendono questi farmaci a causa della tosse. Una metanalisi del 2010, sponsorizzata dai produttori del telmisartan, ha analizzato 125 RCT che avessero studiato almeno 100 pazienti per almeno 3 mesi trattati con un ACE-I, con l'obiettivo di valutare la frequenza della tosse e della sospensione della terapia a causa di questo evento avverso.⁵³ La metanalisi ha evidenziato il 7% in più di tosse con ACE-I rispetto ai sartani (10,6% vs 3,5%) e il 2% in più di sospensione della terapia a causa di tosse (2,5% vs 0,4%). Dati del tutto analoghi sono stati pubblicati in una metanalisi commissionata dall'ADRQ statunitense, nella quale sono stati selezionati 26 RCT di confronto diretto ACE-I vs sartani nella quale si è osservata una frequenza di tosse del 9,9% con ACE-I vs 3,2% con i sartani.⁵⁴

La grande variabilità di frequenza della tosse negli studi clinici è la conseguenza di una serie di motivazioni:

- la tosse può anche rappresentare un sintomo tipico della patologia sottostante, come negli studi sullo scompenso (ad esempio nello studio SOLVD³⁴ la tosse è segnalata nel 37% dei trattati con enalapril e nel 31% dei trattati con placebo);
- in molti studi nella fase di run-in sono stati eliminati i pazienti che manifestavano intolleranza agli ACE-I; in questi studi tale evento avverso risulta sottostimato. Un esempio tipico è rappresentato dallo studio ONTARGET in cui la percentuale di tosse è risultata solo del 4,2% nel braccio ramipril e dell'1,1% nel braccio telmisartan;¹⁸
- la frequenza della tosse negli studi dipende anche dalla modalità con cui vengono raccolti gli eventi avversi; se si chiede al paziente di elencare i disturbi che ha avuto, la tosse sarà sottostimata, se al contrario si fa compilare un questionario che elenca i possibili eventi avversi la tosse sarà sovrastimata.

Fra gli altri eventi avversi (EA) segnalati si riscontrano l'angioedema, molto raro (2-4/1000) con entrambe le classi di farmaci, l'iperkaliemia, l'ipotensione, l'aumento della creatinina, per i quali non vi sono differenze di incidenza tra ACE-I e sartani usati singolarmente; la frequenza di tali EA aumenta invece significativamente associando le due classi di farmaci.¹⁸

Infine non sono note differenze certe tra ACE-I e sartani nella interazione con altri farmaci.

SARTANI E RISCHIO DI INFARTO MIocardICO

Alcuni anni fa, in seguito alla pubblicazione di uno studio di confronto tra valsartan e amlodipina (studio VALUE⁹) si evidenziò un aumento del 19% di infarti in uno degli esiti secondari. Tale allarme si era poi ridotto e si può ora affermare che è completamente rientrato con la recentissima pubblicazione di una metanalisi⁵⁵ che giunge alla ferma conclusione che non vi è alcun aumento di rischio di infarto miocardico nei trattati con sartani.

SARTANI E RISCHIO DI TUMORE

Recentemente una metanalisi⁵⁶ ha mostrato un aumento di circa 1% dei tumori nei pazienti trattati con sartani, in particolare di tumori del polmone senza evidenziare un corrispondente aumento della mortalità totale.

L'aumento ha sollevato una qualche preoccupazione, in particolare per il telmisartan, in quanto emerge dagli RCT che avevano previsto il tumore come esito da valutare. La FDA sta valutando i dati disponibili e dovrebbe presto esprimersi.

Una successiva metanalisi⁵⁷ ha analizzato in modo comparativo il rischio di tumore per tutte le classi di antiipertensivi e ha fornito risultati rassicuranti che escludono un aumento di rischio. Questa analisi conferma però un potenziale aumento di rischio di tumori con la associazione di ACE-I e sartani.

