



# **IPERTENSIONE ARTERIOSA**

La terapia





## INDICE

|           |                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6</b>  | Farmaci antipertensivi                                                                                                         |
| <b>10</b> | Diuretici<br><i>Diuretici tiazidici e simil-tiazidici   Diuretici dell'ansa  <br/>Diuretici risparmiatori di K<sup>+</sup></i> |
| <b>15</b> | $\beta$ -bloccanti                                                                                                             |
| <b>17</b> | Calcio-antagonisti                                                                                                             |
| <b>20</b> | Inibitori dell'enzima di conversione<br>dell'angiotensina (ACE-inibitori)                                                      |
| <b>24</b> | Antagonisti del recettore AT1<br>dell'angiotensina II (ARB)                                                                    |
| <b>25</b> | Inibitori diretti della renina                                                                                                 |
| <b>26</b> | Altri farmaci con effetti antipertensivi                                                                                       |
| <b>28</b> | Bibliografia                                                                                                                   |



## FARMACI ANTIPERTENSIVI

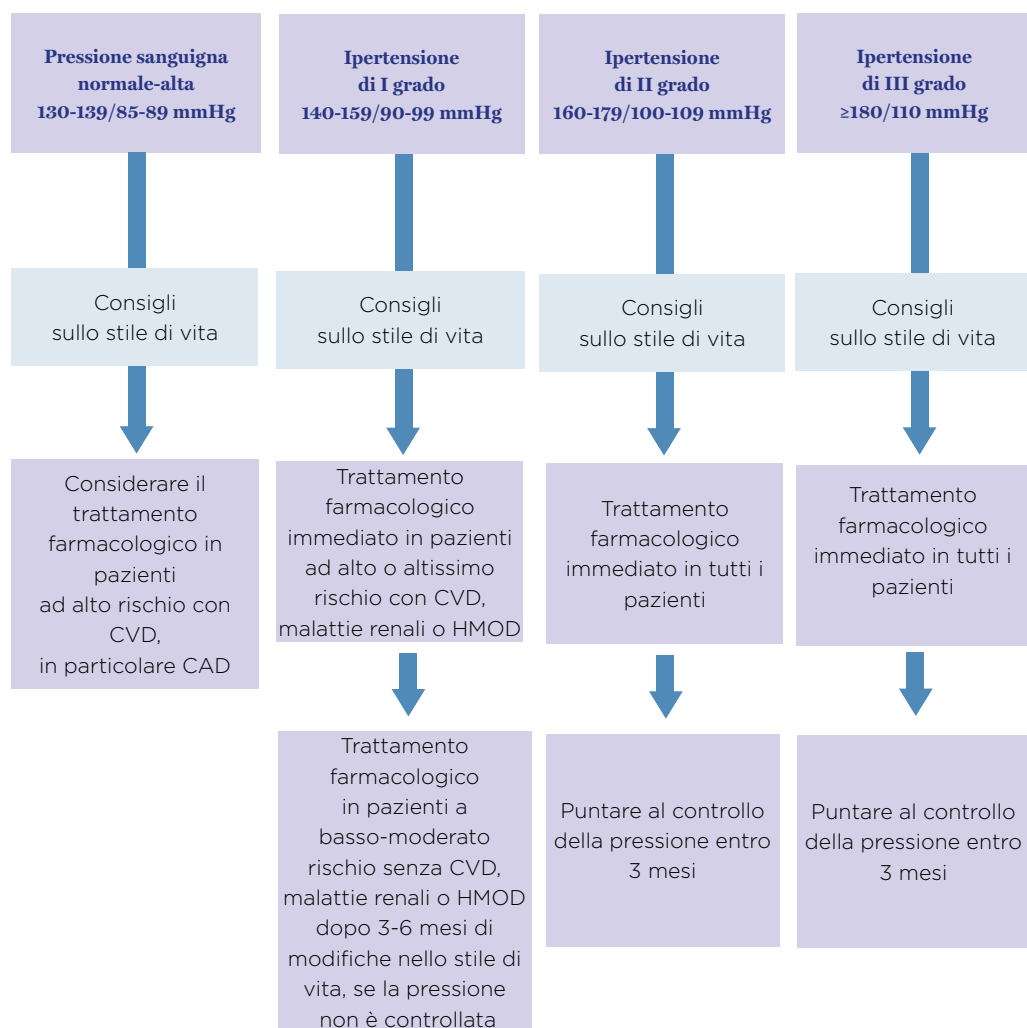
L'ipertensione è convenzionalmente definita come la **persistenza di valori di pressione arteriosa sistolica  $\geq 140$  mmHg e/o valori di pressione arteriosa diastolica  $\geq 90$  mmHg**. L'ipertensione è la più comune malattia cardiovascolare e la sua prevalenza **aumenta con l'età a causa della sempre minore compliance vascolare e della maggiore probabilità di aterosclerosi**. Un'efficace terapia antipertensiva riduce marcatamente il rischio di complicanze cardiovascolari (tra cui ictus, scompenso cardiaco, stenosi dei vasi, aneurismi).

Sulla base di recenti metanalisi, le nuove linee guida ESC/ESH 2018 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa confermano innanzitutto, alla base di qualsiasi approccio preventivo e/o terapeutico, l'importanza di un sano e corretto stile di vita per tutti i pazienti. In particolare:

- ◆ nei pazienti con pressione normale-alta e rischio cardiovascolare lieve-moderato, per ridurre il rischio di progressione verso l'ipertensione e il rischio cardiovascolare;
- ◆ nei pazienti con ipertensione di I grado, a rischio basso-moderato, e in assenza di malattie cardiovascolari in atto, come primo tentativo terapeutico non farmacologico da integrare, se insufficiente, a 3-6 mesi con i farmaci;
- ◆ in tutti gli altri pazienti (con pressione normale-alta ad alto rischio, ipertesi di I grado ad alto rischio, ipertesi di II e III grado) in associazione alla terapia farmacologica.

Le modificazioni dello stile di vita possono infatti aumentare la risposta alle terapie antipertensive farmacologiche permettendo spesso la riduzione della dose di farmaco necessario a raggiungere il target pressorio. Comunque, molti pazienti ipertesi, per raggiungere un controllo pressorio ottimale, necessitano di una terapia farmacologica in aggiunta a un corretto stile di vita.

