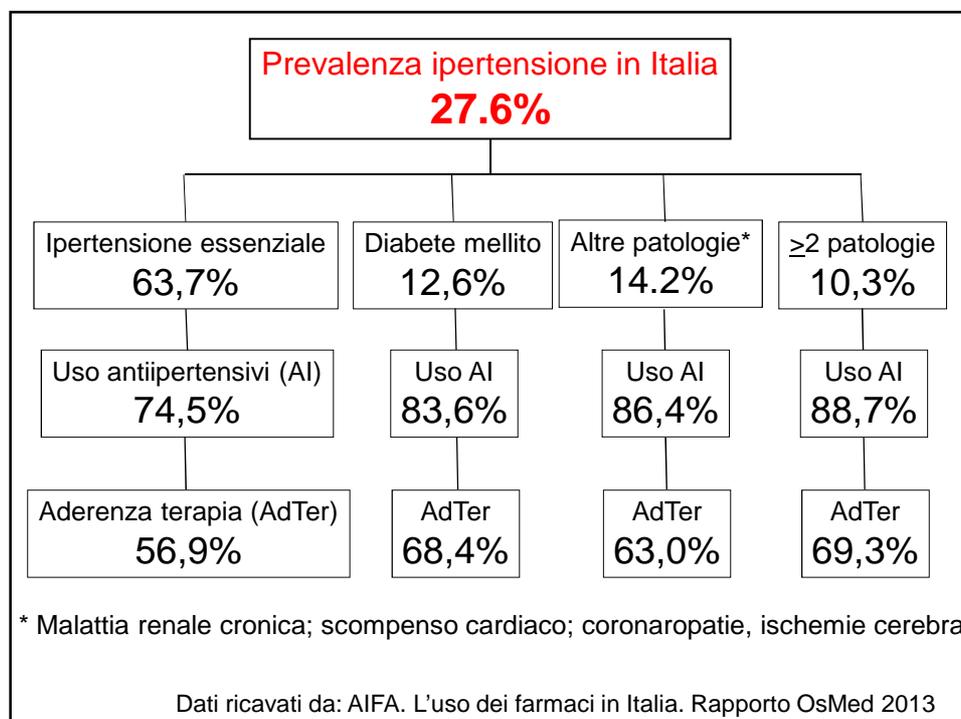


## IPERTENSIONE ARTERIOSA

- 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)<sup>a</sup>

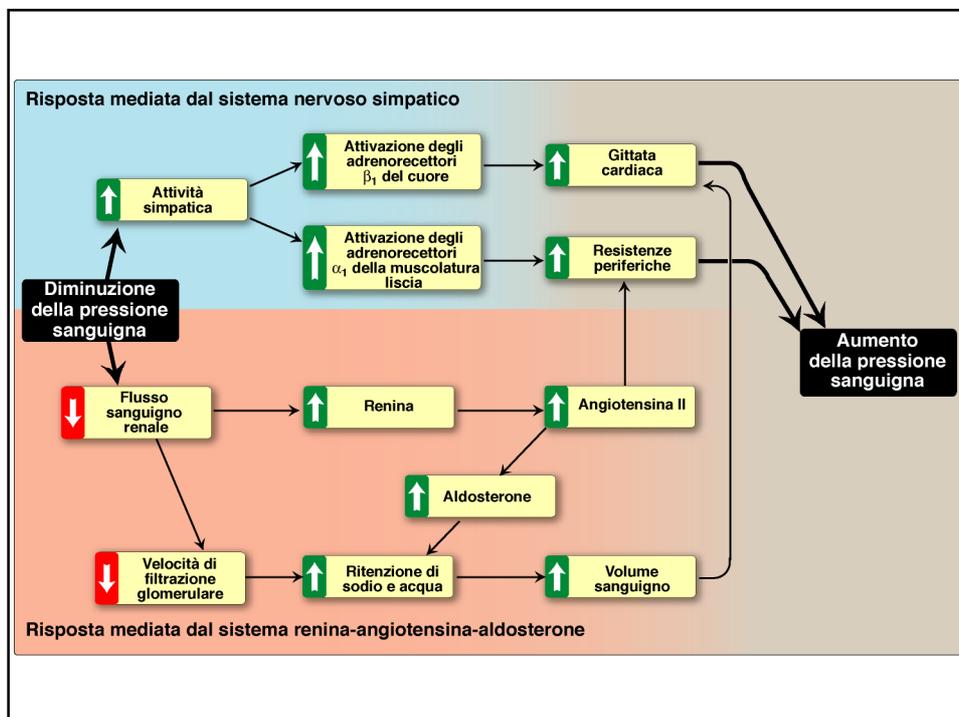
Categoria	Sistolica		Diastolica
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Ipertensione di grado 1	140-159	e/o	90-99
Ipertensione di grado 2	160-179	e/o	100-109
Ipertensione di grado 3	≥180	e/o	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	e	<90

