

# QUANTO CONTA VERAMENTE NELL'IPERTENSIONE SCEGLIERE UN FARMACO PIUTTOSTO CHE UN ALTRO?

*M. Volpe\*°, G. Tocci\*°, C. Santolamazza\**

**\*Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia,  
Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina,  
Università "La Sapienza" di Roma.  
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma.  
°IRCCS Neuromed di Pozzilli (Is).**

L'ipertensione arteriosa è una condizione clinica a larga diffusione nella popolazione generale e ad elevato impatto sui sistemi sanitari nazionali e locali, in considerazione della sua elevata prevalenza e delle previsioni di aumentata incidenza nei prossimi trent'anni a livello mondiale <sup>1</sup>. Essa riveste un ruolo centrale nel favorire lo sviluppo e la progressione delle malattie cardiovascolari e renali. Esiste, infatti, una relazione molto stretta tra aumento dei valori pressori, sia sistolici che diastolici, e lo sviluppo di infarto del miocardio, ictus cerebrale, scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale cronica, nonché con la mortalità per cause cardiovascolari e mortalità per tutte le cause <sup>2</sup>. Di contro, un trattamento efficace e tempestivo dell'ipertensione arteriosa, volto al raggiungimento ed al mantenimento degli obiettivi pressori raccomandati, si traduce nella riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla presenza di comorbidità <sup>3,4</sup>.

Gli elementi alla base di un trattamento antiipertensivo razionale e moderno dovrebbero avere i seguenti obiettivi <sup>5</sup>:

- 1) riduzione del rischio cardiovascolare associato agli elevati livelli pressori;
- 2) riduzione del rischio associato alla presenza di ulteriori fattori di rischio cardiovascolare;
- 3) miglioramento della qualità di vita;
- 4) scelta di farmaci adeguati al singolo paziente ed alle sue caratteristiche cliniche individuali;
- 5) riduzione del rischio di sviluppare effetti indesiderati o avversi dei farmaci prescritti.

Una strategia antiipertensiva basata su tali presupposti può consentire, infatti, non solo di ridurre efficacemente i valori pressori fino al raggiungimento degli obiettivi pressori raccomandati, ma anche di garantire un'elevata persistenza del paziente al trattamento farmacologico prescritto. Esistono, tuttavia, diversi fattori che possono condizionare sfavorevolmente il buon esito del trat-

tamento farmacologico antiipertensivo.

In considerazione del potenziale rischio di complicanze cardiovascolari e renali al quale è esposto un paziente che non sa di essere affetto da ipertensione arteriosa e maggiormente un paziente con storia di ipertensione che non assume la terapia farmacologica prescritta per comparsa di effetti indesiderati o reazioni avverse, appare facile comprendere come sia necessario scegliere fin dalla prima visita strategie terapeutiche razionali, efficaci e ben tollerate, affinché il paziente abbia la percezione immediata della riduzione progressiva dei valori pressori fino alla normalizzazione, in assenza di effetti collaterali o reazioni avverse.

Sebbene le attuali raccomandazioni delle linee guida europee <sup>6,7</sup> sostengano una sostanziale equivalenza tra le cinque classi di farmaci in termini di efficacia antiipertensiva, esistono sostanziali differenze nell'ambito delle diverse classi che possono aiutare il medico a scegliere la strategia migliore per il singolo paziente, sulla base del profilo di rischio cardiovascolare individuale.

### **Complessità fisiopatologica dell'ipertensione arteriosa**

Da un punto di vista fisiopatologico, l'ipertensione arteriosa è una patologia complessa e multifattoriale. Come tale, risulta spesso difficile raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati (pressione arteriosa [PA] pari a 140/90 mmHg nella popolazione generale e PA pari a 130/80 mmHg nei pazienti con diabete mellito, nefropatia o elevato rischio cardiovascolare), soprattutto con l'uso di un singolo agente <sup>6</sup>. Dal momento, infatti, che non è spesso possibile identificare una causa responsabile dell'aumento persistente dei valori pressori, non è ugualmente possibile identificare un'unica e preferenziale strategia terapeutica in grado di ottenere un controllo efficace e persistente dei valori pressori entro i limiti raccomandati e che sia applicabile a tutti i pazienti affetti da ipertensione arteriosa <sup>8</sup>.