•**Figura 1** Inizio del trattamento per abbassare la pressione sanguigna (cambiamenti nello stile di vita e farmaci) a diversi livelli iniziali di pressione arteriosa

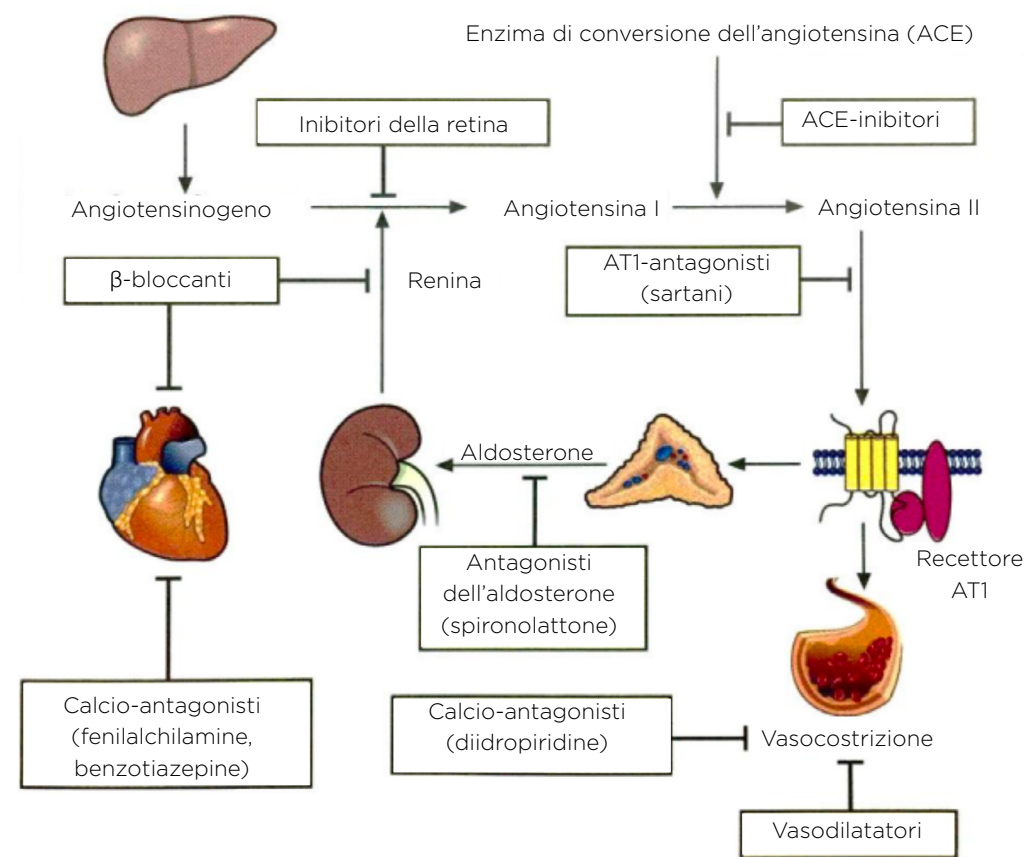


CAD, cardiopatia coronarica; CVD, malattia cardiovascolare; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

Come abbiamo visto, la pressione arteriosa è il prodotto della gittata cardiaca (volume di sangue espulso dal ventricolo a ogni contrazione) per le resistenze periferiche totali (resistenza nell'intera circolazione sistemica).

•**Figura 2** Farmaci antipertensivi



ca, ovvero l'impedimento che il flusso di sangue incontra durante il suo scorrimento in un vaso)

$$PA = GC \times RPT$$

Pertanto, qualora fosse necessario ridurre i livelli pressori, **la terapia antipertensiva deve agire sulla gittata cardiaca (GC), sulle resistenze periferiche totali (RPT) o su entrambe**. I farmaci agiscono sulla gittata cardiaca inibendo la contrattilità miocardica o riducendo la pressione di riempimento ventricolare, sia per azione sul tono venoso sia per effetto sui reni e sul volume ematico. Per quanto riguarda invece le resistenze periferiche gli antipertensivi intervengono sulla muscolatura liscia delle pareti dei vasi, determinandone il rilassamento, o interferen-

do con l'attività dei sistemi che ne producono la contrazione (ad esempio, sistema nervoso simpatico, sistema renina-angiotensina).

Attualmente, e in accordo con le ultime linee guida ESC/ESH 2018, la strategia terapeutica basata sull'associazione di farmaci che appartengono a classi diverse rappresenta, fin dall'inizio, la scelta raccomandata per ottenere un controllo efficace della pressione arteriosa con un dosaggio minore di ciascun farmaco rispetto alla monoterapia, riducendo così al minimo gli effetti collaterali. Inoltre, l'associazione di due o più principi attivi in un'unica compressa favorisce notevolmente l'aderenza del paziente alla terapia.

I farmaci antipertensivi possono essere raggruppati in diverse classi in base al loro sito e meccanismo d'azione. Le principali classi sono:

- ◆ diuretici;
- ◆  $\beta$ -bloccanti;
- ◆ calcio-antagonisti;
- ◆ ACE-inibitori;
- ◆ sartani (antagonisti del recettore dell'angiotensina II).

Sono poi presenti altri farmaci con proprietà antipertensive (simpaticolitici, vasodilatatori), ma meno utilizzati per la minore selettività e i maggiori effetti collaterali associati.

## DIURETICI

I diuretici sono **una classe eterogenea di farmaci accomunati dalla capacità di aumentare sia la velocità di flusso urinario (diuresi) sia quella di escrezione di alcuni elettroliti, in particolare il  $\text{Na}^+$  (natriuresi, processo di escrezione del sodio attraverso l'azione dei reni) e un anione a esso accoppiato, generalmente  $\text{Cl}^-$** . Poiché il  $\text{Na}^+$  è il principale ione osmoticamente attivo nel liquido extracellulare, il contenuto corporeo totale di  $\text{Na}^+$  determina il volume del liquido extracellulare.

La maggior parte delle applicazioni cliniche dei diuretici è finalizzata alla riduzione del volume del liquido extracellulare attraverso la diminuzione del contenuto corporeo totale di  $\text{NaCl}$ .

Nonostante la somministrazione cronica di un diuretico provochi notevole carenza di  $\text{Na}^+$  corporeo, la natriuresi tende a esaurirsi nel tempo poiché i meccanismi renali di compensazione (attivazione del sistema nervoso simpatico e della via metabolica renina-angiotensina-aldosterone; diminuzione della pressione arteriosa che riduce la pressione di natriuresi; aumento dei trasportatori nelle cellule epiteliali renali) fanno in modo che l'escrezione di  $\text{Na}^+$  sia adeguata al suo apporto, processo definito come **freno diuretico**.