Più recentemente una metanalisi di 15 studi (su dati individuali di 140.000 pazienti) conclude che nel complesso non si osserva un aumento di tumori tra sartani e controlli.⁵⁸

BILANCIO BENEFICI/RISCHI

Le motivazioni che hanno indotto il gruppo di lavoro a preferire gli ACE-I come trattamento iniziale negli scenari clinici in cui si rende necessaria una inibizione del SRA sono state:

- l'esistenza di pochi studi di confronto diretto fra le due classi di farmaci;
- l'assenza di dati di superiorità dei sartani rispetto agli ACE-I su esiti clinicamente rilevanti;
- l'assenza di differenze nella frequenza di EA gravi (insufficienza renale, iperkaliemia, angioedema).

BILANCIO COSTI/BENEFICI

Nel confronto fra la classe dei sartani, quella degli ACE-I e i singoli principi attivi all'interno di ciascuna delle due classi non sono emersi dati di superiorità degli uni rispetto agli altri in termini di efficacia; il gruppo di lavoro quindi ritiene che un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica. In tabella 1 sono riportati i costi per 30 giorni di terapia calcolati utilizzando la dose mediamente utilizzata; le molecole sono divise per classe e ordinate per costo crescente di terapia.

Tabella 1. Costi per 30 giorni di trattamento per ACE-I e sartani. I principi attivi su sfondo azzurro sono quelli a brevetto scaduto.

I prezzi per i farmaci a brevetto scaduto derivano dalla lista di trasparenza AIFA dell'8/4/2011, recepita dalla regione Emilia-Romagna con determina n.4295 del Servizio Politica del Farmaco del 14/4/2011. I prezzi dei farmaci coperti da brevetto derivano dalla banca dati Codifa consultata on line il 27 aprile 2011.

| | dose media (mg/die) | costo in € della dose media per 30 gg di trattamento |
|-----------------------|---------------------|--|
| ACE- inibitori | | |
| Benazepril | 5 | 3,33 |
| Captopril | 50 | 5,08 |
| Ramipril | 5 | 5,31 |
| Delapril | 15 | 6,50 |
| Enalapril | 20 | 6,99 |
| Perindopril | 4 | 7,14 |
| Lisinopril | 20 | 7,46 |
| Quinapril | 20 | 7,80 |
| Trandolapril | 2 | 7,97 |
| Fosinopril | 20 | 8,42 |
| Spirapril | 6 | 13,74 |
| Moexipril | 15 | 15,81 |
| Zofenopril | 30 | 19,05 |
| Perindopril # | 5 | 20,69 |
| Cilazapril | 5 | 23,70 |

| | dose media (mg/die) | costo in € della dose media per 30 gg di trattamento |
|----------------|---------------------|--|
| Sartani | | |
| Losartan | 50 | 9,74 |
| Valsartan** | 160 | 14,80 |
| Eprosartan | 600 | 20,86 |
| Irbesartan | 150 | 22,20 |
| Telmisartan | 40 | 23,26 |
| Candesartan | 16 | 28,05 |
| Olmesartan | 20 | 28,46 |

** Il brevetto del valsartan scadrà nel novembre 2011. Il costo mensile riportato rappresenta una stima basata su un dimezzamento del prezzo attuale.

Il perindopril ha perso il brevetto nel 2009 e come tale è stato inserito nelle liste di trasparenza AIFA. In realtà esistono diverse formulazioni di perindopril, da 4 e da 8 mg (salificazione con terbutilamina) e da 5-10 mg (salificazione con arginina) pur essendo tutte inserite nella lista di trasparenza AIFA ai fini della bioequivalenza/sostituibilità, le cp da 5 e da 10 mg mantengono un costo decisamente più elevato rispetto a quelle da 4 e 8 mg. Si segnala che i principali RCT del perindopril sono stati condotti con perindopril da 4 e 8 mg.

(...)*A policy of restricted access to angiotensin-receptor blockers might have saved the Canadian health care system \$77.1 million in 2006, likely without any adverse effect on cardiovascular health. Such strategies need to be considered in order to contain the steadily increasing costs of cardiovascular care".(...)