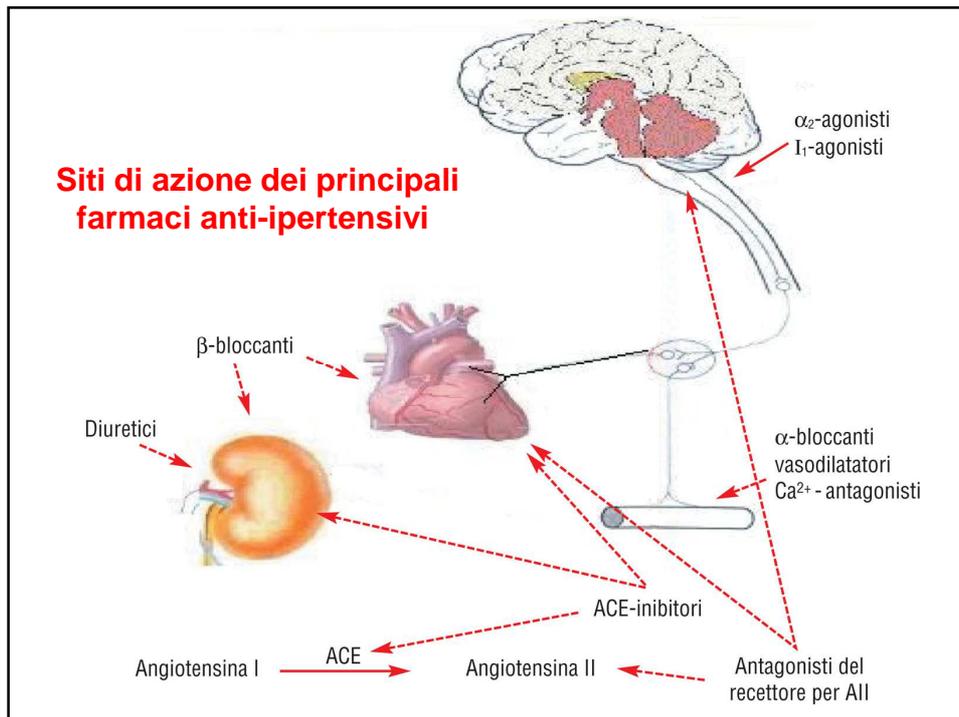
## Eziologia e patogenesi dell'ipertensione essenziale

- 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





## Meccanismi di regolazione dello ione calcio [ $Ca^{2+}$ ]

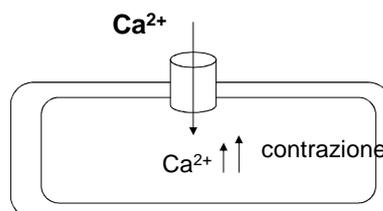
- membrana plasmatica:  
canali, pompe, trasportatori/scambiatori
- organuli intracellulari (pools del calcio):  
zone del reticolo endoplasmatico, mitocondrio e altri organuli
- citosol  
il citoplasma contiene diverse proteine (es calmodulina) in grado di legare reversibilmente lo ione calcio.

## 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.

## Ca<sup>2+</sup>-antagonisti

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



## 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 6° posto tra i primi 30 farmaci, classe A, più usati in Italia

**Tabella 7.2.21.** Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2011-2015

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011
A	Colecalciferolo	82,9	7,4	1	1	-	-	-
B	Acido folico	62,6	5,6	2	3	3	3	-
C	Ramipril	60,3	5,4	3	2	1	1	1
B	Acido acetilsalicilico	52,5	4,8	4	4	2	2	2
C	Atorvastatina	34,5	3,0	5	5	4	5	6
C	Amlodipina	26,7	2,4	6	6	5	4	3
C	Furosemide	24,4	2,2	7	7	6	6	4
A	Pantoprazolo	20,6	1,8	8	9	11	11	13
A	Metformina	20,2	1,8	9	10	10	10	9
H	Levotiroxina	19,4	1,8	10	12	8	8	7
A	Omeprazolo	18,8	1,6	11	11	9	9	8
A	Lansoprazolo	18,6	1,6	12	8	7	7	5
C	Simvastatina	15,0	1,4	13	13	12	13	11
C	Valsartan	14,5	1,2	14	14	14	14	15
C	Nebivololo	13,8	1,2	15	16	15	16	16
A	Esomeprazolo	13,1	1,2	16	17	17	19	25
C	Rosuvastatina	13,0	1,2	17	15	13	12	10
C	Enalapril	11,1	1,0	18	18	16	15	12
C	Valsartan e diuretici	10,8	1,0	19	19	18	18	17
C	Atenolo	9,5	0,8	20	21	20	20	19
G	Tamsulosina	9,2	0,8	21	23	24	24	22
C	Lercanidipina	9,2	0,8	22	22	21	21	20
C	Nitroglicerina	9,1	0,8	23	20	19	17	14
C	Telmisartan	9,0	0,8	24	24	22	23	23
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	8,8	0,8	25	25	25	25	24
C	Irbesartan	8,7	0,8	26	26	23	22	21
C	Bisoprololo	8,6	0,8	27	27	32	-	-
C	Candesartan	7,8	0,8	28	29	27	26	26
N	Paroxetina	7,8	0,6	29	30	28	29	31
C	Ramipril e diuretici	7,7	0,6	30	28	26	27	27
<b>Totale</b>		<b>628,2</b>	<b>56,4</b>					
<b>Totale DDD classe A-SSN</b>		<b>1.114,9</b>						