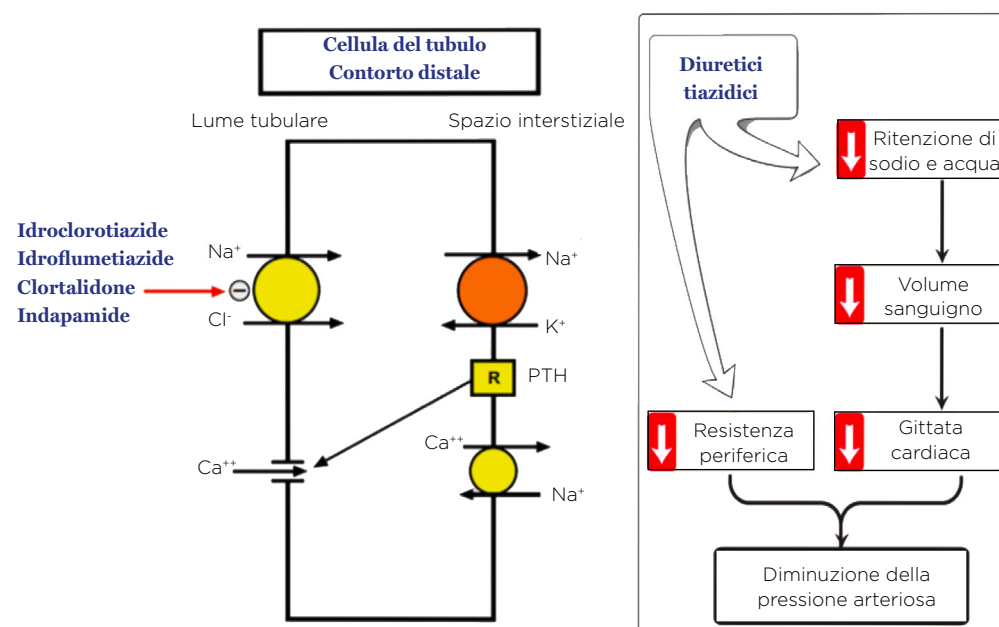
In base al sito di azione dei farmaci, alla loro struttura chimica e ad altre caratteristiche, i diuretici possono essere suddivisi in gruppi diversi, di cui tre sono utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa:

- ◆ diuretici tiazidici (clorotiazide e composti a struttura simile come il clortalidone, l'indapamide, la mefruside e il metolazone);
- ◆ diuretici dell'ansa (furosemide, bumetanide, acido etacrinico);
- ◆ diuretici cosiddetti risparmiatori di potassio (amiloride, triamterene, inibitori dell'aldosterone).

### Diuretici tiazidici e simil-tiazidici

**Sono inibitori del simporto  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$** , quindi aumentano l'escrezione di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  e anche l'escrezione di  $\text{K}^+$ . Inizialmente riducono a livello renale il volume extracellulare determinando la riduzione della gittata

•Figura 3 Diuretici tiazidici e simil-tiazidici



cardiaca. Tuttavia, durante la terapia cronica, la gittata cardiaca ritorna a valori pretrattamento, così come il volume extracellulare, e l'effetto ipotensivo si mantiene grazie alla riduzione delle resistenze vascolari dovuta alla vasodilatazione, secondo un meccanismo non del tutto chiaro. Ad ogni modo, la possibilità che la vasodilatazione sia comunque una conseguenza indiretta dell'attività dei tiazidici sul rene è supportata dall'evidenza che il cotrasportatore  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  è espresso in prevalenza nei tubuli renali, e non nel muscolo liscio vascolare o cardiaco, e dalla perdita di efficacia dei tiazidici nei pazienti ipertesi con insufficienza renale.

**I farmaci della classe dei tiazidici hanno gli stessi effetti farmacologici, quindi sono generalmente intercambiabili con appropriati aggiustamenti di dose.** Tuttavia, poiché la farmacocinetica e la farmacodinamica delle diverse molecole possono differire, essi non hanno tutti la stessa efficacia clinica. Non vi è modo di prevedere la risposta antipertensiva in un dato paziente ma, in molti, il target pressorio può essere raggiunto, in monoterapia, con meno di 12,5 mg/die di idroclorotiazide o clortalidone. Inoltre, poiché nella maggior parte dei pazienti la risposta al trattamento si ottiene nell'arco di 4-6 settimane, non si dovranno aumentare i dosaggi prima di tale periodo. Ad ogni modo, la

dose massima giornaliera di tiazidici non dovrebbe superare i 25 mg di idroclorotiazide o clortalidone e, in caso di inadeguata riduzione pressoria, dovrebbe essere associato un secondo farmaco. Occorre però fare attenzione perché **gli effetti diuretici e ipotensivi di questi farmaci aumentano notevolmente quando somministrati in associazione**, quindi nella terapia combinata è opportuno usare la precauzione di iniziare con dosaggi bassi di entrambi i farmaci.

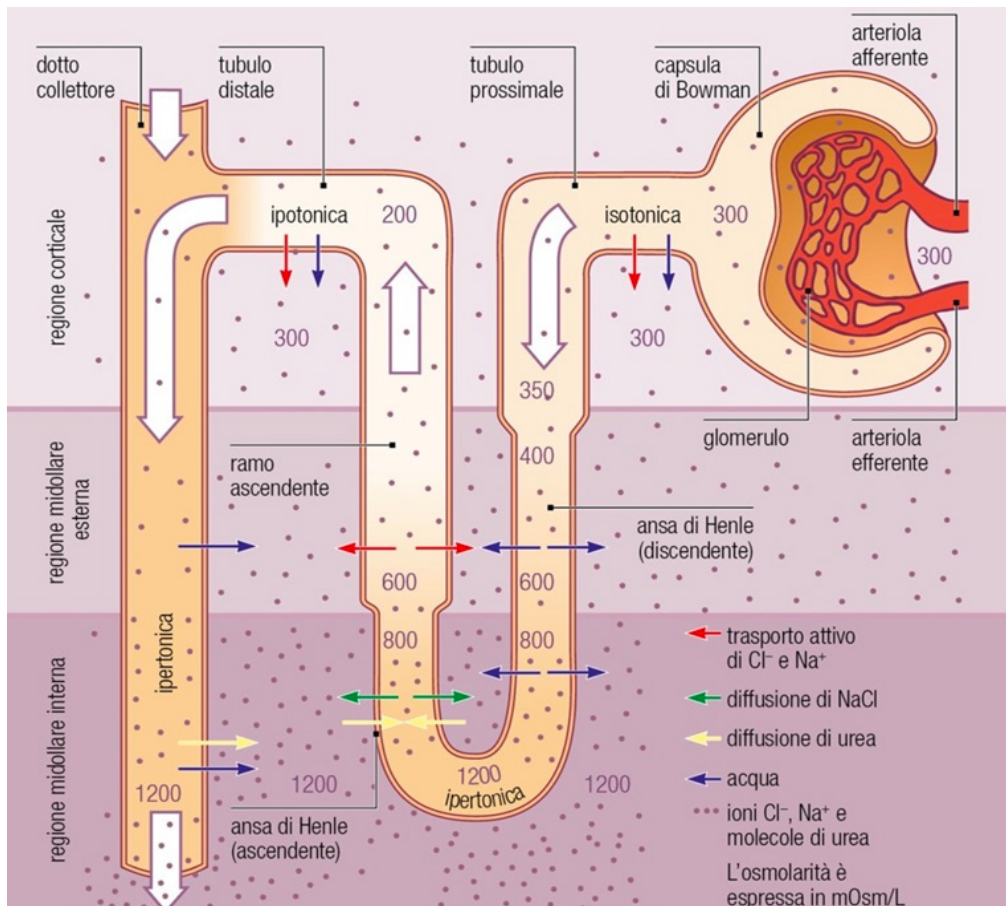
Tra i possibili **effetti collaterali** dei diuretici tiazidici rientra la disfunzione erettile che può rappresentare un problema essendo l'incidenza più elevata rispetto ad altre classi di farmaci antipertensivi. I tiazidici riducono anche la tolleranza al glucosio e un diabete mellito latente può manifestarsi durante la terapia. Possono inoltre aumentare i livelli plasmatici di LDL, colesterolo totale e trigliceridi. Rari e scarsi sono gli effetti collaterali neurologici, gastroenterici, ematologici e dermatologici. I possibili effetti collaterali più gravi sono correlati ad anomalie del bilancio idrosalino tra cui ipokaliemia, iponatriemia, alcalosi metabolica, ipomagnesemia, ipercalcemia e iperuricemia (con eventuali attacchi gottosi). I tiazidici sono controindicati in gravidanza e in allattamento in quanto sono in grado di attraversare la placenta e passano nel latte. Per quanto riguarda le **interazioni tra farmaci** possono ridurre gli effetti degli anticoagulanti, degli uricosurici, delle sulfaniluree e dell'insulina; mentre possono potenziare gli effetti degli anestetici, dei glicosidi digitalici, del litio e dei diuretici dell'ansa. L'efficacia dei diuretici tiazidici viene ridotta dai FANS e dagli agenti che sequestrano gli acidi biliari. I corticosteroidi aumentano il rischio di ipokaliemia. Un'interazione farmacologica potenzialmente letale a cui prestare particolare attenzione è quella tra tiazidici e chinidina che può determinare l'allungamento del QT e lo sviluppo di tachicardia fino alla fibrillazione ventricolare.

