

IPERTENSIONE

Linee Guida Appropriata prescrittiva

Le malattie cardiovascolari sono la più frequente causa di morte e di invalidità permanente nei paesi industrializzati e l'ipertensione è uno dei fattori di rischio Cv più importanti, insieme alla sedentarietà, all'obesità, all'ipercolesterolemia, al fumo e al diabete. Il rapporto tecnico dell'Oms definisce l'ipertensione arteriosa come "Il più frequente disordine vascolare" presente in circa il 20% della popolazione adulta in molti paesi, la cui prevalenza e incidenza aumentano con l'aumentare dell'età. Dal momento che la relazione tra rischio cardiovascolare e ipertensione arteriosa è continuo, l'obiettivo della terapia anti-ipertensiva è di riportare la pressione arteriosa a livelli normali od ottimali.

Il processo d'identificazione del farmaco appropriato da impiegare nel trattamento dell'ipertensione deve quindi far convergere sia gli aspetti relativi all'efficacia anti-ipertensiva, sia quelli inerenti la spesa indotta a carico del Ssr

Negli ultimi anni, l'approccio alla terapia ipertensiva è cambiato. Sempre di più, le principali linee guida hanno orientato la prevenzione primaria verso una **valutazione del rischio cardiovascolare globale (RCVGA)** al fine di individuare per ciascun paziente sia i valori pressori per iniziare il trattamento sia i livelli target da raggiungere con il farmaco o i farmaci più appropriati per il singolo paziente. Questo approccio consente al clinico, nella scelta della strategia terapeutica, di valutare i fattori di rischio in relazione sia al tipo e alla gravità sia alle caratteristiche del singolo paziente. Si rafforza inoltre la consapevolezza che non esiste un unico valore soglia per iniziare la terapia ipolipemizzante o antipertensiva, né un unico valore target da raggiungere

Alla luce dei risultati di alcuni importanti studi clinici, sono state aggiornate le principali linee guida (LG) sui trattamenti antipertensivi. Tra queste: la LG americana (JNC VII), la LG europea (ESH/ESC), le LG britanniche (NICE5 e BHS6), la LG canadese (CHEP). Pur presentando sostanziale concordanza sugli aspetti più rilevanti delle strategie terapeutiche, riguardo alcune problematiche specifiche tra le varie LG si notano **differenze nelle raccomandazioni**, parzialmente spiegabili se si tiene conto della diversa interpretazione data ai risultati degli studi disponibili da parte dei diversi gruppi di produzione delle LG.

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

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

Tabella 1. Classificazione della pressione arteriosa.

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

PA = pressione arteriosa; IA = ipertensione arteriosa

La maggior parte delle LG 4-8 considerano l'ipertensione arteriosa più un fattore di rischio cardiovascolare che una entità clinica indipendente. Infatti, in pazienti con PA sistolica fra 140-159 mmHg e PA diastolica fra 90-99 mmHg, le LG inglesi 5,6 e quella canadese 7-8 consigliano di valutare il Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCVGA) per decidere la strategia terapeutica.

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

Tutte le LG concordano sulla opportunità di far precedere e/o associare alla terapia farmacologia un intervento sugli stili di vita

LIVELLI PRESSORI OTTIMALI (TARGET)

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

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

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

In alcune LG^{5,6} si fa comunque notare che tali target sono difficilmente raggiungibili, soprattutto nei pazienti più anziani ed in quelli a più elevato rischio

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

1. a parità di abbassamento pressorio, alcuni farmaci presentano benefici aggiuntivi e quindi sono da preferire ^{3,5,5bis,6} (JNC VII, BHS, NICE);

2. i benefici della terapia antipertensiva dipendono solo dall'entità della riduzione pressoria ottenuta ^{4,7,8} e quindi la scelta del farmaco iniziale andrà decisa caso per caso; in alternativa, si potrà valutare l'opportunità di iniziare un trattamento associando 2 farmaci a basso dosaggio. (ESH/ESC, CHEP)

