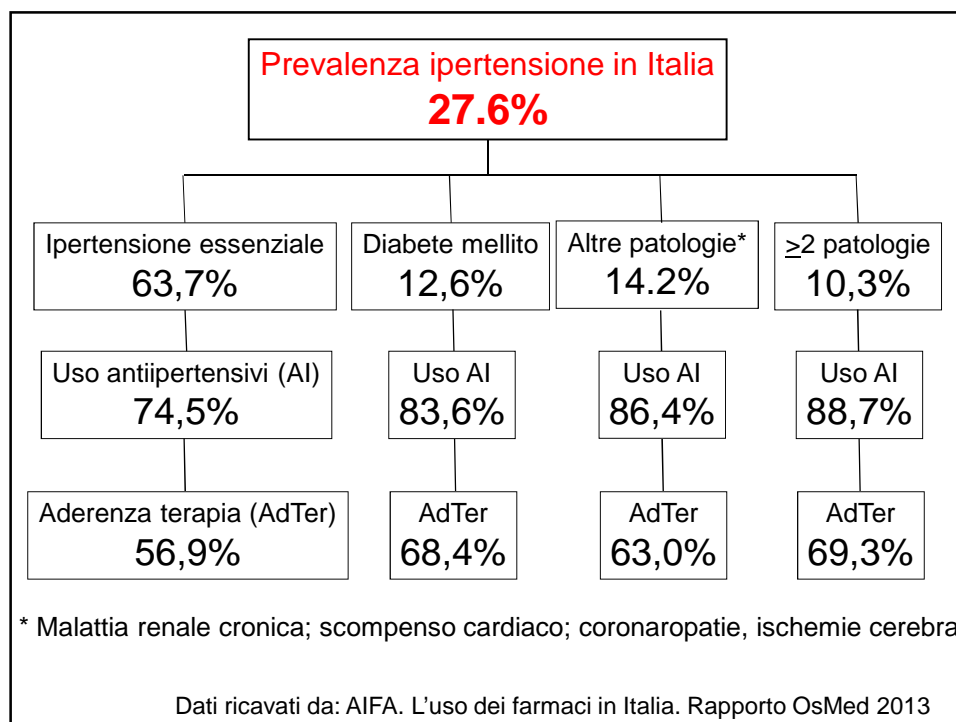


IPERTENSIONE ARTERIOSA

- L'ipertensione è la più comune e diffusa tra le patologie del sistema cardiovascolare.
- L'ipertensione è di solito asintomatica, almeno fino a quando non è imminente o si è già verificato un preciso danno ad alcuni organi vitali.
- Una prolungata ipertensione arteriosa provoca una aumentata incidenza di insufficienza renale, di malattie coronariche e di ictus (assieme ad altri fattori di rischio quali fumo, iperlipidemia, diabete ecc).
- Il trattamento farmacologico riduce in modo sostanziale la morbilità e la mortalità.
- Una causa specifica dell'ipertensione può essere accertata in un numero limitato di pazienti. Dove non può essere accertata una causa si parla di ipertensione essenziale.
- Tutti i farmaci antiipertensivi agiscono interferendo con i normali meccanismi fisiologici di regolazione della pressione arteriosa.



Linee guida 2013 ESH/ESC per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa

Task Force per la Diagnosi ed il Trattamento dell'Ipertensione Arteriosa della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC)

Tabella 3. Definizione e classificazione della pressione arteriosa clinica (mmHg)^a

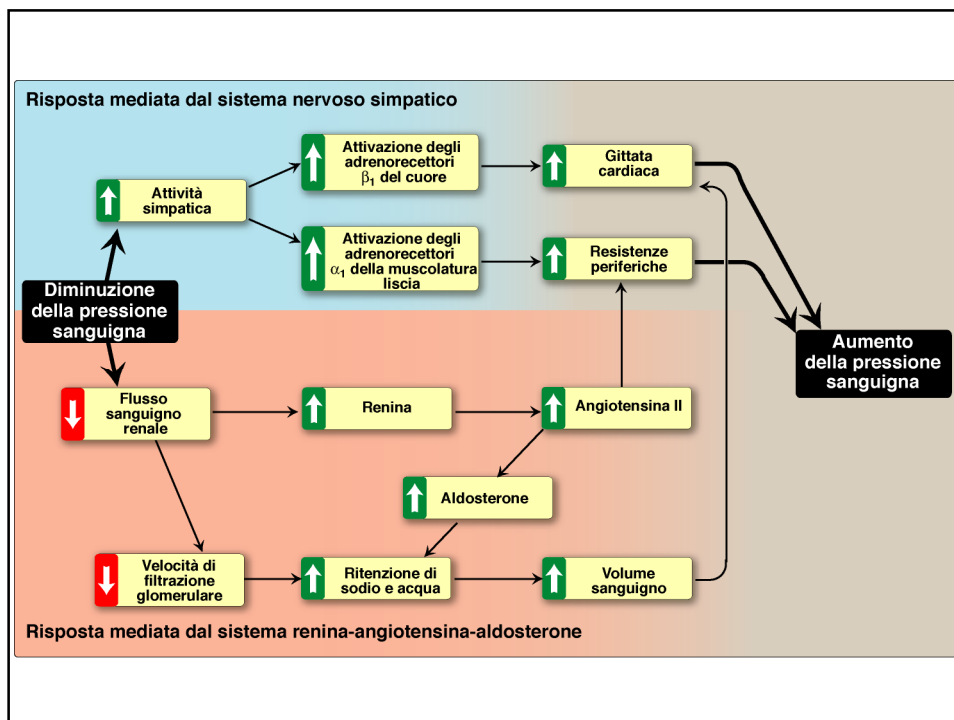
Categoria	Sistolica		Diastolica
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Ipertensione di grado 1	140-159	e/o	90-99
Ipertensione di grado 2	160-179	e/o	100-109
Ipertensione di grado 3	≥180	e/o	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	e	<90

Eziologia e patogenesi dell'ipertensione essenziale

- Costrizione delle arteriole e ipertrofia e iperplasia cellule muscolari vasali
- Fattori ereditari poligenici ignoti
- Influenze di fattori ambientali (dieta, esercizio fisico, obesità e consumo di bevande alcoliche)

Principali cause patogenetiche dell'ipertensione secondaria

- Renale: stenosi renale, glomerulonefrite, nefrite interstiziale
- Endocrina: feocromocitosi, sindrome di Cushing
- Gravidanza: pre-eclampsia, eclampsia
- Iatrogena: estrogeni, corticosteroidi, FANS, ciclosporina



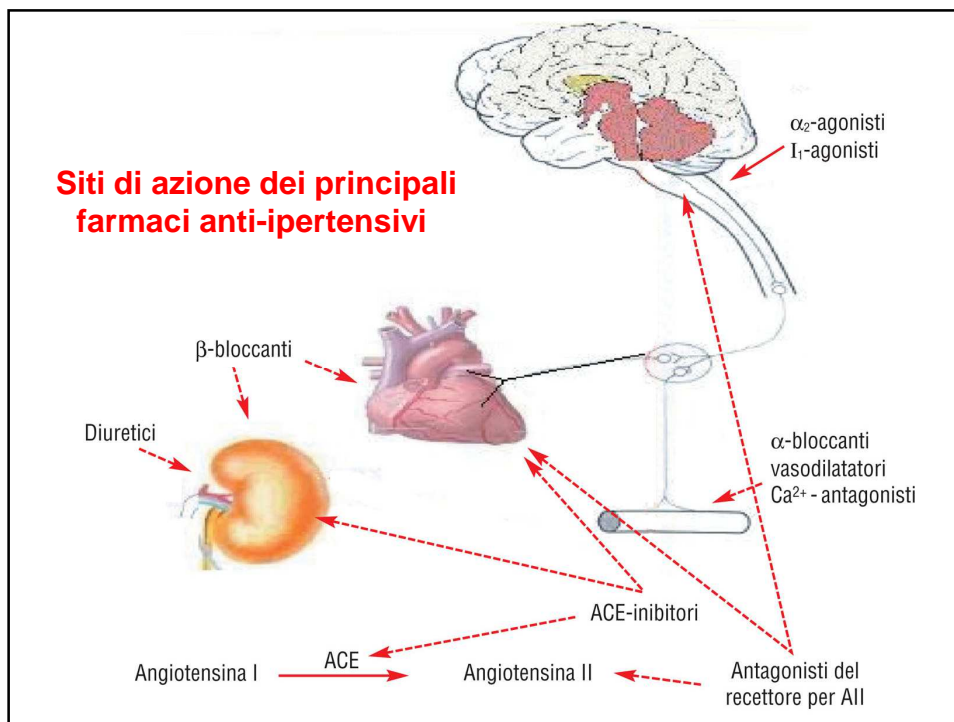


Tabella 4.2.3. Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antiipertensivi tra i soggetti affetti da ipertensione con e senza patologie concomitanti[^]