Nell'ambito dei diversi fattori coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa, i principali meccanismi fisiopatologici, oltre ai fattori genetici ed ambientali, comprendono: l'escrezione renale di sodio, la regolazione della volemia, la performance cardiaca, la regolazione del tono vascolare e l'attività dei sistemi neuroormonali <sup>9,10</sup>. In particolare, il sistema nervoso ortosimpatico ed il sistema renina-angiotensina-aldosterone giocano un ruolo cruciale nella regolazione della pressione arteriosa. Un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico-adrenergico può condurre, infatti, ad un aumento dei valori pressori, sia attraverso un aumento della frequenza e della gittata cardiaca, sia attraverso la vasocostrizione sistemica e renale. L'elevata attività della noradrenalina aumenta le resistenze vascolari periferiche e l'attività centrale del sistema nervoso simpatico-adrenergico, e favorisce il riassorbimento tubulare di sodio ed acqua. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone è un'importante cascata enzimatico-proteica che origina dalla produzione renale di renina, responsabile della trasformazione dell'angiotensinogeno in angiotensina I, che viene successivamente idrolizzata dall'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e trasformata in angiotensina II. Quest'ultima possiede una serie di effetti biologici rilevanti per il controllo pressorio, espliciti soprattutto attraverso il legame con i diversi sottotipi recettoriali:

1) AT1: presente soprattutto sulle membrane cellulari, la sua attivazione indu-

ce produzione di aldosterone, ritenzione di sodio e riassorbimento d'acqua, aumento del rilascio di vasopressina, vasocostrizione, soppressione della secrezione di renina, aumento della contrattilità miocardica, ipertrofia dei miociti, stimolazione di fibrosi vascolare e cardiaca, stimolazione della formazione dell'anione superossido. Inoltre, può giocare un'azione diretta sulla patogenesi dell'aterosclerosi. Queste azioni AT1 mediate dall'angiotensina II tendono ovviamente ad associarsi al rialzo dei valori pressori.

- 2) AT2: presente soprattutto a livello renale, la sua attivazione induce vasodilatazione, escrezione di sodio, inibizione della crescita cellulare e formazione di matrice; migliora il rimodellamento vascolare. Al contrario, questo sottotipo recettoriale potrebbe giocare un ruolo di riduzione della pressione, sebbene l'affinità di legame dell'angiotensina con esso sia piuttosto debole.

In considerazione del ruolo centrale svolto dal sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema nervoso simpatico-adrenergico nella regolazione sistemica della pressione arteriosa, è facile comprendere come la ricerca scientifica si sia soprattutto indirizzata verso lo sviluppo di farmaci in grado di antagonizzare questi sistemi a diversi livelli, al fine di ridurre i valori pressori e raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati. Pertanto, sebbene da un punto di vista teorico la scelta di una classe di farmaci rispetto ad un'altra potrebbe essere dettata dal meccanismo fisiopatologico specifico che si vuole inibire, in quanto potenziale causa dell'ipertensione arteriosa nel determinato soggetto che si sta trattando, da un punto di vista clinico, tuttavia, è molto raro che si possa identificare, o persino sospettare, il meccanismo fisiopatologico prevalente coinvolto nello sviluppo e nel mantenimento dell'ipertensione arteriosa. Per tale motivo, diventano importanti altre considerazioni di tipo squisitamente clinico, che di fatto possono orientare la scelta della terapia iniziale.