JNC VII ₃ (Usa 2003)	ESH/ESC ₄ (Europa 2003)	BHS ₆ (Gran Bretagna 2004)	NICE ₅ (Gran Bretagna 2004)	LG NICE ^{5bis} 2006	CHEP _{7,8} (Canada 2006)
IA stadio 1: diuretico tiazidico	Monoterapia con diuretici o β-bloccanti o Ca-antagonisti o ACE-inibitori o Sartani	In pazienti < 55 anni e bianchi: ACE-inibitori o β-bloccanti.	Diuretico tiazidico a basse dosi	In pazienti < 55 anni e bianchi: ACE-inibitori (o Sartani in caso di intolleranza)	Diuretici tiazidici o ACE-inibitori [§] o sartani o Caantagonisti a lunga durata d'azione o β-bloccanti [°]
IA stadio 2: due farmaci (di cui un tiazidico)	Oppure Associazione a basso dosaggio di 2 dei precedenti	In pazienti > 55 anni o di colore: Ca-antagonisti o diuretici	(oppure β-bloccanti, in pazienti < 55 anni)	In pazienti > 55 anni o di colore: Ca-antagonisti o diuretici tiazidici	[§] no in pazienti di colore [°] no se età > 60 anni

IPERTENSIONE

e

Prevenzione Cardiovascolare Secondaria

Le **Sindromi coronariche acute (SCA)** rappresentano l'insieme delle patologie responsabili di una ischemia miocardica acuta (IMA).

Le principali LG concordano che **nei pazienti ipertesi** che presentano un **pregresso IMA o angina pectoris, scompenso cardiaco o diabete mellito**, la scelta della strategia terapeutica dovrebbe comprendere alcune specifiche classi di farmaci. Per queste situazioni cliniche (definite *compelling indications* ovvero "indicazioni obbligate") esistono forti evidenze, supportate da RCT su popolazioni specifiche, di una superiorità di alcune classi di farmaci nel ridurre le complicanze clinicamente rilevanti. **Le raccomandazioni**, però, non **sono conseguenza** della presenza di ipertensione ma **della patologia associata o della complicanza**.

In particolare quando all'ipertensione si associa :

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

Di seguito sono rappresentati i punti di concordanza e di discordanza delle L.G. internazionali, sono valutate le raccomandazioni inerenti la terapia farmacologia e la modifica degli stili di vita dopo un evento ischemico coronario in base alla presenza di copatologie o fattori di rischio

CONCORDANZA

CONCORDANZA

Come seconda scelta

		Modifica stili di vita	ASA Bassa dose	Beta Bloccanti	Ace Inibitori	Inibitori Angiotensin II	Statine	Omega 3
PAZIENTE con PREGRESSO IMA/SCA Associato a	No Copatologie							
	Ipertensione							
	Dislipidemia							
	Diabete							
	Insufficienza Renale							

PR *Mues*

Trattamento farmacologico

Scelta del farmaco

I farmaci antipertensivi delle cinque classi principali sono tutti dotati di efficacia antipertensiva ben documentata e in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali. I farmaci indicati come scelta terapeutica con cui iniziare e proseguire il trattamento, sia in monoterapia sia in associazione, sono:

- **diuretici tiazidici;**
- **calcio-antagonisti;**
- **ACE-inibitori;**
- **bloccanti dei recettori dell'angiotensina seconda (sartani);**
- **betabloccanti.**

Poichè nella stragrande maggioranza dei pazienti è necessario l'impiego di due o più farmaci antipertensivi in associazione per raggiungere il goal pressorio, non risulta utile sul piano pratico definire quale sia la classe di farmaci di prima scelta terapeutica. Tuttavia, i farmaci possiedono meccanismi di azione e profili di tollerabilità diversi, variabili da paziente a paziente. La scelta del farmaco si basa su una serie di considerazioni:

- l'esperienza del paziente nei confronti di una determinata classe di farmaci antipertensivi in termini di efficacia e di effetti collaterali;
- gli effetti del farmaco sui fattori di rischio cardiovascolari in relazione al profilo di rischio del singolo paziente;
- la presenza di danno d'organo e di patologie cardiovascolari, renali o di diabete clinicamente manifesto;
- la presenza di patologie concomitanti che possono favorire o limitare l'impiego di specifiche classi di farmaci antipertensivi;
- la possibilità di interferenze con altri farmaci che il paziente assume;
- il costo dei farmaci.

Sono da preferire farmaci o formulazioni a lunga durata d'azione che in monosomministrazione quotidiana sia in grado di garantire un'efficacia terapeutica lungo tutto l'arco delle 24 ore. Questo permette di ridurre la variabilità pressoria. La scelta dello schema iniziale deve basarsi sugli effetti collaterali in quanto possono essere causa importante di non *compliance* terapeutica.