	Ipertensione	<i>Ipertensione essenziale*</i>	<i>Diabete mellito</i>	<i>Malattie CV</i>	<i>Scompenso cardiaco</i>	<i>Malattia renale cronica</i>
ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA	Prevalenza (%)					
ACE-inibitori** (C09A, C09B)	35,6	32,6	39,2	42,3	39,7	36,4
Sartani** (C09C, C09D)	30,8	27,9	37,6	33,2	28,1	35,3
Beta-bloccanti** (C07)	30,2	25,3	28,9	43,2	47,8	31,1
Calcio antagonisti (C08)	21,2	16,8	25,6	28,4	19,5	29,3
Diuretici (C03)	18,5	12,6	18,9	23,6	62,9	28,9
Altri antiipertensivi*** (C02)	5,6	4,2	7,5	5,8	5,4	9,4
Combinazioni	42,2	33,1	48,1	58,0	70,2	53,4

* nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella; ** incluse le associazioni fisse; *** non in combinazione;

[^] le categorie non sono mutualmente esclusive

Rapporto OSMED 2014

Meccanismi di regolazione dello ione calcio [Ca²⁺]

- membrana plasmatica:
canali, pompe, trasportatori/scambiatori
- organuli intracellulari (pools del calcio):
zone del reticolo endoplasmatico, mitocondrio e altri organuli
- citosol
il citoplasma contiene diverse proteine (es calmodulina) in grado di legare reversibilmente lo ione calcio.

Tavola C.1

Effetto consumi, prezzi e "mix" sulla variazione della spesa farmaceutica territoriale[^] di classe A-SSN (2011 vs 2010)

I liv. ATC	Sottogruppi	Spesa	DDD/1000	Δ % 2011 - 2010			Δ % Costo	
		pro capite	ab die	spesa	DDD	prezzi	mix	medio DDD
Totale nazionale		202,5	963,3	-5,0	0,9	-5,9	0,1	-5,9
C - Sistema cardiovascolare		72,7	453,7	-5,4	0,9	-7,4	1,3	-6,2
	Statine	16,4	55,5	-7,1	7,7	-13,1	-0,6	-13,7
	Angiotensina II antagonisti e diuretici	11,6	39,7	-1,8	1,7	-3,5	0,1	-3,4
	Angiotensina II antagonisti	10,6	53,2	-3,7	2,5	-4,8	-1,3	-6,0
	Calcio antagonisti (dihidropiridinici)	5,7	56,3	-15,3	-1,9	-12,6	-1,2	-13,7
	ACE inibitori	5,2	88,5	-9,6	-0,4	-4,1	-5,3	-9,2
	Beta bloccanti	4,2	38,9	-13,3	1,3	-15,7	1,5	-14,4
	ACE inibitori e diuretici	4,1	27,2	-6,7	-2,6	-3,8	-0,4	-4,2
	Omega 3	3,6	5,3	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0
	Ezetimibe da sola o in associazione	2,4	3,0	4,3	14,8	-8,5	-0,7	-9,1
	Nitrati	2,0	18,3	-8,8	-8,6	0,9	-1,1	-0,1
	Alfa bloccanti periferici	1,4	7,7	-14,7	-1,9	-12,4	-0,8	-13,1
	Altri antiaritmici	1,1	7,6	1,1	-1,3	0,7	1,8	2,4
	Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in associazione a diuretici risparmiatori di K+	1,0	24,3	0,5	0,9	1,4	-1,8	-0,4
	Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	0,7	4,4	-7,5	-7,8	0,8	-0,5	0,3
	Diuretici risparmiatori K+	0,4	3,5	4,4	0,8	2,5	1,0	3,5
	Beta bloccanti e diuretici	0,4	4,8	17,1	12,6	-5,2	9,8	4,0
	Fibrati	0,3	2,2	0,8	0,2	-0,3	1,0	0,7
	Tiazidici e simili (incluse associazioni)	0,3	6,0	-6,1	-6,3	1,2	-1,0	0,2
	Ivabradina/ranolazina	0,3	0,3	24,3	18,1	-9,1	15,7	5,2
	ACE inibitori e calcio antagonisti	0,2	1,1					
	Glicosidi digitalici	0,2	3,4	-11,8	-12,2	0,0	0,5	0,5
	Altre sostanze ad azione sul sistema renina angiotensina	0,1	0,4	50,1	89,2	-19,6	-1,4	-20,6
	Dronedarone	0,1	0,1	197,4	197,4	0,0	0,0	0,0
	Altri	0,5	2,1	16,1	7,9	0,4	7,2	7,6

Tabella 7.2.5c. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2014

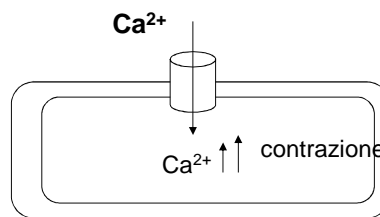
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 14-13	DDD/1000 ab die	Δ % 14-13	% spesa privata
Angiotensina II antagonisti e diuretici	6,56	-22,3	39,5	-1,7	5,2
Angiotensina II antagonisti	6,00	-17,5	56,3	0,0	5,3
Calcio antagonisti (diidropiridinici)	4,71	-2,5	54,0	-1,9	10,1
Beta bloccanti	4,67	3,2	41,8	0,4	8,0
ACE inibitori	4,49	-2,4	91,4	-0,9	8,4
ACE inibitori e diuretici	3,60	-3,3	25,0	-3,6	6,3
Alfa bloccanti periferici	1,26	-1,0	7,8	-0,6	6,8
ACE inibitori e calcio antagonisti	1,25	33,6	6,6	33,0	3,7
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in associazione a diuretici risparmiatori di K+	1,06	1,7	29,7	1,3	12,4
Beta bloccanti e diuretici	0,65	17,9	6,4	9,8	7,0
Diuretici risparmiatori di K+	0,54	10,6	4,2	2,1	13,6
Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	0,53	-10,1	3,6	-8,8	6,1
Tiazidici e simili (incluse associazioni)	0,29	-4,9	5,5	-4,5	15,8
Altre sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina	0,16	-16,9	0,5	-16,2	3,6

CALCIO ANTAGONISTI

- Sono farmaci che hanno in comune la proprietà di bloccare i canali lenti che permettono l'ingresso del calcio nelle cellule.
- Vi sono diversi tipi di canali per il calcio nei diversi tessuti. I calcio-antagonisti bloccano quasi esclusivamente i canali tipo-L presenti nella muscolatura liscia e cardiaca.