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2015

## **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

### ➤ **Uso in gravidanza:**

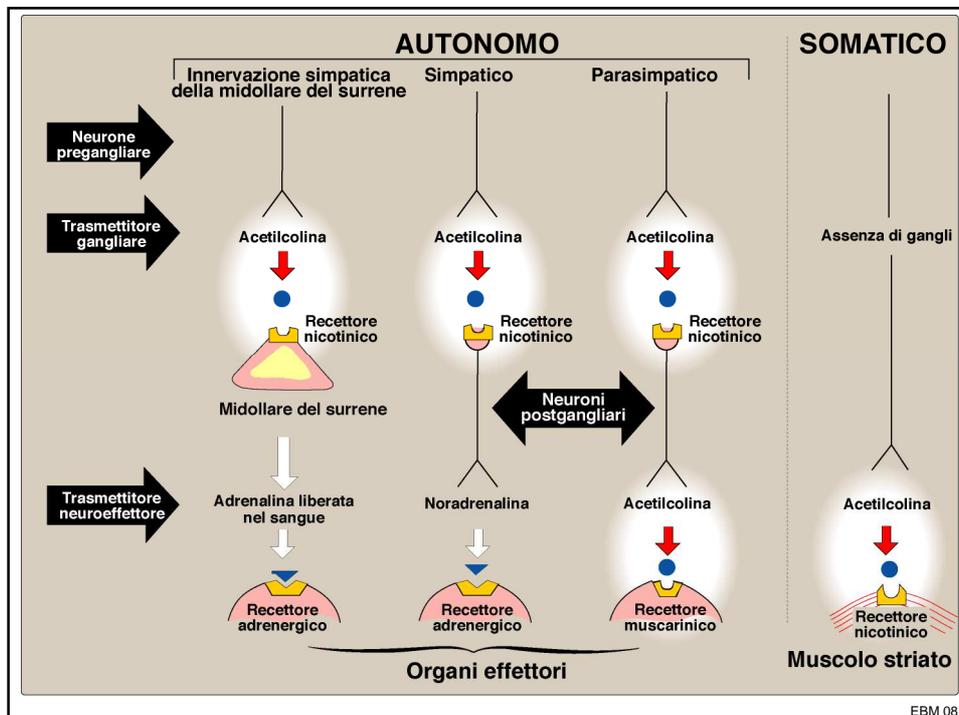
La nifedipina è teratogena in alcune specie animali, ma non sono stati segnalati difetti congeniti negli esseri umani. Tuttavia, sembra sia meglio evitare l'uso di nifedipina durante il primo trimestre. L'uso di amlodipina, diltiazem, nicardipina e verapamil durante la gravidanza non è stato ampiamente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