### Diuretici dell'ansa

Sono così chiamati per il loro sito d'azione, a livello dell'ansa di Henle del nefrone, dove inibiscono il simporto  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ .

Proprio per la sede di azione (circa il 25% del carico totale di  $\text{Na}^+$  filtrato viene riassorbito in questo segmento) **sono estremamente efficaci, producendo un'intensa diuresi dose-dipendente, se pur di durata relativamente breve tale per cui una singola dose giornaliera non**

•Figura 4 Ansa di Henle



**determina un effetto costante nell'arco delle 24 ore.** La grande efficacia dei diuretici dell'ansa nel produrre rapidamente un'intensa natriuresi rappresenta un effetto sfavorevole nel trattamento dell'ipertensione. Se uno di questi farmaci deve essere somministrato due volte al giorno, l'effetto diuretico acuto può essere eccessivo, inducendo un maggior numero di effetti collaterali rispetto a un diuretico tiazidico, più blando e ad azione più lenta. Il loro utilizzo come antipertensivi è pertanto limitato a casi particolari, come ad esempio nell'edema grave.

### Diuretici risparmiatori di $\text{K}^+$

Sono inibitori dei canali per il  $\text{Na}^+$  nell'epitelio renale e provocano solo piccoli aumenti dell'escrezione di  $\text{NaCl}$ , pertanto **sono usati raramente**

**da soli come antipertensivi.** Per la loro proprietà antikaliuretica (bloccano il riassorbimento del  $\text{Na}^+$  e l'eliminazione di  $\text{K}^+$ ) sono di norma usati per compensare gli effetti di altri diuretici che aumentano l'escrezione di  $\text{K}^+$ . L'effetto indesiderato più grave è proprio l'iperkaliemia; di conseguenza sono controindicati nei pazienti con aumento dei valori sierici di  $\text{K}^+$  e in quelli a maggior rischio di svilupparlo (ad esempio, pazienti affetti da insufficienza renale o trattati con ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'AT II). Anche la somministrazione concomitante di FANS può aumentare la probabilità di iperkaliemia.

## $\beta$ -BLOCCANTI

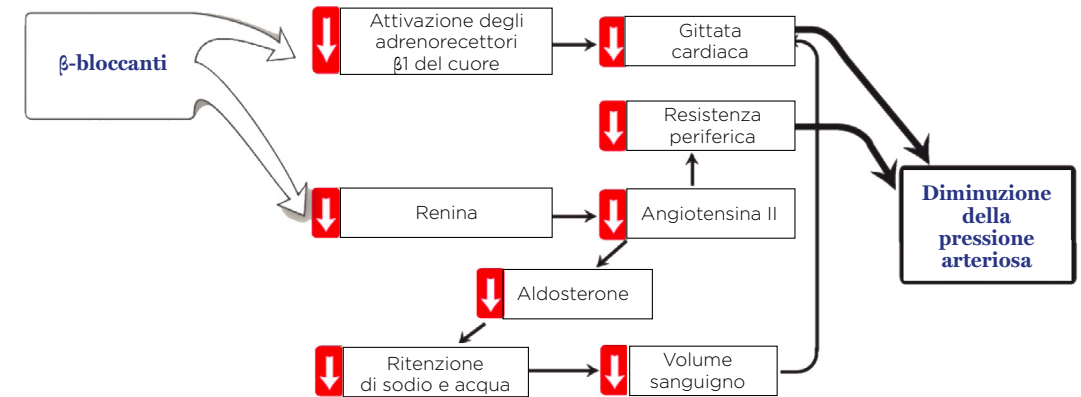
I  $\beta$ -bloccanti sono un'eterogenea classe di farmaci, tutti **antagonisti competitivi dei recettori  $\beta$ -adrenergici**, che si distinguono in base alla loro selettività (affinità relativa per i recettori  $\beta_1$  e  $\beta_2$ ), alla presenza o meno di una parziale attività agonista o simpatico-mimetica intrinseca e alla capacità di indurre vasodilatazione. Queste differenze influenzano la farmacocinetica clinica e lo spettro degli effetti collaterali. In particolare, si distinguono:

- ◆  **$\beta$ -bloccanti non selettivi** (prima generazione), come propranololo, pindololo, timololo ecc. Hanno un'uguale affinità per i recettori  $\beta_1$  e  $\beta_2$  adrenergici. Essendo questi ultimi presenti anche sulla muscolatura liscia bronchiale ne può derivare un effetto di broncocostrizione pericoloso nei pazienti affetti da patologie broncopolmonari croniche (BPCO, asma). Diversamente, negli individui normali l'effetto broncocostrittore è limitato.
- ◆  **$\beta$ -bloccanti selettivi** (seconda generazione), come atenololo, bisoprololo, metoprololo ecc. Nonostante la selettività non sia assoluta, mostrano una maggiore affinità per i recettori  $\beta_1$ .
- ◆  **$\beta$ -bloccanti selettivi** (nebivololo) **e non selettivi** (labetalolo), con azioni aggiuntive non legate al blocco recettoriale  $\beta$  (terza generazione). Essi presentano azioni aggiuntive, come la proprietà vasodilatatrice dovuta a vari meccanismi (antagonisti recettori  $\alpha_1$ /vasodilatatori diretti).