Ca²⁺-antagonisti

- Canale voltaggio dipendente di tipo L (long lasting)
- Muscolatura scheletrica, cardiaca, vasale, cervello



• Classificazione

Nome	I _T	I _L	I _N	I _P	I _O	I _R
No. Segmenti, Famiglia	4x6TM ±subunità β	4x6TM ±subunità β	4x6TM ±subunità β	4x6TM ±subunità β	4x6TM ±subunità β	4x6TM ±subunità β
Proprietà	a bassa-soglia, con inattivazione	ad alta soglia, "long-lasting"	ad alta soglia, poca inattivazione	soglia intermedia	ad alta soglia, poca inattivazione	soglia intermedia
Bloccanti	Kurtossina, Ni ²⁺ , flunarizina, amiloride, mibefradil	Cd ²⁺ , verapamil diidropiridine, fenilalchilamine,	ω-conotossina GVIA, Cd ²⁺	ω-agnetossina IVA, ω-conotossina MVIC, FTX, Cd ²⁺	ω-agnetossina IVA, ω-conotossina MVIC, FTX, Cd ²⁺	Ni ²⁺
Funzione	spike a bassa soglia	plateau cardiaco, accoppiamento elettromeccanico	aumento [Ca ²⁺] per secrezione	aumento [Ca ²⁺] per secrezione	aumento [Ca ²⁺] per secrezione	aumento [Ca ²⁺] per secrezione
Distribuzione tissutale (organi, tessuti)	neuroni, muscolo, endocrino	cuore, muscolo liscio, neuroni, glia, endocrino, rene	neuroni, endocrino	neuroni, rene	neuroni del cervelletto, rene	neuroni
Struttura	α ₁ G, α ₁ H	α ₁ C, α ₁ D, α ₁ S	α ₁ B, α ₂ d	α ₁ A, α ₂ d	α ₁ A, α ₂ d	α ₁ E α ₂ d

EFFETTI DEI CALCIO ANTAGONISTI

- Nelle cellule muscolari cardiache → diminuito ingresso di calcio → diminuzione della forza di contrazione miocardica (effetto inotropo negativo) → riduzione delle richieste di ossigeno - inoltre - diminuzione della conduzione atrio-ventricolare → trattamento delle aritmie
- Nelle cellule muscolari lisce arteriose → diminuzione ingresso di calcio → diminuzione del tono arteriale e delle resistenze vascolari sistemiche → diminuzione della pressione arteriosa
- Nelle cellule muscolari scheletriche → nessuna azione in quanto la muscolatura scheletrica utilizza pool intracellulari di calcio

EFFETTI DEI CALCIO ANTAGONISTI

- I calcio antagonisti differiscono tra loro per la maggiore o minore affinità con i canali del calcio nei diversi tessuti con conseguenti effetti prevalenti a livello cardiaco o vascolare.
- Diidropiridine (es. amlodipina) → potente vasodilatatore periferico e coronario → antiipertensivo ma non usato come antiaritmico
- Non diidropiridine (es. verapamil) → effetto prevalente a livello cardiaco → usato più come antiaritmico e antianginoso che come antiipertensivo

CALCIO ANTAGONISTI

- CON PREVALENTE EFFETTO CARDIOVASCOLARE (vasodilatazione flusso coronarico)
 - amlodipina (Antacal®, Monopina®, Norvasc®)
 - nifedipina (Adalat®, Nifedidor®, Nifedipina Dorom®)
 - lacidipina (Aponil®, Lacipil®, Lacirex®)
 - barnidipina (Osipine®, Vasexten®, Libradin®)
 - lercanidipina (Cardiovasc®, Lercadip®)
 - isradipina, manidipina; nicardipina; nimodipina; nisoldipina; nitrendipina; felodipina

- CON EFFETTO CARDIACO DIRETTO (soppressione dell'automatismo e della conduzione)
 - diltiazem (Angizem®, Citizem®, Dilzene®, Tildiem®)
 - verapamil (Isoptin®, Quasar®)
 - gallopamil

Amlodipina al 5° posto tra i primi 30 farmaci, classe A, più usati in Italia

Tabella 7.2.20. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2010-2014

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011	Rango 2010
B	Acido folico	61,1	5,8	1	3	3	-	-
C	Ramipril	59,8	5,8	2	1	1	1	2
B	Acido acetilsalicilico	52,0	5	3	2	2	2	1
C	Atorvastatina	31,4	3	4	4	5	6	7
C	Amlodipina	27,2	2,6	5	5	4	3	3
A	Furosemide	24,0	2,4	6	6	6	4	4
A	Lansoprazolo	20,3	2	7	7	7	5	5
A	Pantoprazolo	20,2	2	8	11	11	13	19
A	Metformina	19,9	2	9	10	10	9	8
A	Omeprazolo	19,7	1,8	10	9	9	8	9
H	Levotiroxina	19,1	1,8	11	8	8	7	6
C	Simvastatina	15,4	1,4	12	12	13	11	13
C	Valsartan	14,5	1,4	13	14	14	15	14
C	Rosuvastatina	13,9	1,4	14	13	12	10	12
C	Nebivololo	13,4	1,2	15	15	16	16	17
A	Esomeprazolo	13,2	1,2	16	17	19	25	33
C	Enalapril	11,9	1,2	17	16	15	12	10
C	Valsartan e diuretici	11,2	1	18	18	18	17	16
C	Nitroglicerina	10,2	1	19	19	17	14	11
C	Atenololo	10,0	1	20	20	20	19	18
C	Lercanidipina	9,3	0,8	21	21	21	20	21
G	Tamsulosina	9,2	0,8	22	24	24	22	23
C	Telmisartan	9,1	0,8	23	22	23	23	24
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	9,0	0,8	24	25	25	24	27
C	Irbesartan	8,9	0,8	25	23	22	21	20
C	Bisoprololo	8,0	0,8	26	32	-	-	-
C	Ramipril e diuretici	7,9	0,8	27	26	27	27	29
C	Candesartan	7,8	0,8	28	27	26	26	25
N	Paroxetina	7,8	0,8	29	28	29	31	32
C	Losartan	7,7	0,8	30	29	28	34	40

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2014

Farmacodinamica

	<i>Diidropiridine (es. amlodipina)</i>	<i>Benzotiazepine (es. diltiazem)</i>	<i>Fenilalchilamine (es. verapamil)</i>
Resistenze periferiche	↓ ↓ ↓	↓	↓
Resistenze coronariche	↓ ↓ ↓	↓ ↓	↓
Contrattilità miocardica	(↓)	↓ ↓	↓ ↓ ↓
Frequenza cardiaca	↑ ↑	↓	↓ ↓
Conduzione A-V	(↓)	↓	↓ ↓

Tabella 7.3.2. Spesa netta e consumi in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN, primi venti principi attivi a brevetto scaduto* a maggiore spesa: confronto 2014-2013

ATC I	Principio attivo	Spesa (Milioni)	Δ % 14 -13	% Equivalente**	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD
A	Pantoprazolo	212,1	10,6	46,6	20,0	0,48
A	Lansoprazolo	192,6	-5,4	71,0	20,1	0,43
A	Omeprazolo	164,6	2,0	30,6	19,5	0,38
J	Amoxicillina/potassio	138,1	0,0	24,5	8,9	0,70
C	Atorvastatina	134,4	15,7	35,3	31,2	0,19
A	Esomeprazolo	117,3	6,9	32,7	13,1	0,40
C	Omega polienoici	104,2	-34,0	0,2	3,5	1,34
C	Ramipril	85,7	3,9	42,8	59,3	0,07
C	Simvastatina	84,2	0,2	54,6	15,3	0,25
A	Mesalazina	79,4	6,4	9,3	3,8	0,94
N	Escitalopram	76,1	-35,4	5,7	7,2	0,48
A	Colecalciferolo	75,3	34,2	0,0	65,4	0,05
R	Beclometasone	70,3	-1,5	0,0	3,5	0,90
J	Ceftriaxone	69,5	1,4	29,3	0,3	8,99
C	Amlodipina	64,0	1,1	37,7	27,0	0,11
S	Timololo/pilocarpina	61,9	4,2	5,0	5,3	0,53
C	Valsartan/idroclorotiazide	58,3	-6,1	19,7	11,2	0,24
N	Paroxetina	58,2	2,3	27,2	7,7	0,34
C	Doxazosina	56,6	0,8	36,8	7,5	0,34
N	Levetiracetam	56,3	11,8	35,5	1,4	1,76