Inoltre, la semplificazione dello schema terapeutico si riflette positivamente sulla *compliance* del paziente alla terapia. Per evitare alcuni effetti classe-specifici e garantire la qualità della vita dei pazienti, si dovrebbe essere pronti a modificare la posologia o il tipo di farmaco. Gli effetti collaterali di alcuni farmaci, quali diuretici tiazidici, betabloccanti e calcio-antagonisti, sono dose-dipendenti. Non è questo il caso di ACE-inibitori e dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina.

Monoterapia

La monoterapia antipertensiva prevede l'utilizzo di un singolo farmaco da utilizzare inizialmente a basso dosaggio per poi raggiungere il dosaggio pieno.

La monoterapia rappresenta la scelta terapeutica iniziale in presenza di **valori pressori moderatamente aumentati** con un **profilo di rischio cardiovascolare totale basso o moderato**

Terapia combinata

L'associazione estemporanea di due farmaci a basso dosaggio dovrebbe rappresentare la scelta terapeutica iniziale in caso di **ipertensione di grado 2 o 3** e di **rischio cardiovascolare totale elevato o molto elevato**. Infatti, il ricorso alla terapia di

associazione è frequente nei pazienti affetti da diabete, insufficienza renale, con profilo di rischio cardiovascolare elevato o ogni qualvolta si debbano raggiungere obiettivi pressori difficili.

I **vantaggi** della terapia associativa sono (Calhoun 2008):

- permette l'uso di due farmaci a basso dosaggio ritardando in questo modo la comparsa degli effetti collaterali;
- evita le frustrazioni legate alla ricerca di una monoterapia efficace nei pazienti con valori pressori molto elevati e con danno d'organo;
- grazie all'uso di associazioni precostituite (che includono due farmaci in una compressa), è possibile semplificare lo schema terapeutico e aumentare la *compliance* alla terapia
- favorisce il raggiungimento di un adeguato controllo pressorio in un tempo più breve, obiettivo

molto importante nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato.

Gli **svantaggi** della terapia associativa sono invece:

- il rischio di somministrare al paziente un farmaco di cui non ha bisogno;
- la riduzione della *compliance* allo schema terapeutico.

Per quanto riguarda invece le **strategie di combinazione**, i farmaci antipertensivi appartenenti alle diverse classi farmacologiche possono essere associati tra loro se:

- presentano meccanismi d'azione diversi e complementari;
- se l'effetto antipertensivo dell'associazione è superiore a quello dei singoli composti;
- se presentano un buon profilo di tollerabilità e meccanismi complementari d'azione in grado di ridurre al minimo gli effetti collaterali dei due farmaci.

L'eventuale associazione precostituita potrebbe migliorare la compliance dei pazienti e l'outcome in termini di efficacia ed economicità

Le associazioni tra due farmaci che nei trial clinici si sono rivelate dotate di maggior efficacia e tollerabilità sono :

- **diuretici tiazidici + ACE-inibitori;**
- **diuretici tiazidici + bloccanti recettoriali dell'angiotensina II;**
- **calcio-antagonisti + ACE-inibitori;**
- **calcio-antagonisti + bloccanti recettoriali dell'angiotensina II;**
- **calcio-antagonisti + diuretici tiazidici;**
- **betabloccanti + calcio-antagonisti (diidropiridinici).**

Controindicazioni assolute e relative dei farmaci antipertensivi (Mancia 2007)

	Controindicazioni assolute	Controindicazioni relative
Diuretici tiazidici	Gotta	Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Gravidanza
Betabloccanti	Asma Vasculopatia periferica Blocco atrioventricolare (grado 2 o 3)	Sindrome metabolica Intolleranza glucidica BPCO Vasculopatia periferica
Calcio-antagonisti (diidropiridinici)		Tachiaritmie Scompenso cardiaco
Calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem)	Blocco atrioventricolare (grado 2 o 3) Scompenso cardiaco	
ACE-inibitori	Gravidanza Edema angioneurotico Iperkalemia Stenosi bilaterale arterie renali	
Sartani	Gravidanza Iperkalemia	