I principali effetti degli antagonisti dei recettori  $\beta$  vengono esercitati, in ogni caso, a livello del sistema cardiovascolare nei soggetti ipertesi mentre non riducono la pressione nei soggetti normotesi. Gli esatti meccanismi responsabili di questo importante effetto clinico non sono ancora ben noti. Poiché le catecolamine (ligandi dei recettori adrenergici) esercitano attività cronotrope ( $\uparrow$  frequenza) e inotrope ( $\uparrow$  contrattilità) positive, gli antagonisti dei recettori  $\beta$  rallentano la frequenza cardiaca e diminuiscono la contrattilità miocardica. Quando la stimolazione dei recettori  $\beta$  è bassa questo effetto sarà modesto. Quando il sistema ner-

voso simpatico risulta invece attivato, come durante lo stress, gli antagonisti dei recettori  $\beta$  attenuano l'atteso innalzamento della frequenza cardiaca. Questa classe di farmaci esercita attività di blocco anche sui recettori  $\beta$  del complesso iuxtaglomerulare renale determinando una ridotta secrezione di renina e quindi ridotta produzione di angiotensina II circolante, esplicando così un effetto antipertensivo.

•Figura 5  $\beta$ -bloccanti



**I  $\beta$ -bloccanti possono avere effetti sul metabolismo lipidico** (in particolare, i  $\beta$ -bloccanti privi di attività intrinseca determinano aumento dei trigliceridi e riduzione dell'HDL) **e dei carboidrati** (ritardano il recupero dall'ipoglicemia nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente). Pertanto, è preferibile evitare l'uso di  $\beta$ -bloccanti nei pazienti affetti da malattie delle vie respiratorie, da diabete tipo 1, da malattia metabolica e disfunzione nodale.

L'interruzione brusca del trattamento con  $\beta$ -bloccanti può indurre una sindrome da sospensione con ipertensione di rimbalzo a valori superiori a quelli pretrattamento; va pertanto evitata cominciando una graduale riduzione della posologia 10-14 giorni prima della sospensione. I FANS possono attenuare l'effetto ipotensivo di alcuni  $\beta$ -bloccanti. Gli anziani e gli afro-americani sono i soggetti che tendono ad avere una minore risposta ipotensiva a questa classe di farmaci.

## CALCIO-ANTAGONISTI

I canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti di tipo L (Large e Long Lasting) mediano l'ingresso del  $\text{Ca}^{2+}$  dal compartimento extracellulare nel citosol del muscolo liscio, dei miociti cardiaci e delle cellule del nodo senoatriale (SA) (pacemaker del cuore, dotato di auto-ritmicità) e atrioventricolare (AV) quando, in risposta alla depolarizzazione elettrica della cellula, insorge il potenziale d'azione.

Un aumento della concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  nel citosol dei miociti cardiaci e delle cellule muscolari lisce vascolari innesca la contrazione, sebbene però i meccanismi coinvolti siano differenti (nelle cellule cardiache una parte delle correnti dirette verso l'interno è sostenuta sia dal passaggio del Na attraverso i canali rapidi sia dal passaggio del  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso i canali lenti). I calcio-antagonisti producono i loro effetti mediante il legame ai canali del  $\text{Ca}^{2+}$  (subunità  $\alpha_1$ ) voltaggio-dipendenti di tipo L nella configurazione inattiva, inibendone la funzione e riducendo in questo modo il flusso di  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso il canale.

Poiché la contrazione della muscolatura liscia vascolare dipende principalmente dalla concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  libero intracellulare, i calcio-antagonisti – inibendo il movimento di  $\text{Ca}^{2+}$  transmembrana attraverso il canale – riducono la quantità di  $\text{Ca}^{2+}$  che raggiunge il compartimento intracellulare. Ciò si traduce in un rilassamento della muscolatura liscia arteriosa quindi in una riduzione delle resistenze periferiche. Questi meccanismi concorrono, pertanto, alla riduzione della pressione arteriosa.

I calcio-antagonisti posseggono però uno scarso effetto sulla maggior parte dei distretti venosi e quindi non influenzano in modo significativo il precarico cardiaco.

Nel nodo senoatriale (SA) e nel nodo atrioventricolare (AV) la depolarizzazione elettrica e quindi l'insorgenza del potenziale d'azione (generazione spontanea del potenziale d'azione – avvio dello stimolo contrattile – nel nodo SA e propagazione dell'impulso di depolarizzazione ai ventricoli attraverso il nodo AV) dipende in gran parte dal movimento del  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso il canale lento.

I calcio-antagonisti prolungano il potenziale d'azione (diminuisce cioè

la conduttanza del calcio nelle cellule miocardiche), pertanto l'effetto di un calcio-antagonista sulla frequenza del pacemaker del nodo SA e sulla conduzione AV consiste nella riduzione della frequenza del pacemaker del nodo del seno (azione cronotropa negativa) e nel rallentamento della conduzione.

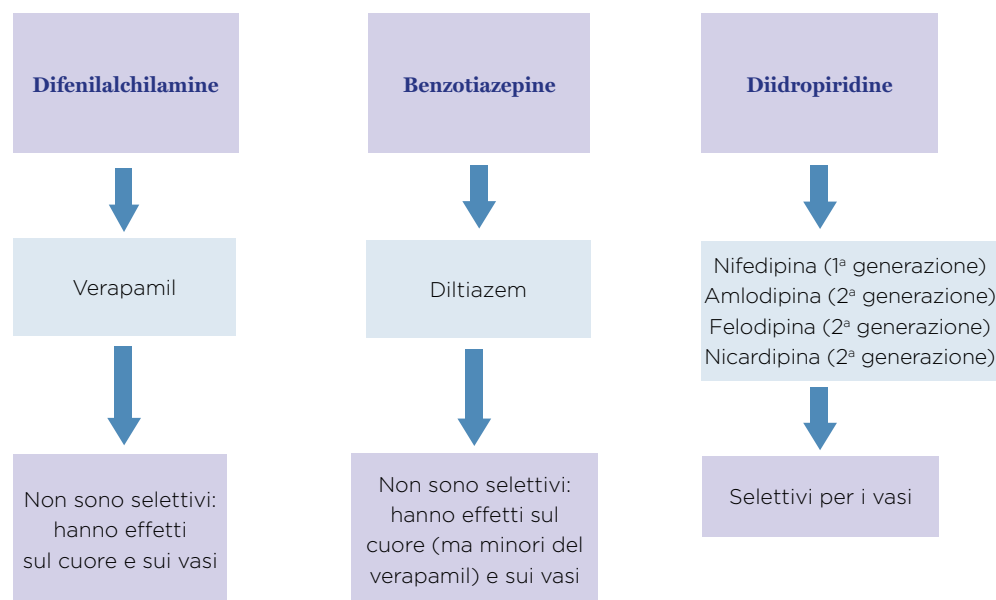
Pertanto, i **calcio-antagonisti riducono la pressione arteriosa mediante il rilassamento della muscolatura liscia vascolare riducendo le resistenze vascolari periferiche**, esercitano effetti cronotropi negativi, esplicano un'azione inotropa negativa diretta riducendo la forza di contrazione dei miociti.