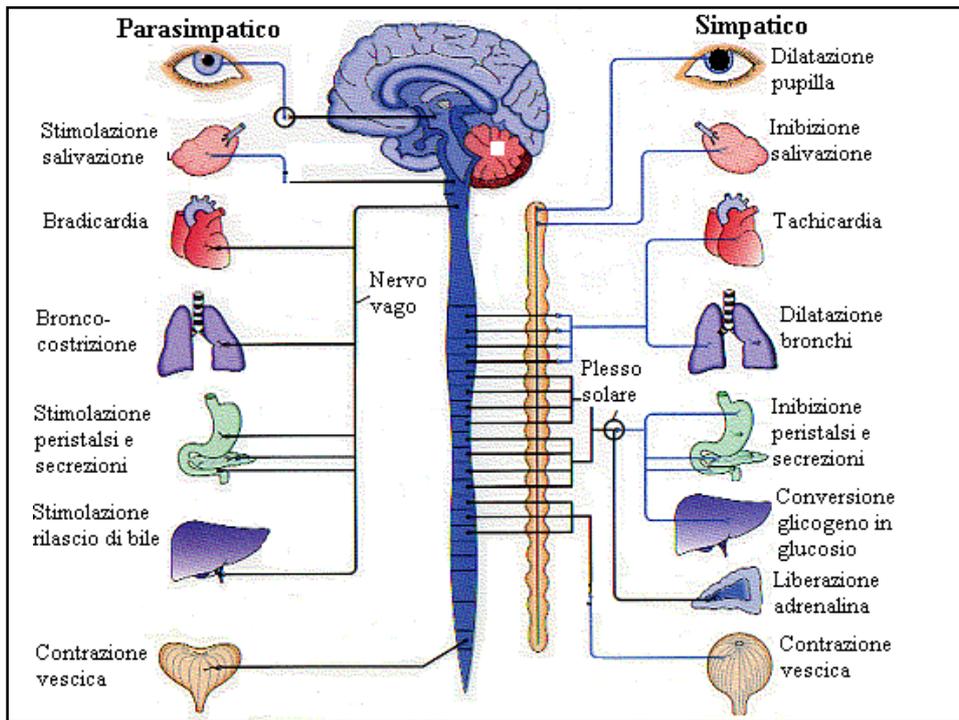
## CALCIO ANTAGONISTI

### ➤ **Raccomandazioni d'uso:**

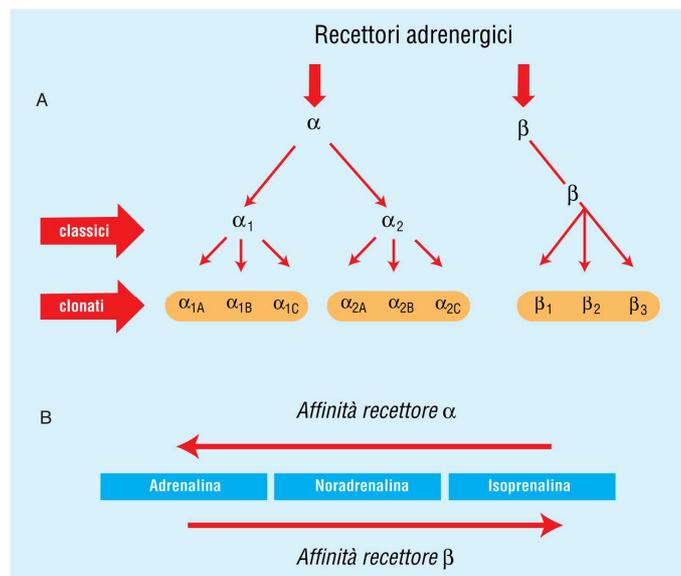
- Non raddoppiare il dosaggio nel caso si ometta una dose; eseguire una corretta igiene orale
- La bradicardia è un problema frequente: rilevare il polso più volte nei primi giorni di terapia
- Anche la stipsi è un problema frequente (legato al meccanismo d'azione)
- La somministrazione endovenosa di 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

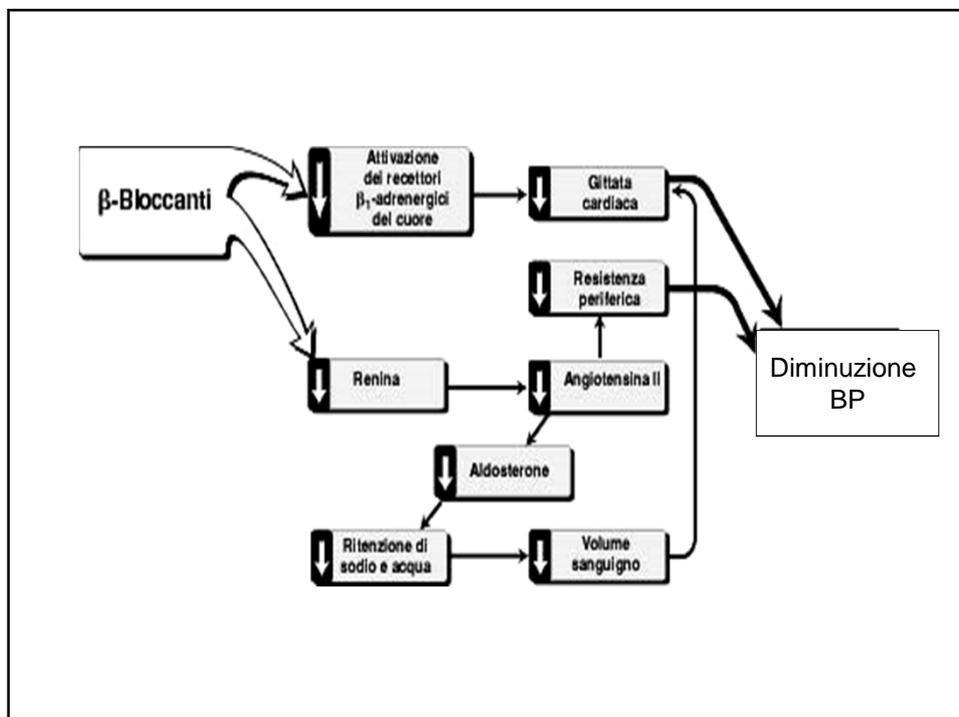
$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$
vasocostrizione	Inibizione rilascio NOR	↑ contrattilità miocardio	vasodilatazione
contrazione tratto G.I.	↓ motilità intestinale	↑ frequenza cardiaca	broncodilatazione
contrazione vescica	↓ secrezione insulina	↑ velocità di conduzione	↓ motilità intestinale
midriasi		↑ 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  $\beta$ -1 che  $\beta$ -2)  
propranololo (Inderal<sup>®</sup>), sotalolo (generici, Rytmobeta<sup>®</sup>), timololo (Blocadren<sup>®</sup>), pindololo (agonista parziale, Visken<sup>®</sup>)
- **SELETTIVI** (bloccano  $\beta$ -1 >  $\beta$ -2)  
atenololo (generici, Tenormin<sup>®</sup>) metoprololo (generici, Lopresor<sup>®</sup>), nebivololo (generici, Lobivon<sup>®</sup>), acebutolo, betaxololo, bisoprololo, celiprololo, esmololo
- **BLOCCANTI anche i recettori  $\alpha$ -adrenergici ( $\beta > \alpha$ )**  
labetalolo (Ipolab<sup>®</sup>, Trandate<sup>®</sup>), carvedilolo (generici, Dilatrend<sup>®</sup>, etc.)