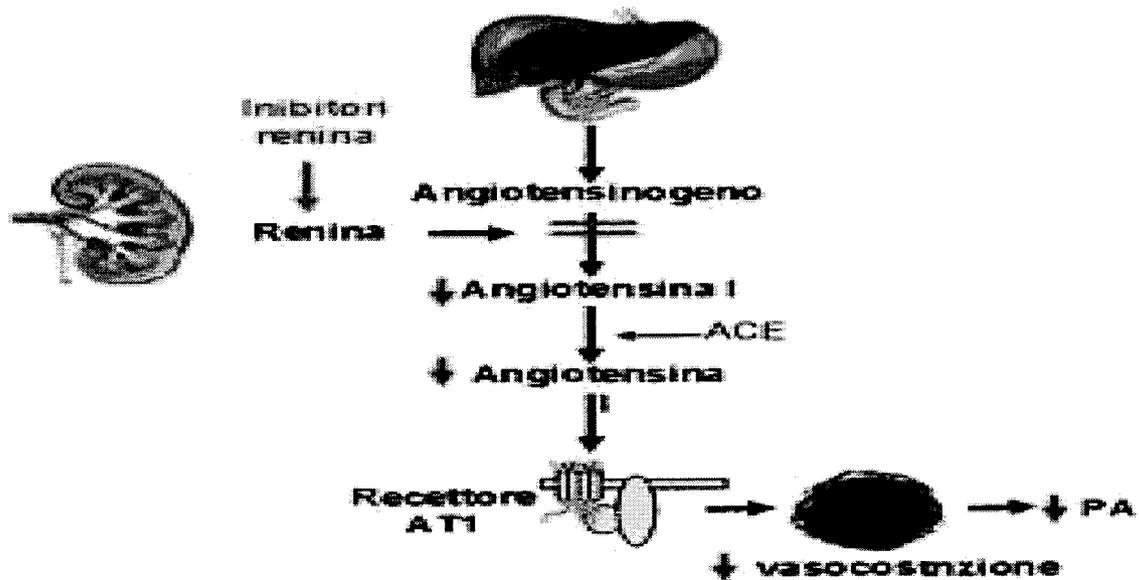
	Stenosi bilaterale arterie renali	
Diuretici (antialdosteronici)	Insufficienza renale Iperkalemia	

ACE INIBITORI e inibitori dell'angiotensina II(SARTANI)

IL SRAA (sistema renina angiotensina aldosterone) ha un ruolo fondamentale nel controllo della pressione arteriosa ciò spiega l'ampio uso di farmaci che interferendo con tale sistema agiscono sul controllo dell'ipertensione prevenendo il danno d'organo .Hanno tale caratteristica gli ACE inibitori, gli antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II(ARBs) noti come Sartani e gli inibitori della renina.

ACE sono bloccanti dell' enzima che regola la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II

I sartani sono bloccanti selettivi dei recettori AT1 e stimolanti dei recettori AT2 e hanno contribuito all'ottimizzazione della terapia dei pazienti ipertesi lungo tutte le fasi del continuum cardiovascolare



La maggior parte delle linee-guida sul trattamento dell'ipertensione⁷ e della nefropatiadiabetica¹³ raccomandano un inibitore del sistema renina angiotensina (ACE inibitore o sartano) fra i farmaci di prima scelta; mentre la totalità delle linee guida delle principali società scientifiche raccomanda gli ACE inibitori nella terapia dello scompenso cardiaco¹⁴ e nella prevenzione cardiovascolare secondaria^{15,16} come farmaci di prima scelta e i sartani sono riservati ai casi di intolleranza agli ACE inibitori. L'evento avverso, oltre ad angioedema, più frequente per gli ACE inibitori è la tosse, presente in circa il 10% dei casi mentre nei trattati con sartani tale percentuale scende al 3%^{17,18}.

Alber *Mares*

Indicazioni Autorizzate dal Ministero della Salute
ACE-INITORI

	Ipertensione	Insufficienza cardiaca	Infarto miocardio	Nefropatia Diabetica microalbuminuria	Nefropatia Diabetica macroalbuminuria	Nefropatia Non diabetica	Prevenzione CV
Ramipril	*	*	*	*	*	*	*
Enalapril	*	*					
Lisinopril	*	*	*	*			
Perindopril	*	*					*
Zofenopril	*		*				
Trandolapril	*	*	*				
Captopril	*	*	*	*			
Benezepril	*	*					
Fosinopril	*	*					

Tutti gli ACE inibitore hanno presenza di generici ,va sottolineato che il ramipril è l'unico principio attivo con attività sul sistema renina-angiotensina ad aver ottenuto la registrazione per il trattamento di tutti gli scenari clinici approvati (ipertensione, nefropatia, prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare e scompenso cardiaco) avendo dimostrato efficacia su esiti clinicamente rilevanti in tuttigli scenari citati.

Fra gli antagonisti dell'angiotensina II, il losartan, che ha perso il brevetto nel corso del 2009, è attualmente la molecola meno costosa, il valsartan perderà il brevetto nel novembre del 2011; Losartan e Valsartan sono autorizzati per il maggior numero di indicazioni.