Guertin JR et al. for the Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. The potential economic impact of restricted access to angiotensin-receptor blockers CMAJ 2011; 183(3):E180-6

Bibliografia

1. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale anno 2009 - http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OSMED_2009_finale_13072010_0.pdf
2. Maestri E et al. Ace-Inibitori e sartani nello scompenso cardiaco. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;3:1-4
3. Formoso G et al. Ace-Inibitori e sartani nella ipertensione arteriosa. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;1:1-4
4. Magnano L et al. Ace-Inibitori e sartani nella malattia renale cronica *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011; 4:1-4
5. Riccomi S et al. Ace-Inibitori e sartani nella prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;2:1-4
6. Pfeffer MA 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
7. Pitt B 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
8. Dickstein K et al. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60
9. Julius S et al for the VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) 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
10. Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003
11. Massie BM et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67
12. Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM- Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777-781
13. Bilous R et al for DIRECT study group Effect of Candesartan on Microalbuminuria and Albumin Excretion Rate in Diabetes Three Randomized Trials. *Ann Intern Med* 2009;151:11-20
14. Haller H et al for ROADMAP study group. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17
15. ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(10):928-38.
16. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) Investigators. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37
17. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362(16):1477-90. Erratum in: *N Engl J Med* 2010;362(18):1748
18. The Ontarget investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59
19. Lithell H et al for the SCOPE study group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hypertens* 2003;21:875-86
20. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83
21. Granger CB 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; 362:772-76
22. Brenner BM et al for RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9
23. Lewis EJ et al for the collaborative study Group IDNT. 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
24. McMurray JJV. ACE inhibitors in cardiovascular disease: unbeatable? *N Engl J Med* 2008;358:1615
25. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000;342:145-53
26. Wing LMH et al for the second Australian national blood pressure study group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92
27. Hansson L et al. Randomised trial of old and new anti-hypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2) Study. *Lancet* 1999;354:1751-6
28. The ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97
29. Bulpitt CJ et al on behalf of the HYPertension in the Very Elderly Trial (HYVET) Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17
30. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza dell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22
31. 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
32. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41
33. Pfeffer MA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77
34. 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
35. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8
36. Kober L et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6

37. Konstam MA et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374(9704):1840-8. Erratum in: *Lancet* 2009;374(9705):1888
38. Holland DJ et al. Effects of Treatment on Exercise Tolerance, Cardiac Function, and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1676-1686
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(2):73-87. Erratum in: *Ann Intern Med* 2002;137(4):299.
40. The GISEN Group REIN 2. Randomised 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;349:1857-63
41. Ruggenenti P et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-64
42. Hou FF et al for ROAD Study Group. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: A Randomized Controlled Study of Benazepril and Losartan in Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889-98
43. 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(5):370-9
44. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 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;355:253-59
45. Strippoli GFM et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006
46. Maione A et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Mar 3
47. Ruggenenti P et al for BENEDICT study group. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51
48. Mauer M et al. Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51
49. Sengul AM et al. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diab Res Clin Pract* 2006;71:210-9
50. Barnett AH et al. for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL) Study Group. Angiotensin receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61
51. Zang Y et al. The role of renin-angiotensin system blockade therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controller trials. *Clin Pharmac Ther* 2010(4):521-31
52. Huang G. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest* Jan 2011. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02460.x.
53. Bangalore S et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Associated Cough: Deceptive Information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med* 2010;123:1016-30
54. Norris S et al. Drug class review: Direct renin inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin II receptor blockers. January 2010 - <http://derp.ohsu.edu/about/final-products.cfm>
55. Bangalore S et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomized trials. *BMJ* 2011; 342:d2234
56. Sipahi I et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2010;11:627-36
57. Bangalore S et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomized trials. *Lancet Oncol* 2011;12(1):65-82
58. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011 Apr;29(4):623-35