**Tabella 7.2.21.** Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2011-2015

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011
A	Colecalciferolo	82,9	7,4	1	1	-	-	-
B	Acido folico	62,6	5,6	2	3	3	3	-
C	Ramipril	60,3	5,4	3	2	1	1	1
B	Acido acetilsalicilico	52,5	4,8	4	4	2	2	2
C	Atorvastatina	34,5	3,0	5	5	4	5	6
C	Amlodipina	26,7	2,4	6	6	5	4	3
C	Furosemide	24,4	2,2	7	7	6	6	4
A	Pantoprazolo	20,6	1,8	8	9	11	11	13
A	Metformina	20,2	1,8	9	10	10	10	9
H	Levotiroxina	19,4	1,8	10	12	8	8	7
A	Omeprazolo	18,8	1,6	11	11	9	9	8
A	Lansoprazolo	18,6	1,6	12	8	7	7	5
C	Simvastatina	15,0	1,4	13	13	12	13	11
C	Valsartan	14,5	1,2	14	14	14	14	15
C	Nebivololo	13,8	1,2	15	16	15	16	16
A	Esomeprazolo	13,1	1,2	16	17	17	19	25
C	Rosuvastatina	13,0	1,2	17	15	13	12	10
C	Enalapril	11,1	1,0	18	18	16	15	12
C	Valsartan e diuretici	10,8	1,0	19	19	18	18	17
C	Atenololo	9,5	0,8	20	21	20	20	19
G	Tamsulosina	9,2	0,8	21	23	24	24	22
C	Lercanidipina	9,2	0,8	22	22	21	21	20
C	Nitroglicerina	9,1	0,8	23	20	19	17	14
C	Telmisartan	9,0	0,8	24	24	22	23	23
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	8,8	0,8	25	25	25	25	24
C	Irbesartan	8,7	0,8	26	26	23	22	21
C	Bisoprololo	8,6	0,8	27	27	32	-	-
C	Candesartan	7,8	0,8	28	29	27	26	26
N	Paroxetina	7,8	0,6	29	30	28	29	31
C	Ramipril e diuretici	7,7	0,6	30	28	26	27	27
<b>Totale</b>		<b>628,2</b>	<b>56,4</b>					
<b>Totale DDD classe A-SSN</b>		<b>1.114,9</b>						

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2015

## **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. L'atenololo deve quindi essere evitato durante la gravidanza.