È essenziale ricordare che i sartani non hanno studi di superiorità nei confronti degli ACE inibitori e che il più grande studio di confronto diretto tra un sartano (telmisartan 80 mg/die) e un ACE inibitore (ramipril 10 mg/die)¹⁹ su una popolazione di circa 30.000 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, ma senza scompenso, ha dimostrato la non inferiorità del sartano nel ridurre un esito combinato rilevante (mortalità CV + infarto + ictus + ricovero per scompenso cardiaco) senza però apportare sostanziali vantaggi in termini di tollerabilità, se si esclude una minore frequenza di tosse.

Lo studio inoltre non ha dimostrato la superiorità dell'associazione dei due farmaci rispetto al solo ramipril a fronte di una maggiore frequenza di eventi avversi per l'associazione.

Un altro grande studio, condotto su 20.000 pazienti con pregresso ictus²⁰, non ha dimostrato l'efficacia di telmisartan 10 mg/die, in aggiunta alla terapia usuale, nel



prevenire le recidive di ictus rispetto al placebo. Due revisioni sistematiche hanno valutato studi su esiti clinicamente rilevanti in pazienti nefropatici e con fattori di rischio cardiovascolari, trattati con ACE inibitori, sartani o l'associazione dei due^{21,22}. Solo gli ACE inibitori dimostrano inequivocabilmente di ridurre la mortalità, mentre le associazioni hanno un profilo di rischio-beneficio ancora incerto.

INIBITORI ANGIOTENSINA II - Indicazioni da scheda tecnica							
Principi attivi	Candesartan	Eprosartan	Irbesartan	Losartan	Olmesartan	Telmisartan	Valsartan
Dosaggi cpr- mg	8-16-32mg	600 mg	75-150-300 mg	12,5-50-100 mg	10-20-40 mg	20-40-80 mg	80-160-320 mg
Iperensione arteriosa sistemica	♥	♥	♥	♥	♥	♥	♥
Insufficienza cardiaca	♥*			♥*			♥*
Disfunzione ventricolare sx asintomatica secondaria a infarto miocardico							♥
Nefropatia Diabetica Microalbuminurica			♥				
Nefropatia Diabetica Macroalbuminurica			♥	♥			
Riduzione del rischio di ictus in pz ipertesi con IVS sx documentata da ECG				♥			
Prevenzione CV						♥ ^o	

- * Seconda scelta rispetto agli ACE-i
Prevenzione cardiovascolare e riduzione di morbilità in pz con documentato rischio CV ; e in pz con diabete di tipo II con danno
- ^o documentato degli organi bersaglio

Una recentissima metanalisi, che ha valutato studi su diverse tipologie di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare (scompensati, diabetici, con pregresso IMA o ictus) ha concluso che i sartani, pur riducendo la frequenza di ictus, scompenso cardiaco e diabete di nuova insorgenza, non modificano né il rischio di infarto, né la mortalità cardiovascolare o totale nei confronti del placebo²³.

Nuovi farmaci: gli inibitori della renina

Aliskiren è stato il primo inibitore diretto della renina a essere introdotto in terapia. Una metanalisi (Darren 2008) ha preso in considerazione sei studi della durata di almeno 8 settimane, condotti in doppio cieco con aliskiren contro placebo e sartani (valsartan o irbesartan) contro placebo, su un ampio campione (circa 8.000 pazienti), omogeneo per

Rb *Mou*

nesso, età e rischio cardiovascolare: al dosaggio di 300 mg al giorno l'effetto di aliskiren sulla riduzione della pressione sistolica e diastolica medie è comparabile, ma non nettamente superiore, rispetto ai sartani. Sotto il profilo della sicurezza aliskiren è risultato generalmente ben tollerato e privo di gravi effetti collaterali in modo comparabile ai sartani (Darren 2008). Uno di questi studi (Oparil 2007) ha considerato l'associazione aliskiren/valsartan mettendone in luce la superiorità nel controllo pressorio rispetto alla monoterapia con un lievissimo incremento della percentuale degli effetti collaterali.