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso del 2014

**Calcolato sul totale della spesa per i farmaci a brevetto scaduto.

Farmacocinetica

- Ben assorbiti dopo somministrazione per via orale, la loro biodisponibilità risulta però ridotta per un importante effetto di primo passaggio epatico
- Il legame alle proteine plasmatiche è elevato (80-95%)
- Ad eccezione dell'amlodipina (emivita >30 ore), la maggior parte dei calcio-antagonisti ha una durata d'azione breve (emivita da 1 a 3 ore): sono disponibili in commercio formulazioni a lento rilascio (mono-somministrazione giornaliera)

Reazioni avverse calcio antagonisti

- i più importanti effetti collaterali sono una diretta estensione della loro azione terapeutica.
- ipotensione, vertigini, vampate, cefalea, disestesie alle dita, nausea (soprattutto le diidropiridine)
- peggioramento dell'ischemia miocardica e precipitazione di insufficienza cardiaca
- stipsi; reflusso gastro-esofageo (da inibizione della contrazione dello sfintere esofageo inferiore) iperplasia gengivale
- dispnea, edema polmonare
- edema periferico (da aumento della pressione idrostatica alle parti declivi)

CALCIO ANTAGONISTI

➤ **Controindicazioni e Cautela d'uso:**

Ipersensibilità, gravidanza e allattamento, stenosi aortica, insufficienza cardiaca congestizia, persistenti reazioni dermatologiche, insufficienza epatica, insufficienza renale

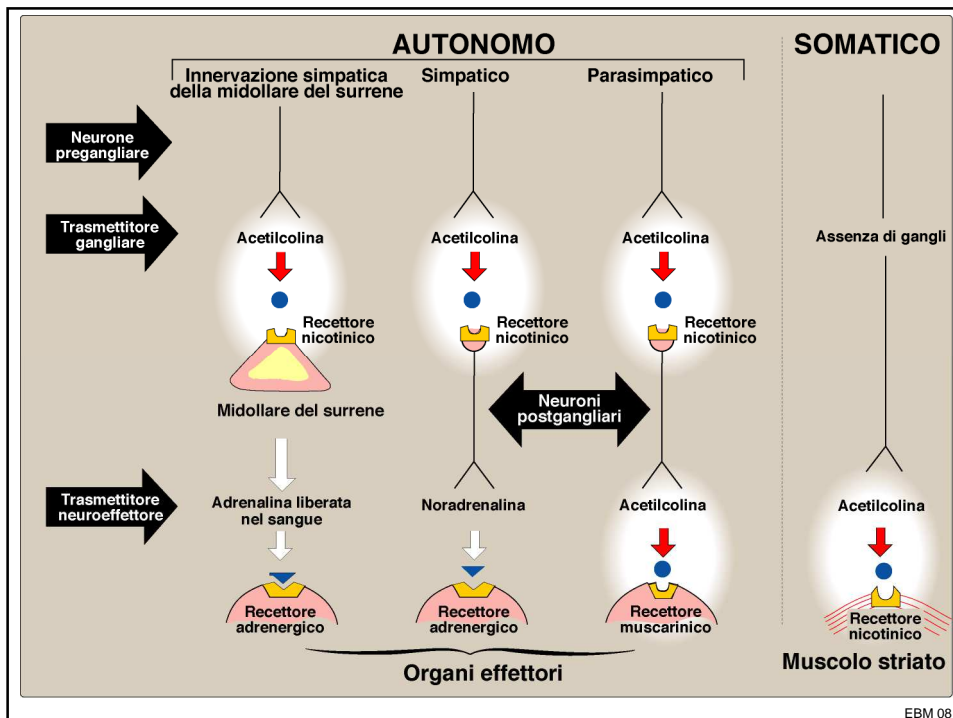
La nifedipina è teratogena in alcune specie animali, ma non sono stati segnalati difetti congeniti negli esseri umani. Tuttavia, sembra sia meglio evitare l'uso di nifedipina durante il primo trimestre. L'uso di amlodipina, diltiazem, nicardipina e verapamil durante la gravidanza non è stato ampiamente studiato

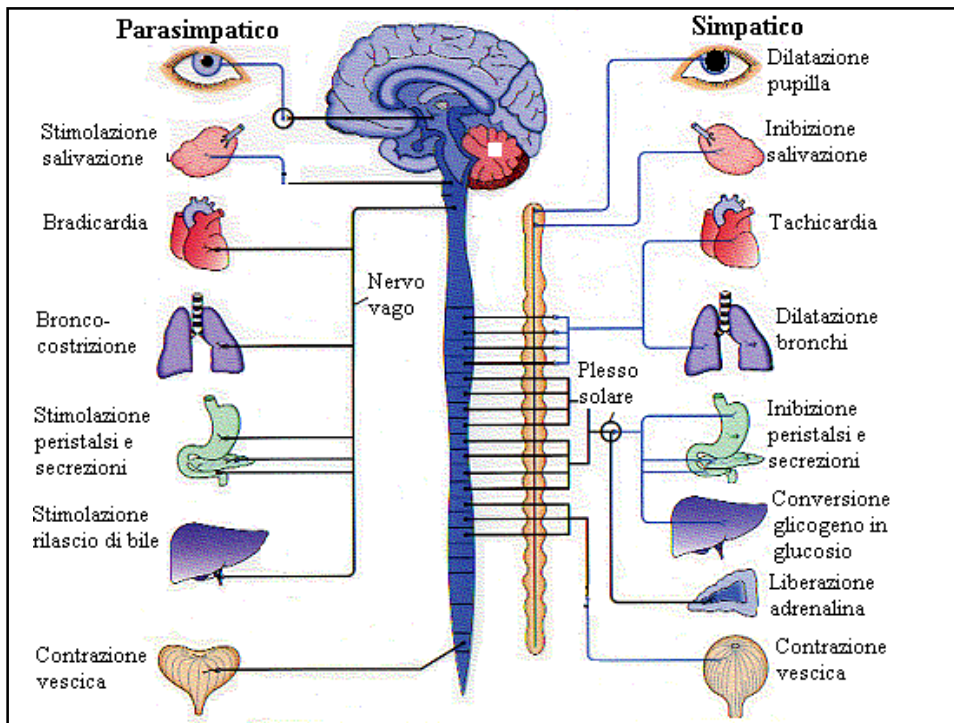
CALCIO ANTAGONISTI

➤ **Raccomandazioni d'uso:**

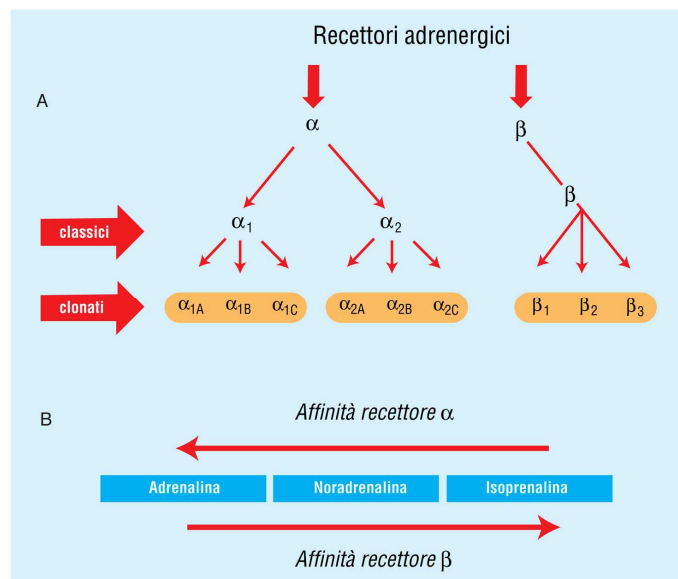
- Non raddoppiare il dosaggio nel caso si ometta una dose; eseguire una corretta igiene orale
- La bradicardia è un problema frequente: rilevare il polso più volte nei primi giorni di terapia
- Anche la stipsi è un problema frequente (legato al meccanismo d'azione)
- La somministrazione endovenosa di calcio-antagonisti deve avvenire lentamente: possibilità di arresto cardiaco!
- Con tutti i calcio antagonisti, ma in particolare con quelli che agiscono prevalentemente a livello periferico, possono comparire edemi declivi: spiegare al paziente che non sono segni di scompenso cardiaco

ANTIIPERTENSIVI CHE AGISCONO SUL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO





A) Sottotipi dei recettori adrenergici; B) Diversa affinità di adrenalina, noradrenalina ed isoprenalina per i recettori alfa e beta-adrenergici.