I calcio-antagonisti sono efficaci in monoterapia o associati per il trattamento dell'ipertensione. Rispetto ai farmaci antipertensivi di altre classi, la monoterapia con calcio-antagonisti raggiunge più frequentemente un controllo pressorio nei soggetti anziani e negli afroamericani, nei quali la condizione di bassi livelli di renina è preponderante. Questi farmaci sono inoltre da preferire per il trattamento dei pazienti con ipertensione sistolica isolata.

I numerosi calcio-antagonisti utilizzati in clinica presentano strutture chimiche diverse che comportano importanti differenze soprattutto per quanto riguarda le interazioni con altri farmaci e la tossicità. In particolare, si distinguono:

- ◆ **Calcio-antagonisti diidropiridinici** (soprattutto amlodipina, nifedipina, felopidina). I diidropiridinici si sono dimostrati vasodilatatori più potenti rispetto alle altre classi di calcio-antagonisti, al confronto dei quali hanno però solo blandi effetti inotropi negativi e scarso o nessun effetto sul nodo seno-atriale (SA) e sul nodo atrio-ventricolare (AV).
- ◆ **Calcio-antagonisti fenilalchilaminici** (verapamil). Il verapamil presenta un importante effetto vasodilatatore arteriolare, seppure inferiore rispetto alle diidropiridine. La somministrazione endovenosa si accompagna anche a effetti sia inotropi che cronotropi negativi, ridotti nella somministrazione orale del farmaco.
- ◆ **Calcio-antagonisti benzotiazepinici** (diltiazem). Tra tutti i calcio-antagonisti il diltiazem è il vasodilatatore meno potente ma presenta effetti intermedi sulla contrattilità cardiaca rispetto ai due precedenti gruppi.

•Figura 6 Calcio-antagonisti



Ne consegue che i possibili eventi avversi ai calcio-antagonisti variano tra i diversi membri di questa classe. Invece, alcuni **effetti collaterali** comuni ai tutti i calcio-antagonisti sono legati alla loro **azione non selettiva sui muscoli lisci non vascolari** (ad esempio, reflusso gastroesofageo per inibizione dello sfintere esofageo inferiore). Raramente si possono osservare eruzioni cutanee, lievi alterazioni dei test di funzionalità epatica o edemi declivi. Il rischio maggiore dei calcio-antagonisti è però legato a importanti interazioni farmaco-farmaco, pertanto alcune associazioni sono controindicate.

## INIBITORI DELL'ENZIMA DI CONVERSIONE DELL'ANGIOTENSINA (ACE-INIBITORI)

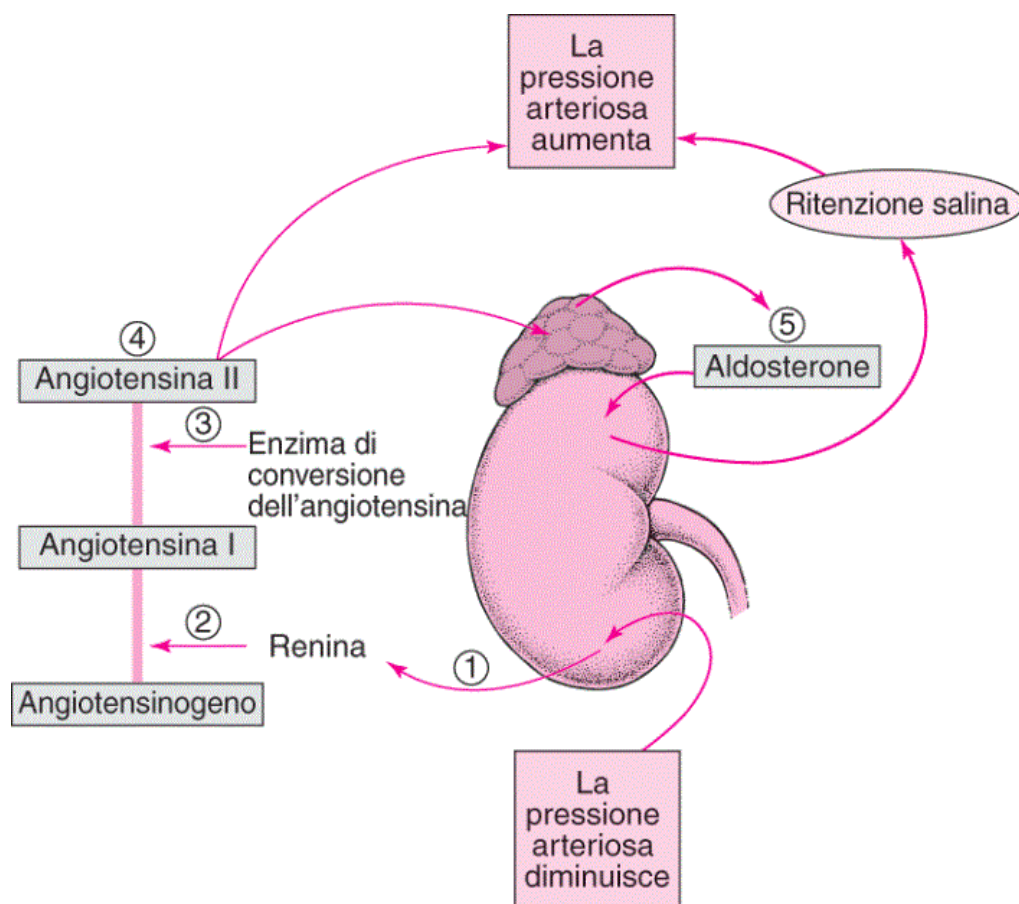
L'angiotensina II (ATII) è un importante regolatore della funzionalità cardiovascolare. La **possibilità di ridurre i livelli di ATII mediante inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina rappresenta un'importante possibilità terapeutica dell'ipertensione.**

L'angiotensina II è il peptide più attivo correlato all'angiotensina ed è ottenuto a partire dall'angiotensinogeno attraverso due successivi tagli proteolitici. L'angiotensinogeno è una glicoproteina sintetizzata principalmente dal fegato che viene scissa dalla renina, enzima secreto dai reni, in angiotensina I. Successivamente, l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) scinde l'angiotensina I in angiotensina II. Si ritiene che il sistema renina-angiotensina includa sia un sistema locale (tissutale) sia vie alternative per la sintesi di angiotensina II (ACE indipendenti) con formazione di altri peptidi attivi.

I principali effetti dell'angiotensina II sul sistema cardiovascolare sono i seguenti.