Un altro studio (Uresin 2007), condotto su pazienti diabetici ipertesi, ha invece preso in esame l'associazione aliskiren/ramipril riscontrando nuovamente la superiorità sulla monoterapia. Lo studio di Andersen (Andersen 2008), eseguito in doppio cieco per la durata di sei mesi, confronta aliskiren e ramipril in monoterapia e in associazione con idroclorotiazide (HCT) su un campione di 842 pazienti ipertesi. Ne emerge che aliskiren in monoterapia è comparabile sotto il profilo della tolleranza e superiore in termini di riduzione della pressione arteriosa rispetto al ramipril. L'associazione con il diuretico aumenta l'efficacia di entrambi i farmaci mantenendo la superiorità di aliskiren. Mancano inoltre studi a lungo termine che ne chiariscano gli effetti sulla sopravvivenza in pazienti con patologie cardiovascolari e renali. Tuttavia, è in corso un vasto programma di studi clinici controllati di lunga durata su un totale di oltre 35.000 pazienti per valutarne l'efficacia nello scompenso cardiaco cronico e acuto (studio ATMOSPHERE), nel diabetico ad alto rischio di eventi CV (studio ALTITUDE), nella sindrome coronaria acuta e nel paziente anziano.

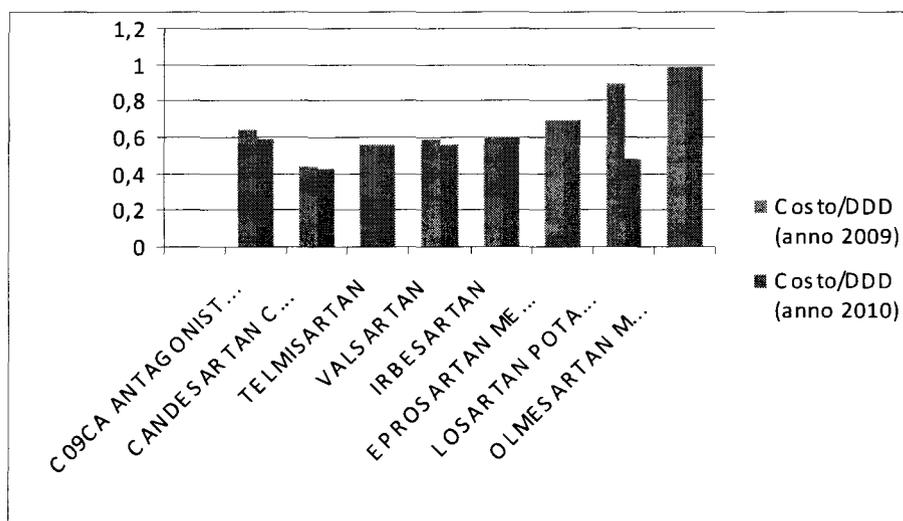
Alla sua immissione in commercio l'AIFA obbligava alla compilazione del registro on line e del piano terapeutico con prescrizione esclusivamente specialistica. L'indicazione del prodotto era ed è tutt'ora il trattamento di soggetti con pressione arteriosa (PA) non controllata dalla terapia e con patologie CV concomitanti o diabete. Il registro, quindi, ha testato aliskiren nelle condizioni peggiori e soprattutto reali. I dati del 1 anno (da febbraio 2009 a febbraio 2010) riguardano 11.500 soggetti che hanno ricevuto aliskiren con una progressione costante nei mesi ad una media di 900 pazienti al mese. Negli 8.197 soggetti con follow up completo ad 1 mese e 6 mesi si è ottenuta una riduzione di 17 mmHg di pressione sistolica e di 8 mmHg di diastolica al primo mese con piccoli aggiustamenti a 6 mesi. Al primo mese il 30% dei soggetti non controllati dalle precedenti terapie scende sotto 130 mmHg di sistolica diventando il 40% a 6 mesi e tutto questo indipendentemente dalla terapia di base con antipertensivi impiegata. Nei soggetti diabetici le riduzioni pressorie sono state le stesse della popolazione generale sia a 1 mese che a 6 mesi. Sono stati riportati 39 pazienti con reazioni avverse, 2 delle quali gravi. Reazioni non gravi ma tali da sospendere il trattamento sono state pochissime e del tipo: reazioni allergiche, insufficienza renale e nausea. Dopo ivabradina, anche aliskiren ha raggiunto un follow up di registro AIFA molto chiaro dove si assiste ad una conferma dell'efficacia del farmaco sulla pressione arteriosa con una riduzione degli altri farmaci antipertensivi compresa tra il 30 ed il 40% che consente un risparmio eccezionale per il SSN con evidente beneficio in termini di follow up e con rassicurazioni ottime sulla safety

(Analisi dei costi)

L'analisi dei dati relativi alla spesa farmaceutica convenzionata nella regione Calabria: infatti a fronte di azioni messe in atto dalla regione nel 2010 per contenere la spesa farmaceutica, la spesa territoriale lorda si è ridotta significativamente del 3.2% e, unico caso insieme alla Basilicata, anche le prescrizioni si sono ridotte (-0.7%). [Riferimento: Gruppo di lavoro OsMed, *L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto Nazionale OsMed, gennaio-settembre 2010, Roma dicembre 2010*]. Rimane tuttavia una spesa farmaceutica territoriale pro-capite superiore alla media italiana e quindi la necessità di approfondire l'analisi delle categorie terapeutiche che presentano significative criticità prescrittive regionali, quali la classe dei sartani.