Recettori adrenergici

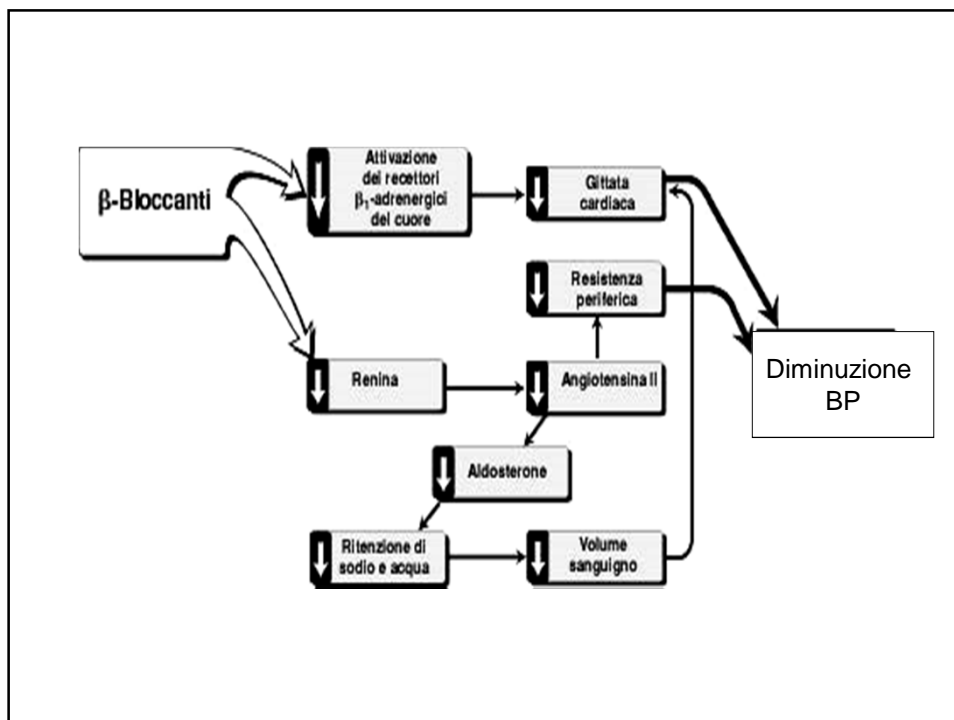
α_1	α_2	β_1	β_2
vasocostrizione	Inibizione rilascio NOR	↑ contrattilità miocardio	vasodilatazione
contrazione tratto G.I.	↓ motilità intestinale	↑ frequenza cardiaca	broncodilatazione
contrazione vescica	↓ secrezione insulina	↑ velocità di conduzione	↓ motilità intestinale
midriasi		↑ liberazione renina	rilasciamento vescica e utero
xerostomia			xerostomia
↑ sudorazione			

BETA-BLOCCANTI

- I recettori adrenergici (sistema nervoso simpatico) comprendono recettori alfa, beta e D. Tutti questi gruppi hanno dei sottogruppi (alfa1, alfa2, beta1, beta2, D1, D2). E' la diversa concentrazione di questi tipi recettoriali nei diversi tessuti che determina gli effetti della attivazione simpatica.
- recettori beta1 → cuore → stimolazione → aumento della frequenza e del ritmo cardiaco, aumento della forza di contrazione
- recettori beta2 → cellule muscolari lisce delle arteriose e nelle pareti bronchiali → inibizione della contrazione cellulare (vasodilatazione e broncodilatazione)

BETA-BLOCCANTI

- I beta bloccanti sono antagonisti competitivi dei recettori beta → attenuazione degli effetti del sist. nervoso simpatico → rallentamento della frequenza cardiaca (bradicardia) inibizione di extrasistoli (effetto antiaritmico), rid. forza di contrazione, vasocostrizione arteriorale, broncocostrizione.
- Per prevenire questi ultimi due effetti → selettività su beta1
- Azioni: antiaritmici, antiipertensivi, nelle malattie ischemiche cardiache, nel trattamento del glaucoma



BETA-BLOCCANTI

- **NON SELETTIVI** (bloccano sia β -1 che β -2)
propranololo (Inderal[®]), sotalolo (generici, Rytmobeta[®]), timololo (Blocadren[®]), pindololo (agonista parziale, Visken[®])
- **SELETTIVI** (bloccano β -1 > β -2)
atenololo (generici, Tenormin[®]) metoprololo (generici, Lopresor[®]), nebivololo (generici, Lobivon[®]), acebutolo, betaxololo, bisoprololo, celiprololo, esmololo
- **BLOCCANTI anche i recettori α -adrenergici ($\beta > \alpha$)**
labetalolo (Ipolab[®], Trandate[®]), carvedilolo (generici, Dilatrend[®], etc.)

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011	Rango 2010
B	Acido folico	61,1	5,8	1	3	3	-	-
C	Ramipril	59,8	5,8	2	1	1	1	2
B	Acido acetilsalicilico	52,0	5	3	2	2	2	1
C	Atorvastatina	31,4	3	4	4	5	6	7
C	Amlodipina	27,2	2,6	5	5	4	3	3
C	Furosemide	24,0	2,4	6	6	6	4	4
A	Lansoprazolo	20,3	2	7	7	7	5	5
A	Pantoprazolo	20,2	2	8	11	11	13	19
A	Metformina	19,9	2	9	10	10	9	8
A	Omeprazolo	19,7	1,8	10	9	9	8	9
H	Levotiroxina	19,1	1,8	11	8	8	7	6
C	Simvastatina	15,4	1,4	12	12	13	11	13
C	Valsartan	14,5	1,4	13	14	14	15	14
C	Rosuvastatina	13,9	1,4	14	13	12	10	12
C	Nebivololo	13,4	1,2	15	15	16	16	17
A	Esomeprazolo	13,2	1,2	16	17	19	25	33
C	Enalapril	11,9	1,2	17	16	15	12	10
C	Valsartan e diuretici	11,2	1	18	18	18	17	16
C	Nitroglicerina	10,2	1	19	19	17	14	11
C	Atenololo	10,0	1	20	20	20	19	18
C	Lercanidipina	9,3	0,8	21	21	21	20	21
G	Tamsulosina	9,2	0,8	22	24	24	22	23
C	Telmisartan	9,1	0,8	23	22	23	23	24
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	9,0	0,8	24	25	25	24	27
C	Irbesartan	8,9	0,8	25	23	22	21	20
C	Bisoprololo	8,0	0,8	26	32	-	-	-
C	Ramipril e diuretici	7,9	0,8	27	26	27	27	29
C	Candesartan	7,8	0,8	28	27	26	26	25
N	Paroxetina	7,8	0,8	29	28	29	31	32
C	Losartan	7,7	0,8	30	29	28	34	40
Totale		553,0	53,2					
Totale DDD Italia classe A-SSN		1.039,4						