## Alcuni effetti delle catecolamine

- **Recettori  $\beta$ -adrenergici**

- **Cuore ( $\beta_1$  e  $\beta_2$ )**

- Aumento frequenza, contrattilità e velocità di conduzione

- **Rene ap. jux.-glom. ( $\beta_1$ )**

- Aumento renina

- **Bronchi ( $\beta_2$ )**

- Broncodilatazione

- **Muscolatura liscia vasale ( $\beta_2$ )**

- Rilasciamento m. scheletrici, renali, coronarie,

- **Pancreas ( $\beta_2$ )**

- Aumento insulina

- **Fegato ( $\beta_2$ )**

- Glicogenolisi, gluconeogenesi

- **T.adiposo ( $\beta_3$ )**

- Catabolismo trigliceridi

- **Recettori  $\alpha$ -adrenergici**

- **Muscolatura liscia vasale**

- Vasocostrazione arteriole, vene  $\alpha_1$

- **Piastrine  $\alpha_2$**

- Aggregazione

- **Recettore presinaptico  $\alpha_2$**

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

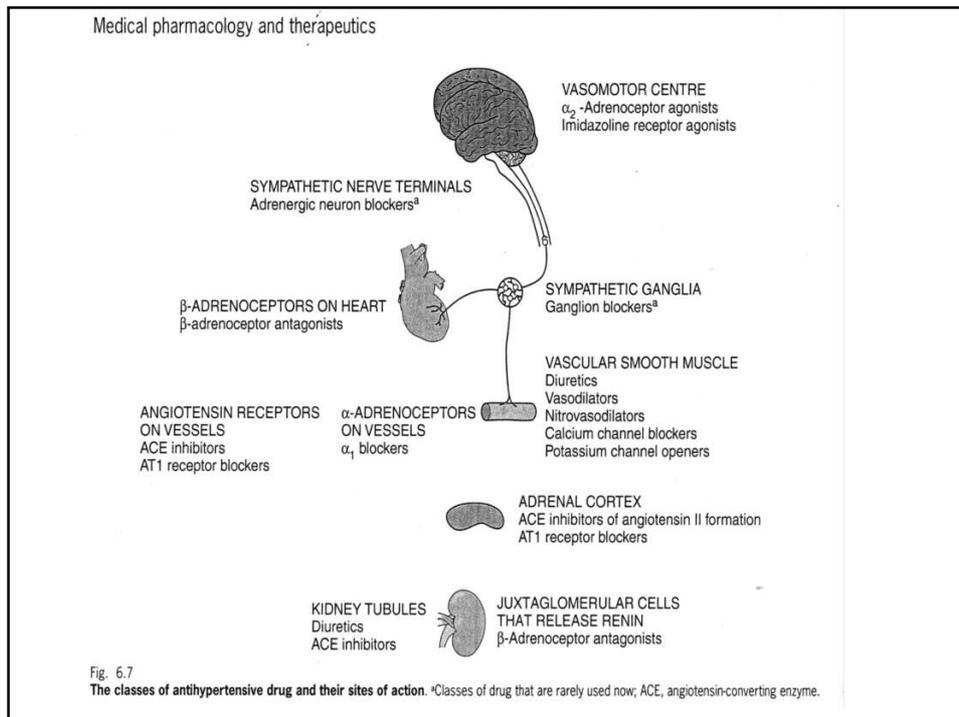
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	$\Delta$ % 14-13	DDD/1000 ab die	$\Delta$ % 14-13	% spesa privata
Angiotensina II antagonisti e diuretici	6,56	-22,3	39,5	-1,7	5,2
Angiotensina II antagonisti	6,00	-17,5	56,3	0,0	5,3
Calcio antagonisti (dihidropiridinici)	4,71	-2,5	54,0	-1,9	10,1
Beta bloccanti	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 (includere 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

## **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**

### **Farmaci attivi sui recettori $\alpha$ -adrenergici: $\alpha$ 1-antagonisti e $\alpha$ 2-agonisti**

- **$\alpha$ 1-antagonisti : doxazosina, prazosina,  
Indicazione: ipertensione con ipertrofia prostatica  
Effetti collaterali: ipotensione ortostatica**
- **$\alpha$ 2-agonisti : clonidina  
Indicazione: ipertensione, ma anche nel trattamento delle crisi di astinenza**



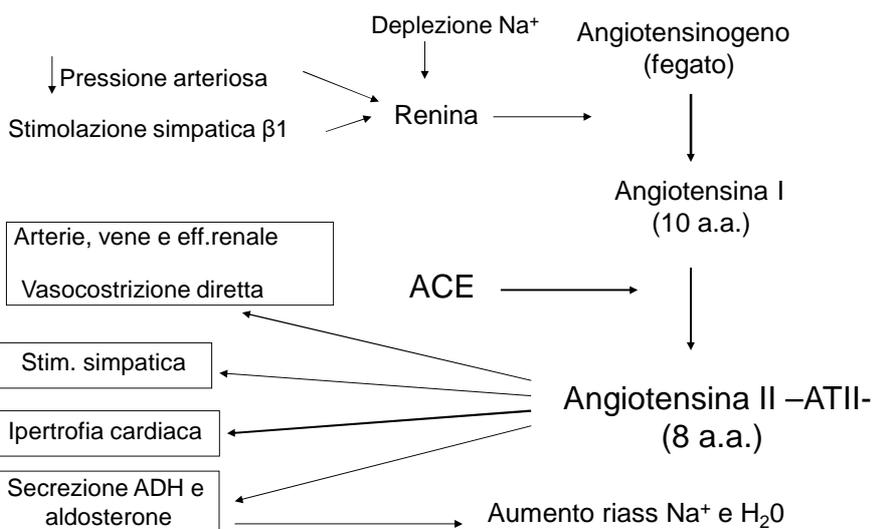
## INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (ACE inibitori)