REGIONE CALABRIA	Costo/DDD (anno 2009)	Costo/DDD (anno 2010)
C09CA ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA	0,641	0,592
CANDESARTAN CILEXETIL	0,434	0,426
TELMISARTAN	0,555	0,559
VALSARTAN	0,594	0,563
IRBESARTAN	0,601	0,601
EPROSARTAN MESILATO	0,695	0,695
LOSARTAN POTASSICO	0,895	0,479
OLMESARTAN MEDOXOMIL	0,983	0,984

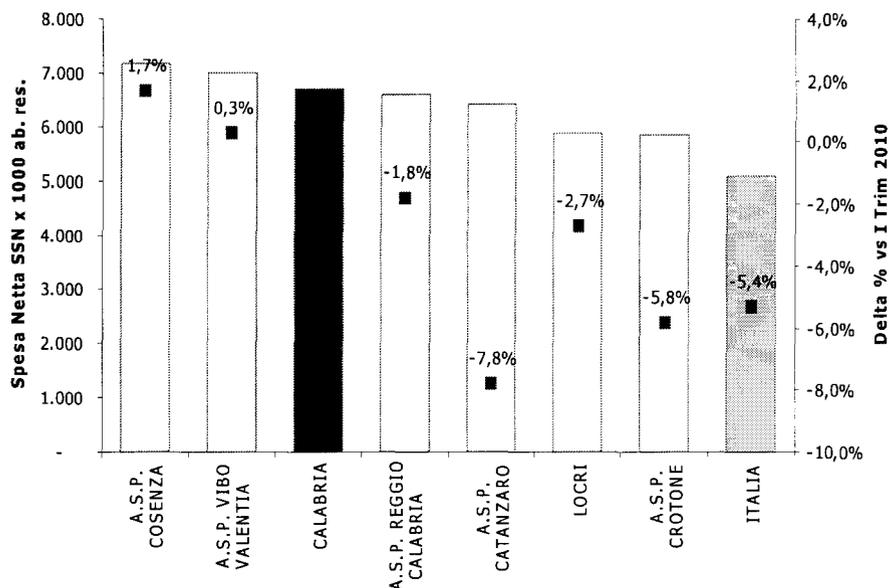


In Calabria dai dati IMS- Sfera La spesa convenzionata SSN nel primo trimestre 2011 indica che le classi a maggior impatto di spesa continuano ad essere le statine, i sartani e gli inibitori di pompa in particolare si evidenzia che i sartani nel I trimestre 2011 valgono circa 13,5 milioni di Euro

SARTANI ASSOCIATI E NON ASSOCIATI (C09DA + C09CA)	SPESA NETTA SSN I TRIM 2011	SPESA NETTA SSN x 1000 AB. RES. I TRIM 2011	I Trim 2011 vs I Trim 2010
A.S.P. COSENZA	5.263.027	7.164	1,7%
A.S.P. VIBO VALENTIA	1.166.757	6.991	0,3%
A.S.P. REGGIO CALABRIA	2.852.992	6.615	-1,8%
A.S.P. CATANZARO	2.360.415	6.410	-7,8%
LOCRI	788.569	5.866	-2,7%
A.S.P. CROTONE	1.016.493	5.848	-5,8%
ITALIA	306.781.073	5.084	-5,4%

La spesa è in decremento rispetto al 2010 ma il valore per abitante in Calabria risulta sensibilmente più alto rispetto alla media Italia

M. M. M. M.



Il DPGR 17 /2010 del Commissario ad acta per il Piano di Rientro in Regione Calabria definisce sulla base dei dati da tessera sanitaria D.M.78/2010 le soglie di appropriatezza per la classe C09 Farmaci attivi sul sistema Renina Angiotensina stabilendo :