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2014

Tabella 7.2.5c. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2014

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 14-13	DDD/1000 ab die	Δ % 14-13	% spesa privata
Angiotensina II antagonisti e diuretici	6,56	-22,3	39,5	-1,7	5,2
Angiotensina II antagonisti	6,00	-17,5	56,3	0,0	5,3
Calcio antagonisti (diidropiridinici)	4,71	-2,5	54,0	-1,9	10,1
Beta bloccanti	4,67	3,2	41,8	0,4	8,0
ACE inibitori	4,49	-2,4	91,4	-0,9	8,4
ACE inibitori e diuretici	3,60	-3,3	25,0	-3,6	6,3
Alfa bloccanti periferici	1,26	-1,0	7,8	-0,6	6,8
ACE inibitori e calcio antagonisti	1,25	33,6	6,6	33,0	3,7
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in associazione a diuretici risparmiatori di K+	1,06	1,7	29,7	1,3	12,4
Beta bloccanti e diuretici	0,65	17,9	6,4	9,8	7,0
Diuretici risparmiatori di K+	0,54	10,6	4,2	2,1	13,6
Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	0,53	-10,1	3,6	-8,8	6,1
Tiazidici e simili (incluse associazioni)	0,29	-4,9	5,5	-4,5	15,8
Altre sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina	0,16	-16,9	0,5	-16,2	3,6

BETA-BLOCCANTI

- **Principali reazioni avverse:**
bradicardia, ipotensione, affaticamento, nausea, rash cutanei, broncospasmo, cefalea, depressione, vertigini, ipoglicemia, disfunzioni sessuali

- **Controindicazioni e cautela d'uso:** ipersensibilità, shock cardiogeno, grave bradicardia, blocco atrioventricolare di II e III grado, scompenso cardiaco non controllato, gravi disturbi circolazione arteriosa periferica, diabete mellito, asma bronchiale, malattia polmonare cronica ostruttiva

BETA-BLOCCANTI

- se assunti poco prima del parto, i beta-bloccanti possono causare bradicardia e ipoglicemia nel neonato. In uno studio randomizzato controllato con placebo sull'atenololo in 68 donne con ipertensione gestazionale, il peso medio alla nascita era 440 g inferiore nel gruppo trattato con atenololo rispetto al placebo. L'atenololo deve quindi essere evitato durante la gravidanza. Un confronto indiretto suggerisce che il labetalolo è meno tossico sul feto. Il propranololo è un altro beta-bloccante ampiamente utilizzato durante la gravidanza. I suoi effetti avversi noti sono simili a quelli di tutti i beta-bloccanti.

Alcuni effetti delle catecolamine

- **Recettori β -adrenergici**

- **Cuore (β_1 e β_2)**

Aumento frequenza, contrattilità e velocità di conduzione

- **Rene ap. jux.-glom. (β_1)**

Aumento renina

- **Bronchi (β_2)**

Broncodilatazione

- **Muscolatura liscia vasale (β_2)**

Rilasciamento m. scheletrici, renali, coronarie,

- **Pancreas (β_2)**

Aumento insulina

- **Fegato (β_2)**

Glicogenolisi, gluconeogenesi

- **T.adiposo (β_3)**

Catabolismo trigliceridi

- **Recettori α -adrenergici**

- **Muscolatura liscia vasale**

Vasocostrazione arteriole, vene α_1

- **Piastrine α_2**

Aggregazione

- **Recettore presinaptico α_2**

Farmaci attivi sui recettori α -adrenergici: α 1-antagonisti e α 2-agonisti

- **α 1-antagonisti : prazosina, terazosina**

Indicazione: ipertensione con ipertrofia prostatica

Effetti collaterali: ipotensione ortostatica

- **α 2-agonisti : clonidina**

Indicazione: ipertensione, ma anche nel trattamento delle crisi di astinenza

SIMPATICOLITICI

- Sono farmaci che inibiscono la funzionalità del sistema nervoso simpatico --> vasodilatazione --> abbassamento della pressione
- Si distinguono in base al sito dove agiscono:
 - Simpaticolitici ad azione centrale
 - Simpaticolitici ad azione periferica

SIMPATICOLITICI ad azione centrale

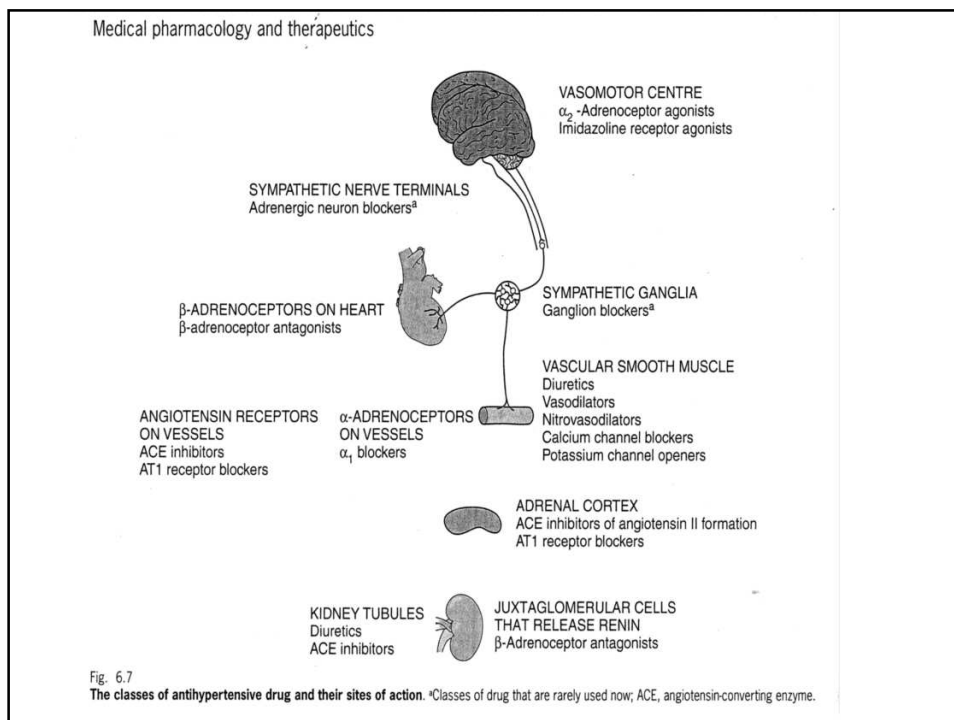
- Agiscono a livello del SNC riducendo gli impulsi simpatici efferenti dai centri vasopressori del tronco cerebrale. La stimolazione degli alfa recettori a livello del bulbo encefalico causa una riduzione del flusso simpatico periferico □ riduzione del tono vasocostrittore, della gettata cardiaca (effetto minimo) e della secrezione reninica.
- Sono utili nel trattamento dell'ipertensione sia lieve che moderatamente grave.
- clonidina (Catapresan®, Adesipress®)
metildopa (Aldomet®, Medopren®)

SIMPATICOLITICI ad azione centrale

- **Principali reazioni avverse:** dal momento che agiscono a livello centrale sono poco "selettivi" in quanto inibiscono anche altre azioni del simpatico. La reazione più frequente, soprattutto all'inizio del trattamento è la sedazione. Secchezza delle fauci, congestione nasale, ipotensione, ipertensione rebound, blocco A-V, bradicardia, disturbi gastrointestinali, cefalea, vertigini, sonnolenza, depressione, incubi, reazioni psicotiche, irritabilità, disfunzione sessuale, reazioni cutanee. Con la metildopa si possono avere gravi reazioni immuno-mediate quali anemia emolitica, epatiti, miocarditi