- ◆ **Risposta pressoria rapida.** Un modesto aumento delle concentrazioni plasmatiche di ATII determina un rialzo acuto ma breve della pressione dovuto al rapido incremento delle resistenze periferiche totali. Questa risposta fisiologica ripristina adeguati livelli pressori a seguito di ipotensione acuta (sanguinamento ecc.).
- ◆ **Risposta pressoria lenta.** L'ATII stabilizza a lungo termine la pressione arteriosa
- ◆ **Alterazioni delle strutture cardiovascolari.** L'ATII stimola la migrazione, la proliferazione e l'ipertrofia dei miociti cardiaci e delle cellule muscolari lisce vasali e determina un aumento della produzione di matrice extracellulare da parte dei fibroblasti cardiaci. **Le modifiche patologiche indotte dall'ATII** (ipertrofia e rimodellamento) **sono attribuibili non solo a effetti cellulari diretti ma anche ad alterazioni a livello del precarico** (riduzione del ritorno venoso come conseguenza della diminuzione dei liquidi corporei in eccesso) **e del postcarico** (stress sistolico sulla parete).

•Figura 7 Sistema renina-angiotensina



L'attività antipertensiva degli ACE-inibitori è il risultato di diverse azioni. Il meccanismo d'azione principale consiste nell'**inibizione dell'enzima ACE che induce la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II**, l'**inibizione degli effetti dell'ATII induce dilatazione arteriolare sistemica contribuendo in questo modo alla riduzione della pressione arteriosa**.

Gli **ACE-inibitori riducono anche la produzione di aldosterone** (che fisiologicamente aumenta il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e l'escrezione del  $\text{K}^+$ ) e ciò influenza alcuni aspetti del trattamento:

- ◆ tendono ad aumentare l'efficacia dei diuretici e viceversa. Infatti, il normale ruolo dell'aldosterone di opporsi alla natriuresi indotta dai diuretici è ridotto in caso di terapia combinata con ACE-inibitori.

Dosi anche molto basse di diuretici possono migliorare l'efficacia antipertensiva degli ACE-inibitori. Mentre l'associazione di dosi elevate di diuretici con ACE-inibitori può determinare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa e un'importante perdita di  $\text{Na}^+$ ;

- ◆ determinano un aumento della concentrazione ematica di  $\text{K}^+$ . Tale aumento risulta lieve e clinicamente irrilevante in pazienti con funzionalità renale nella norma e quando gli ACE-inibitori sono usati in monoterapia. Viceversa, il pericolo di iperkaliemia si presenta nei pazienti con insufficienza renale o in concomitante terapia con altri farmaci in grado di trattenere  $\text{K}^+$  (diuretici risparmiatori di  $\text{K}^+$ , FANS,  $\beta$ -bloccanti).

Gli ACE-inibitori inducono un aumento di bradichinina che stimola la biosintesi di prostaglandine che possono contribuire agli effetti farmacologici degli ACE-inibitori; l'accumulo di queste sostanze nei polmoni è responsabile dell'insorgenza della tosse che colpisce il 5-20% dei pazienti in terapia con questa classe di farmaci.

Gli ACE-inibitori quindi riducono le resistenze vascolari sistemiche e la pressione arteriosa (media sistolica e diastolica).

Nei pazienti con disfunzione sistolica sinistra, gli ACE-inibitori preven-  
gono o ritardano la progressione dello scompenso cardiaco, riducono  
l'incidenza di morte improvvisa e di infarto del miocardio. I meccanismi  
coinvolti sono probabilmente riconducibili all'instaurarsi di condizioni  
emodinamiche favorevoli che consistono sia nella vasodilatazione ar-  
teriolare con conseguente riduzione del precarico, sia nella dilatazione  
del letto venoso che riduce il postcarico e lo stress sistolico della parete.  
Attualmente, gli ACE-inibitori disponibili per l'uso clinico sono più di  
una decina (captopril, enalapril, fosinopril ecc.) e si differenziano in  
base alla potenza, alla modalità di inibizione dell'ACE (per effetto di-  
retto del farmaco o di un suo metabolita attivo) e alla farmacocinetica.  
Ma nonostante tali differenze, gli ACE-inibitori sono simili per quanto  
riguarda indicazioni terapeutiche, effetti collaterali e controindicazioni.  
Quasi tutti gli ACE-inibitori hanno una clearance prevalentemente re-  
nale; pertanto, in caso di nefropatia, se ne riduce l'eliminazione dal pla-  
sma e si rende necessario un dosaggio inferiore. Inoltre, la risposta anti-  
pertensiva agli ACE-inibitori è collegata all'attività reninica plasmatica,  
pertanto la dose iniziale del farmaco dovrebbe essere ridotta nei pazien-

ti con elevati livelli di renina. Gli ACE-inibitori sembrano conferire uno speciale vantaggio nel trattamento dei pazienti ipertesi con diabete, rallentando lo sviluppo e la progressione della glomerulopatia diabetica. Sono anche efficaci nel rallentare la progressione di altre forme di malattie renali croniche come la glomerulosclerosi. In questi pazienti gli ACE-inibitori rappresentano il farmaco di prima scelta.

In generale, gli ACE-inibitori **presentano un buon profilo di sicurezza e sono ben tollerati**. Gli effetti collaterali più frequenti comprendono ipotensione, tosse ed eruzioni cutanee. Gli ACE-inibitori sono controindicati in gravidanza per il rischio di importanti effetti sul feto. I pazienti di razza caucasica giovani e di mezza età hanno una maggiore probabilità di risposta a questa classe di farmaci antipertensivi.

## ANTAGONISTI DEL RECETTORE AT1 DELL'ANGIOTENSINA II (ARB)

Questo gruppo di farmaci antipertensivi, i cosiddetti **sartani**, comprende losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, olmesartan ed eprosartan. Essi legano il recettore AT1 con grande affinità e inibiscono in modo potente e selettivo la maggior parte degli effetti biologici dell'angiotensina II tra cui: la contrazione della muscolatura liscia vascolare; le risposte pressorie rapide; le risposte pressorie lente; la secrezione di aldosterone; l'aumento del tono simpatico; le alterazioni della funzione renale. Sebbene sia gli ARB che gli ACE-inibitori blocchino il sistema renina-angiotensina, queste due classi di farmaci antipertensivi differiscono per diversi aspetti importanti:

- ◆ **gli ARB sono più potenti degli ACE-inibitori**. Essi infatti bloccano gli effetti dell'ATII, mediati dal recettore AT1, indipendentemente dalla via biologica che porta alla formazione dell'ATII. Diversamente gli ACE-inibitori non inibiscono le vie alternative (ACE-indipendenti) di formazione dell'ATII;
- ◆ **gli ARB**, grazie alla loro selettività (10.000 volte maggiore per il recettore AT1 rispetto al recettore AT2), **consentono l'attivazione dei recettori AT2**, al contrario degli ACE-inibitori;
- ◆ **gli ACE-inibitori aumentano i livelli di alcuni substrati dell'ACE**, tra cui la bradichinina.