- ❖ Aumento della % di utilizzo degli ACE INIBITORI (associati o non associati);
- ❖ Incidenza massima della prescrizione di confezioni di SARTANI sul totale della classe non superiore al 30% , di queste almeno il 40% delle prescrizioni del principio attivo LOSARTAN associato e non

.....alla luce degli ultimi studi che riportano che non esistono evidenze di superiorità di efficacia dei sartani nei confronti degli ace inibitori e che la prescrizione di tale classe (sartani) è appropriata in caso di effetti collaterali riconducibili all'uso degli Ace inibitori per tutte le indicazioni autorizzate

.....che sarà possibile utilizzare la specialità medicinale al posto del farmaco scaduto da brevetto, solo nel caso di indicazioni non coperte dal farmaco scaduto da brevetto, di documentata intolleranza o possibili interazioni farmacologiche

Informazioni sui farmaci generici

Un farmaco generico è un medicinale che ha la stessa forma farmaceutica la stessa composizione qualitativa e quantitativa di principio attivo nonché una bioequivalenza con il farmaco brand di riferimento dimostrata da studi di biodisponibilità.

Le ditte produttrici di farmaci generici possono ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio solo dimostrando che il loro farmaco è sostanzialmente simile per efficacia e sicurezza alla prima specialità registrata.

Non è necessario pertanto ripresentare il dossier che la prima Azienda produttrice ha già presentato per la registrazione iniziale ma è sufficiente dimostrare la bioequivalenza(Art 10 comma 5 D.Lgs 219/2006)

Il termine bioequivalenza descrive farmaci che hanno una biodisponibilità simile in condizioni sperimentali simili (stessa velocità di assorbimento e stessa quota assorbita); per l'EMA un farmaco bioequivalente è un farmaco le cui Cmax (concentrazione al picco)e

Handwritten signature

Tmax(tempo in cui si ha il picco delle concentrazioni plasmatiche) si collochino entro un intervallo di $\pm 20\%$ rispetto al farmaco di riferimento. Pertanto la differenza tra due equivalenti che si trovano agli estremi del range di variabilità può arrivare fino al 40%

Pertanto il passaggio da un medicinale generico a un altro generico con medesimo principio attivo commercializzato da un diverso Produttore dovrebbe essere evitato dal momento che potrebbe causare una oscillazione nei parametri cinetici sufficientemente ampia da influenzare in modo significativo il controllo pressorio del singolo paziente.

Nel caso di sostituzione di un medicinale antipertensivo generico con un altro equivalente il medico curante deve essere informato adeguatamente così come il paziente .

Tale disposizione ha valore dalla data di pubblicazione del relativo decreto e non ha valore retroattivo, la modifica delle terapie in atto rimane alla valutazione del medico prescrittore. .

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rapporto Osmed 2010
- 2 dati AIFA/Sfera 2010
3. Chobanian AV et al. *Hypertension* 2003;42:1206-52 4. ESH/ESC. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10
5. NICE. Centres for Health Services Research Report No 111, 2004
- 5 bis NICE. partial update of NICE Clinical Guidelines No 18, june 2006
6. Williams B et al. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-85
7. CHEP Recommendations for the management of hypertension 2006
http://www.hypertension.ca/CHEP2006/CHEP_2006_complete.pdf, ultimo accesso: 10 aprile 2006)
8. Linee Guida Europee ESH-ESC (Box 11), aggiornamento 2007
9. Linee Guida Italiane ANMCO-SIIA-FIC, marzo 2008
- 10 Formoso G, et al. Terapie ipolipemizzanti in prevenzione CV. La trasferibilità dei nuovi studi. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2009;1:1-8 <http://www.ceveas.it/>
- 11 Magnano L, et al. ACE inibitori e sartani nella malattia renale cronica. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;4:1-4 <http://www.ceveas.it/>
- 12 Maestri E, et al. ACE inibitori e sartani nello scompenso cardiaco. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;3:1-4 <http://www.ceveas.it/>
- 13 Riccomi S, et al. ACE inibitori e sartani nella prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;2:1-4 <http://www.ceveas.it/>
- 14 Formoso G, et al. Prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Focus su stili di vita, statine e inibitori del sistema renina-angiotensina. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2008;4:1-16 <http://www.ceveas.it/>
- 15 Bangalore S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the physicians' desk reference. *Am J Med* 2010;123:1016-30.
- 16 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> (ultimo accesso giugno 2011).
8. Khan NA et al. *Can J Cardiol* 2004;20:41-54
17. The Ontarget investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
18. 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.
19. 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.
- 20 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.
- 21 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.