SIMPATICOLITICI ad azione periferica

- In questa categoria vanno inclusi i farmaci che agiscono a livello dei gangli simpatici, delle terminazioni simpatiche o dei recettori simpatici.
- I farmaci che bloccano i gangli simpatici o le terminazioni nervose simpatiche bloccano anche le normali reazioni di adattamento ad esempio alla posizione eretta → ipotensione ortostatica
- doxazosin (Cardura®)
- Principali reazioni avverse: Ipotensione ortostatica, vertigini, cefalea



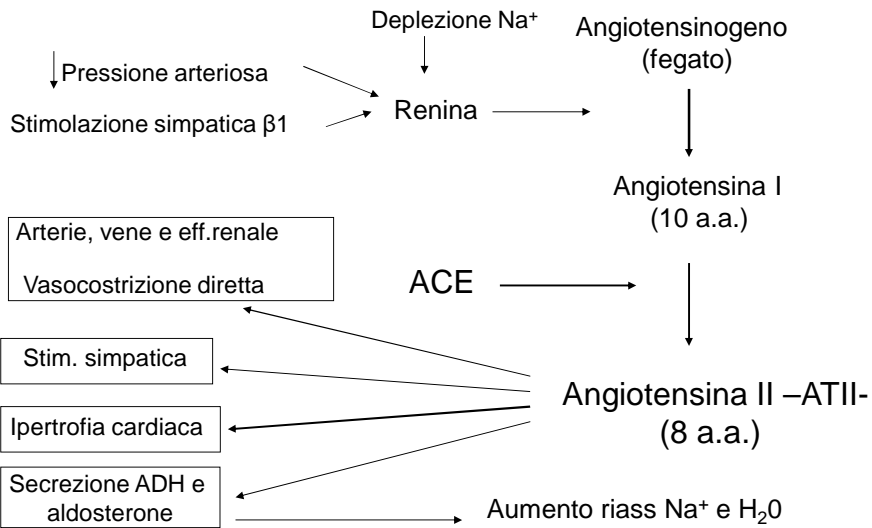
INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (ACE inibitori)

- Il sistema è mediato dal rilascio di renina, stimolato dalla riduzione della pressione arteriosa renale, dalla stimolazione nervosa simpatica e da una ridotta concentrazione ematica di sodio.
- Il sistema renina-angiotensina può essere inibito a diversi livelli:
 - A livello della produzione di renina (beta-bloccanti)
 - A livello della conversione angiotensina I □ angiotensina II (ACE-inibitori)
 - A livello di blocco dei recettori dell'angiotensina (sartani)

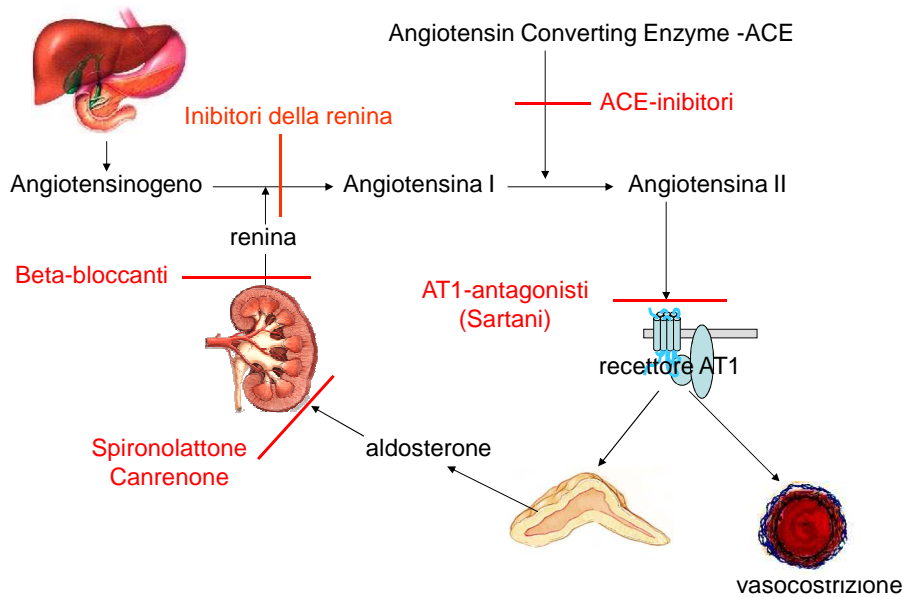
INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (ACE inibitori)

- Inibitori dell'enzima di conversione (ACE-inibitori ACE = angiotensin converting enzyme)
- Agiscono bloccando l'enzima che trasforma l'angiotensina II in angiotensina I e contemporaneamente inibiscono la degradazione della bradichinina e di altri peptidi vasodilatatori. Come conseguenza vasodilatazione → diminuzione delle resistenze vascolari periferiche → abbassamento della pressione arteriosa.
- A differenza dei vasodilatatori diretti non provocano attività riflessa simpatica.
- Utilizzati per: ipertensione; disfunzione sistolica ventricolo sinistro; infarto del miocardio.

Angiotensina e farmaci attivi sul sistema angiotensina



FARMACI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE



INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (ACE inibitori)

- L'enalapril e tutti i più recenti ACE-inibitori appartengono alla stessa classe. Sono tutti profarmaci, sono trasformati in farmaci attivi per idrolisi, soprattutto a livello epatico.
 - captopril (Acepress®, Capoten®)
 - enalapril (Converten®, Enapren®, Naprilene®)
 - ramipril (Quark®, Triatec®, Unipril®)
 - lisinopril (Alapril®, Zestril®)
 - fosinopril (Fosipres®, Tensogard®)
 - perindopril (Coversyl®, Procaptan®)
 - benazepril; cilazapril; delapril; imidapril; moexipril; quinapril; spirapril; trandolapril;

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011	Rango 2010
B	Acido folico	61,1	5,8	1	3	3	-	-
C	Ramipril	59,8	5,8	2	1	1	1	2
B	Acido acetilsalicilico	52,0	5	3	2	2	2	1
C	Atorvastatina	31,4	3	4	4	5	6	7
C	Amlodipina	27,2	2,6	5	5	4	3	3
C	Furosemide	24,0	2,4	6	6	6	4	4
A	Lansoprazolo	20,3	2	7	7	7	5	5
A	Pantoprazolo	20,2	2	8	11	11	13	19
A	Metformina	19,9	2	9	10	10	9	8
A	Omeprazolo	19,7	1,8	10	9	9	8	9
H	Levotiroxina	19,1	1,8	11	8	8	7	6
C	Simvastatina	15,4	1,4	12	12	13	11	13
C	Valsartan	14,5	1,4	13	14	14	15	14
C	Rosuvastatina	13,9	1,4	14	13	12	10	12
C	Nebivololo	13,4	1,2	15	15	16	16	17
A	Esomeprazolo	13,2	1,2	16	17	19	25	33
C	Enalapril	11,9	1,2	17	16	15	12	10
C	Valsartan e diuretici	11,2	1	18	18	18	17	16
C	Nitroglicerina	10,2	1	19	19	17	14	11
C	Atenololo	10,0	1	20	20	20	19	18
C	Lercanidipina	9,3	0,8	21	21	21	20	21
G	Tamsulosina	9,2	0,8	22	24	24	22	23
C	Telmisartan	9,1	0,8	23	22	23	23	24
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	9,0	0,8	24	25	25	24	27
C	Irbesartan	8,9	0,8	25	23	22	21	20
C	Bisoprololo	8,0	0,8	26	32	-	-	-
C	Ramipril e diuretici	7,9	0,8	27	26	27	27	29
C	Candesartan	7,8	0,8	28	27	26	26	25
N	Paroxetina	7,8	0,8	29	28	29	31	32
C	Losartan	7,7	0,8	30	29	28	34	40
Totale		553,0	53,2					
Totale DDD Italia classe A-SSN		1.039,4						

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2014

INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (ACE inibitori)