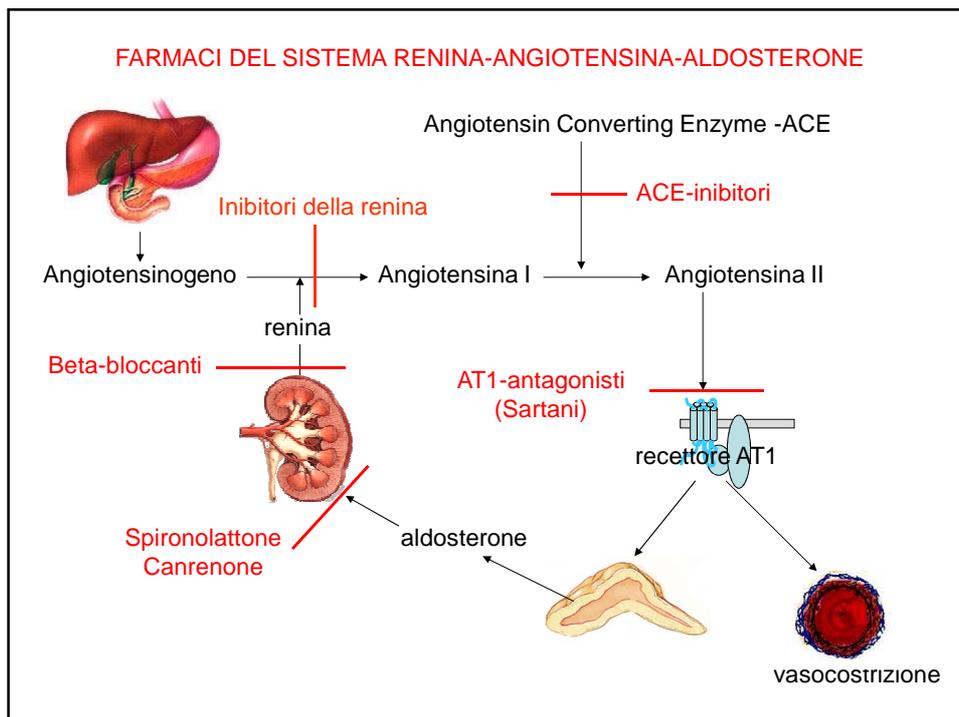
- Il sistema è mediato dal rilascio di renina, stimolato dalla riduzione della pressione arteriosa renale, dalla stimolazione nervosa simpatica e da una ridotta concentrazione ematica di sodio.
- Il sistema renina-angiotensina può essere inibito a diversi livelli:
  - A livello della produzione di renina (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





## 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;

**Tabella 7.2.21.** Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2011-2015

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011
A	Colecalciferolo	82,9	7,4	1	1	-	-	-
B	Acido folico	62,6	5,6	2	3	3	3	-
C	Ramipril	60,3	5,4	3	2	1	1	1
B	Acido acetilsalicilico	52,5	4,8	4	4	2	2	2
C	Atorvastatina	34,5	3,0	5	5	4	5	6
C	Amlodipina	26,7	2,4	6	6	5	4	3
C	Furosemide	24,4	2,2	7	7	6	6	4
A	Pantoprazolo	20,6	1,8	8	9	11	11	13
A	Metformina	20,2	1,8	9	10	10	10	9
H	Levodroxitina	19,4	1,8	10	12	8	8	7
A	Omeprazolo	18,8	1,6	11	11	9	9	8
A	Lansoprazolo	18,6	1,6	12	8	7	7	5
C	Simvastatina	15,0	1,4	13	13	12	13	11
C	Valsartan	14,5	1,2	14	14	14	14	15
C	Nebivololo	13,8	1,2	15	16	15	16	16
A	Esomeprazolo	13,1	1,2	16	17	17	19	25
C	Rosuvastatina	13,0	1,2	17	15	13	12	10
C	Enalapril	11,1	1,0	18	18	16	15	12
C	Valsartan e diuretici	10,8	1,0	19	19	18	18	17
C	Atenololo	9,5	0,8	20	21	20	20	19
G	Tamsulosina	9,2	0,8	21	23	24	24	22
C	Lercanidipina	9,2	0,8	22	22	21	21	20
C	Nitroglicerina	9,1	0,8	23	20	19	17	14
C	Telmisartan	9,0	0,8	24	24	22	23	23
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	8,8	0,8	25	25	25	25	24
C	Irbesartan	8,7	0,8	26	26	23	22	21
C	Bisoprololo	8,6	0,8	27	27	32	-	-
C	Candesartan	7,8	0,8	28	29	27	26	26
N	Paroxetina	7,8	0,6	29	30	28	29	31
C	Ramipril e diuretici	7,7	0,6	30	28	26	27	27
<b>Totale</b>		<b>628,2</b>	<b>56,4</b>					
<b>Totale DDD classe A-SSN</b>		<b>1.114,9</b>						