**L'efficacia antipertensiva dei sartani è analoga a quella degli ACE-inibitori, con un profilo di eventi avversi favorevole.** Sono in genere ben tollerati, non provocano tosse e l'incidenza di angioedema è molto più bassa, in quanto, a differenza degli ACE-inibitori, non influenzano i livelli di bradichinina e di sostanza P. I possibili **effetti collaterali** sono sovrapponibili a quelli degli ACE-inibitori e comprendono ipotensione, iperkaliemia e funzionalità renale ridotta. Come gli ACE-inibitori hanno potenziale teratogeno pertanto sono controindicati in gravidanza. Il pieno effetto terapeutico dei sartani solitamente viene raggiunto in quattro settimane. Sono spesso usati in associazione con un basso dosaggio di diuretico o calcio-antagonista.

# INIBITORI DIRETTI DELLA RENINA

Gli inibitori diretti della renina (DRI) sono una nuova classe di farmaci antipertensivi che **inibiscono il sistema renina-angiotensina all'origine**. L'angiotensinogeno è l'unico substrato specifico per la renina, e la sua conversione in ATI rappresenta il passaggio chiave che limita la velocità di generazione dei componenti a valle del sistema renina-angiotensina. Attualmente l'unico DRI di cui sia stato approvato l'utilizzo clinico è l'aliskiren, potente inibitore competitivo della renina.

•**Tabella 1** Caratteristiche farmacologiche di aliskiren

|                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Potente e specifico inibitore non peptidico della renina umana (IC <sub>50</sub> =0,6 nmol/L) |
| Lunga emivita plasmatica (30-40 ore)                                                          |
| Assorbimento rapido ma scarso e variabile; migliore a digiuno                                 |
| Binding alle proteine plasmatiche 50%                                                         |
| Bassa biodisponibilità (2,6%)                                                                 |
| Lunga persistenza nei tessuti (specie nel rene)                                               |
| Escrezione prevalentemente per via fecale (90%)                                               |

Studi clinici dimostrano che l'aliskiren è un'efficace agente antipertensivo, ben tollerato e con effetti indesiderati di lieve entità (diarrea, dolore addominale, dispepsia, cefalea, vertigini, astenia, ipotensione, iperkaliemia, tosse, quest'ultima meno frequente rispetto all'uso di ACE-inibitori). Ha effetti cardioprotettivi e renoprotettivi, quando usato in combinazione, tuttavia i suoi vantaggi a lungo termine devono essere ancora valutati. Pertanto, attualmente, l'aliskiren è raccomandato in pazienti intolleranti verso le altre, consolidate, terapie antipertensive.

# ALTRI FARMACI CON EFFETTI ANTIPERTENSIVI

Esistono numerosi altri farmaci che possiedono, tra i loro effetti terapeutici, un'azione antipertensiva. Tuttavia, **si tratta di molecole che presentano alcuni svantaggi rispetto alle precedenti**, principali, classi di farmaci antipertensivi, sia in termini di selettività e quindi di effetti collaterali, che di farmacocinetica. Pertanto, il loro **utilizzo risulta limitato a casi particolari e per lo più in associazione ad altri agenti antipertensivi**.

## Altri farmaci simpaticolitici (non $\beta$ -bloccanti)

- ◆  **$\beta$ -bloccanti** (prazosina, terazosina, fentolamina, doxazosina, fenosibenzamina). Si tratta di farmaci in grado di bloccare selettivamente i recettori  $\alpha_1$ -adrenergici senza interferire con i recettori  $\alpha_2$ . In seguito a terapia cronica essi determinano principalmente un effetto di vasodilatazione. È possibile un "effetto prima dose" con sviluppo di ipotensione ortostatica alla prima somministrazione o dopo incremento del dosaggio. In considerazione di alcuni studi clinici, sono sconsigliati in monoterapia, quindi vengono usati per lo più in associazione ad altri farmaci antipertensivi. Sono utili nei pazienti ipertesi con ipertrofia prostatica benigna, in quanto migliorano i sintomi urinari.
- ◆ **Agenti ad azione centrale** (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfacina). Frequenti e fastidiosi sono i possibili effetti collaterali di questi farmaci ad azione centrale, tra i quali: sedazione, xerostomia, disfunzione erettile, ipotensione posturale ma anche disturbi del sonno, irrequietezze e depressione. Non rappresentano un'opzione per la monoterapia dell'ipertensione.
- ◆ **Bloccanti del neurone adrenergico** (guanadrel, reserpina). Anch'essi poco selettivi e gravati da importanti effetti collaterali hanno un uso limitato a casi selezionati e in associazione ad altri agenti antipertensivi.

### Vasodilatatori

- ◆ **Arteriosi** (idralazina, minoxidil, diazossido, fenoldopam). Per il loro profilo, che presenta effetti collaterali relativamente sfavorevoli, non rappresentano più da tempo farmaci di scelta per il trattamento dell'ipertensione. L'uso, esclusivamente in associazione, è limitato attualmente a pazienti con ipertensione severa e resistente ad altri farmaci.
- ◆ **Arteriosi e venosi** (nitroprussiato). L'uso, per via endovenosa, è limitato quasi esclusivamente alle emergenze ipertensive e ad altre emergenze cardiovascolari nelle quali sia utile una riduzione a breve termine del precarico e/o del postcarico cardiaco.

◆ **Tabella 2** Controindicazioni assolute e relative all'uso di singole classi di farmaci antipertensivi

| Farmaco                                       | Dimostrata                                                                                       | Possibile                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diuretici (tiazidici)                         | Gotta                                                                                            | Sindrome metabolica<br>Intolleranza glucidica<br>Gravidanza<br>Ipercalcemia<br>Ipokaliemia                                                                                         |
| β-bloccanti                                   | Asma<br>Blocco AV (II o III grado)                                                               | Sindrome metabolica<br>Intolleranza glucidica<br>Atleti e pazienti fisicamente attivi<br>Broncopneumopatia cronica ostruttiva (eccetto per β-bloccanti con azione vasodilatatrice) |
| Calcioantagonisti (diidropiridinici)          |                                                                                                  | Tachiaritmia<br>Scompenso cardiaco                                                                                                                                                 |
| Calcioantagonisti (verapamil, diltiazem)      | Blocco AV (II o III grado, blocco trifascicolare)<br>Severa disfunzione LV<br>Scompenso cardiaco |                                                                                                                                                                                    |
| ACE-inibitori                                 | Gravidanza<br>Angioedema<br>Ipokaliemia<br>Stenosi bilaterale arterie renali                     |                                                                                                                                                                                    |
| Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II | Gravidanza<br>Ipokaliemia<br>Stenosi bilaterale arterie renali                                   |                                                                                                                                                                                    |

Fonte: adattato da Williams B *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

### BIBLIOGRAFIA

Dahlöf *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906.

Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000 Jan 22;355(9200):253-9.

Gilman A *et al.* Le basi farmacologiche della terapia, XII edizione, Zanichelli, Bologna 2012.

Williams B *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