- ACE-inibitori in associazione con diuretici
 - enalapril + idroclorotiazide (Acesistem®, Neoprex®, Vasoretic®)
 - captopril + idroclorotiazide (Acediur®, Aceplus®)
 - fosinopril + idroclorotiazide (Fosicombi®)
 - lisinopril + idroclorotiazide (Nalapres®, Zestoretic®)
- Quasi tutti gli ACE-inibitori sono presenti in commercio in associazione con l'idroclorotiazide

INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (ACE inibitori)

- **Reazioni avverse:**
Ipotensione; tosse stizzosa; iperkaliemia; insufficienza renale; eruzioni cutanee, cefalea, vertigini, insonnia, diarrea
- **Controindicazioni e Cautela d'uso:**
Ipersensibilità, **gravidanza** (in particolare II e III trimestre), angioedema, stenosi aortica, disfunzioni epatiche, iperkaliemia, neutropenia, insufficienza renale

INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (ACE inibitori)

- Devono essere evitati durante tutta la gravidanza, in quanto, quando utilizzati durante il primo trimestre, aumentano il rischio di malformazioni cardiovascolari e neurologici, mentre, se somministrati durante il secondo e terzo trimestre, possono provocare insufficienza renale, oligoidramnios, difetti degli arti, alterazione dell'ossificazione della volta cranica, anomalie cranio-facciali e ipoplasia polmonare.
- Le donne in età fertile devono essere avvertite del rischio di malformazioni quando viene prescritto un ACE-inibitore. Dovrebbe esser raccomandato un efficace mezzo di contraccezione o scegliere un altro antipertensivo.

Antagonisti recettori dell'angiotensina (SARTANI o ARB[^])

- Bloccano selettivamente i recettori AT1 della angiotensina II con conseguente vasodilatazione e blocco produzione aldosterone. Non hanno effetto sul metabolismo della bradichinina (così con minori effetti collaterali rispetto agli ACE-inibitori).
- Hanno le stesse indicazioni degli ACE-inibitori, anche se l'effetto ipotensivo è lievemente inferiore e meno rapido, e sono una valida alternativa al loro uso.
- I diversi principi attivi differiscono tra loro per le caratteristiche farmacocinetiche. Il losartan è un pro-farmaco. Hanno tutti una elevata percentuale di legame proteico (>90%) e un ampio Vd (eccezione: candesartan). L'eliminazione avviene per via renale o biliare.

[^]ARB= Angiotensin II receptor blockers

Sartani

- ✓ Valsartan (generici, Tareg[®], etc.)
 - ✓ Ibersartan (generici, Aprovel[®], etc.)
 - ✓ Telmisartan (Micardis[®], Pritor[®])
 - ✓ Candesartan (generici, Biopress[®], etc.)
 - ✓ Olmesartan (Olmetec[®], etc.)
- ✓ Associazioni con idroclorotiazide:
- Losartan (generici, Losazid[®], etc.); Eprosartan (Tiartan[®]); Candesartan (generici, Blopresid[®], etc.); Telmisartan (Micardis Plus[®], etc.); Valsartan (generici, Combisartan[®], etc.); Ibersartan (Coaprovel[®], etc.); Olmesartan (Plaunazide[®], etc.)

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011	Rango 2010
B	Acido folico	61,1	5,8	1	3	3	-	-
C	Ramipril	59,8	5,8	2	1	1	1	2
B	Acido acetilsalicilico	52,0	5	3	2	2	2	1
C	Atorvastatina	31,4	3	4	4	5	6	7
C	Amlodipina	27,2	2,6	5	5	4	3	3
C	Furosemide	24,0	2,4	6	6	6	4	4
A	Lansoprazolo	20,3	2	7	7	7	5	5
A	Pantoprazolo	20,2	2	8	11	11	13	19
A	Metformina	19,9	2	9	10	10	9	8
A	Omeprazolo	19,7	1,8	10	9	9	8	9
H	Levotiroxina	19,1	1,8	11	8	8	7	6
C	Simvastatina	15,4	1,4	12	12	13	11	13
C	Valsartan	14,5	1,4	13	14	14	15	14
C	Rosuvastatina	13,9	1,4	14	13	12	10	12
C	Nebivololo	13,4	1,2	15	15	16	16	17
A	Esomeprazolo	13,2	1,2	16	17	19	25	33
C	Enalapril	11,9	1,2	17	16	15	12	10
C	Valsartan e diuretici	11,2	1	18	18	18	17	16
C	Nitroglicerina	10,2	1	19	19	17	14	11
C	Atenololo	10,0	1	20	20	20	19	18
C	Lercanidipina	9,3	0,8	21	21	21	20	21
G	Tamsulosina	9,2	0,8	22	24	24	22	23
C	Telmisartan	9,1	0,8	23	22	23	23	24
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	9,0	0,8	24	25	25	24	27
C	Irbesartan	8,9	0,8	25	23	22	21	20
C	Bisoprololo	8,0	0,8	26	32	-	-	-
C	Ramipril e diuretici	7,9	0,8	27	26	27	27	29
C	Candesartan	7,8	0,8	28	27	26	26	25
N	Paroxetina	7,8	0,8	29	28	29	31	32
C	Losartan	7,7	0,8	30	29	28	34	40
Totale		553,0	53,2					
Totale DDD Italia classe A-SSN		1.039,4						

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2014

Effetti collaterali dei farmaci attivi sul sistema angiotensina

- **ACE-I** : tosse stizzosa (5-15% dei pazienti), rash cutanei, angioedema, disgeusia
- **AT1 antagonisti** : affaticamento, angioedema
- **Controindicazioni**: gravidanza (malformazioni fetali) Angiotensina II è fondamentale nella morfogenesi

SARTANI

- Devono essere evitati durante la gravidanza in quanto sono associati a difetti congeniti simili a quelli osservati con gli ACE-inibitori. La tossicità è stata attribuita all'inibizione dell'asse renina-angiotensina.
- Come con gli ACE-inibitori, le donne in età fertile devono essere avvertite del rischio di malformazioni quando viene prescritto un sartano. Dovrebbe essere raccomandato un efficace mezzo di contraccezione o scegliere un altro antipertensivo.

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'AHRQ 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 SOLVD⁵⁴ 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.

Documento
regionale di
indirizzo per
l'uso di Ace
inibitori e
sartani
Regione
Emilia
Romagna,
2011

Una revisione sistematica che ha 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, ha concluso che solo gli ACE inibitori dimostrano inequivocabilmente di ridurre la mortalità, mentre le associazioni hanno un profilo di rischio-beneficio ancora incerto^{26,27}.

Una 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 riducono sì la frequenza di ictus, scompenso cardiaco e diabete di nuova insorgenza, ma non modificano né il rischio di infarto, né la mortalità cardiovascolare o totale nei confronti del placebo²⁸.

Rapporto Osmed 2011, pp 45-46

Le associazioni dei farmaci antipertensivi

ACE-inibitori e Ca-antagonisti

- ✓ Enalapril/lercanidipina (Atover[®], etc.)
- ✓ Ramipril/felodipina (Triapin[®])
- ✓ Delapril/manidipina (Fragor[®], etc.)
- ✓ Perindopril/amlodipina (Coverlan[®], etc.)

L'efficacia e il costo delle associazioni ACE-I/calcio-antagonisti e ARB/calcio-antagonista non sono gli stessi

Nessun studio clinico basato su eventi (tipo ASCOT o ACCOMPLISH) ha valutato l'efficacia di un'associazione sartano/calcio-antagonista

L'unica associazione sartano/calcio-antagonista al momento attuale disponibile ha un costo DUE/TRE volte superiore rispetto a tutte le associazioni ACE-inibitore/calcio antagonista!!!!!!

Sartani e Ca-antagonisti

✓ Olmesartan/amlodipina (Bivis®, Giant®)

Entrato in commercio anche in Italia
specialità medicinale contenenti 3
principi attivi:

**olmesartan, amlodipina e
idrocloreotide (Sevitrex)**