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2015

## INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (ACE inibitori)

- ACE-inibitori in associazione con diuretici
  - ramipril + idroclorotiazide
  - enalapril + idroclorotiazide
  - captopril + idroclorotiazide
  - fosinopril + idroclorotiazide
  - lisinopril + idroclorotiazide
  
- 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<sup>^</sup>)

- 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.

<sup>^</sup>ARB= Angiotensin II receptor blockers

## Sartani

- ✓ **Valsartan** (generici, Tareg<sup>®</sup>, etc.)
- ✓ **Ibersartan** (generici, Aprovel<sup>®</sup>, etc.)
- ✓ **Telmisartan** (Micardis<sup>®</sup>, Pritor<sup>®</sup>)
- ✓ **Candesartan** (generici, Biopress<sup>®</sup>, etc.)
- ✓ **Olmesartan** (Olmotec<sup>®</sup>, etc.)
  
- ✓ Associazioni con idroclorotiazide:
  - Losartan** (generici, Losazid<sup>®</sup>, etc.); **Eprosartan** (Tiartan<sup>®</sup>); **Candesartan** (generici, Blopresid<sup>®</sup>, etc.);
  - Telmisartan** (Micardis Plus<sup>®</sup>, etc.); **Valsartan** (generici, Combisartan<sup>®</sup>, etc.); **Ibersartan** (Coaprovel<sup>®</sup>, etc.);
  - Olmesartan** (Plaunazide<sup>®</sup>, etc.)

**Tabella 7.2.21.** Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2011-2015

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011
A	Colecalciferolo	82,9	7,4	1	1	-	-	-
B	Acido folico	62,6	5,6	2	3	3	3	-
C	Ramipril	60,3	5,4	3	2	1	1	1
B	Acido acetilsalicilico	52,5	4,8	4	4	2	2	2
C	Atorvastatina	34,5	3,0	5	5	4	5	6
C	Amlodipina	26,7	2,4	6	6	5	4	3
C	Furosemide	24,4	2,2	7	7	6	6	4
A	Pantoprazolo	20,6	1,8	8	9	11	11	13
A	Metformina	20,2	1,8	9	10	10	10	9
H	Levodroxitina	19,4	1,8	10	12	8	8	7
A	Omeprazolo	18,8	1,6	11	11	9	9	8
A	Lansoprazolo	18,6	1,6	12	8	7	7	5
C	Simvastatina	15,0	1,4	13	13	12	13	11
C	Valsartan	14,5	1,2	14	14	14	14	15
C	Nebivololo	13,8	1,2	15	16	15	16	16
A	Esomeprazolo	13,1	1,2	16	17	17	19	25
C	Rosuvastatina	13,0	1,2	17	15	13	12	10
C	Enalapril	11,1	1,0	18	18	16	15	12
C	Valsartan e diuretici	10,8	1,0	19	19	18	18	17
C	Atenololo	9,5	0,8	20	21	20	20	19
G	Tamsulosina	9,2	0,8	21	23	24	24	22
C	Lercanidipina	9,2	0,8	22	22	21	21	20
C	Nitroglicerina	9,1	0,8	23	20	19	17	14
C	Telmisartan	9,0	0,8	24	24	22	23	23
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	8,8	0,8	25	25	25	25	24
C	Irbesartan	8,7	0,8	26	26	23	22	21
C	Bisoprololo	8,6	0,8	27	27	32	-	-
C	Candesartan	7,8	0,8	28	29	27	26	26
N	Paroxetina	7,8	0,6	29	30	28	29	31
C	Ramipril e diuretici	7,7	0,6	30	28	26	27	27
<b>Totale</b>		<b>628,2</b>	<b>56,4</b>					
<b>Totale DDD classe A-SSN</b>		<b>1.114,9</b>						

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2015

## Effetti collaterali dei farmaci attivi sul sistema angiotensina

- **ACE-I** : tosse stizzosa (5-15% dei pazienti), rush 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.

**Le associazioni dei farmaci  
antipertensivi**

## **ACE-inibitori e Ca-antagonisti**

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

## **Sartani e Ca-antagonisti**

- ✓ Olmesartan/amlodipina (Bivis<sup>®</sup>, Giant<sup>®</sup>)

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

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