### **Meccanismo d'azione dei farmaci antiipertensivi**

Sono cinque le principali classi di farmaci antiipertensivi attualmente raccomandati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Ciascuna di queste classi di farmaci possiede uno specifico meccanismo d'azione volto ad antagonizzare uno dei sistemi coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa sistemica. La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento degli elevati valori di pressione arteriosa, come pure dei meccanismi d'azione delle diverse classi di farmaci antiipertensivi rappresenta, dunque, un presupposto fondamentale per un trattamento farmacologico antiipertensivo efficace e razionale. I principali effetti indotti dalle cinque classi di farmaci antiipertensivi sono elencati in tabella I.

Dal momento che gli studi di meta-analisi e le linee guida europee<sup>6,7</sup> ribadiscono una sostanziale equivalenza in termini di efficacia antiipertensiva tra le cinque classi di farmaci attualmente raccomandate per l'inizio della terapia farmacologica antiipertensiva, tale parametro non sembrerebbe essere rilevante nella scelta iniziale della strategia farmacologica antiipertensiva. In altre parole, poiché gli studi disponibili dimostrano come i diversi farmaci antiipertensivi riducono la pressione arteriosa in modo pressoché comparabile, un medico potrebbe essere giustificato a scegliere una qualsiasi molecola nell'ambito di una qualunque classe per l'inizio ed il mantenimento della terapia farmacologica antiipertensiva, sulla base di un criterio riguardante strettamente la ridu-

*Tabella I* - Principali effetti indotti dalle cinque classi di farmaci antiipertensivi.

*Diuretici*

- Riducono il riassorbimento renale di sodio, inibendo il cotrasportatore Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>
- Riducono la volemia ed il precarico
- Riducono le resistenze periferiche

*Beta-bloccanti*

- Inibiscono l'attività adrenergica beta-mediata riducendo la frequenza cardiaca e la portata e riducono la secrezione di renina

*Calcio-antagonisti diidropiridinici*

- Si legano ai canali L per il calcio ed impediscono l'entrata di calcio nelle cellule della muscolatura liscia, inducendo inibizione dell'attività contrattile e quindi rilassamento della muscolatura liscia vascolare, vasodilatazione e riduzione delle resistenze periferiche

*ACE inibitori*

- Inibizione competitiva dell'enzima ACE e riduzione dei livelli di angiotensina II
- Inibizione della produzione di aldosterone
- Inibizione della degradazione di bradichinina
- Riduzione dell'attività del sistema ortosimpatico
- Prevenzione della ritenzione idrico-salina

*Antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II*

- Blocco dei recettori AT1
- Stimolazione dei recettori AT2
- Rilascio endoteliale di bradichinina

zione della pressione arteriosa.

Tale affermazione delle linee guida europee <sup>6,7</sup>, tuttavia, non considera alcuni aspetti fondamentali, che condizionano in modo importante la scelta di una molecola rispetto ad un'altra nell'ambito di una stessa classe, oltre che di una classe di farmaci rispetto ad un'altra. In primo luogo, esistono importanti differenze di farmacocinetica e farmacodinamica tra le diverse classi e le diverse molecole, che condizionano la rapidità e l'entità dell'effetto antiipertensivo. Alcune molecole, come ad esempio la nifedipina, la clonidina e la doxazosina, sono caratterizzate da un'emivita piuttosto breve, per cui si caratterizzano per un effetto antiipertensivo piuttosto rapido rispetto ad altre molecole a più lunga emivita, come l'amlodipina, il telmisartan e l'olmesartan. In secondo luogo, esistono importanti differenze in termini di evidenze scientifiche, che hanno dimostrato come solo alcune classi di farmaci (e solo alcune molecole nell'ambito di una classe) sono in grado di proteggere dal danno d'organo correlato all'ipertensione arteriosa, oltre l'effetto di riduzione dei valori pressori. In terzo luogo, sono disponibili in letteratura, e ben note nella pratica clinica, differenze importanti per quello che riguarda gli effetti collaterali, la tollerabilità e la sicurezza delle diverse classi di farmaci antiipertensivi.

### **Indicazioni per la scelta della terapia farmacologica antiipertensiva**

Le ultime linee guida europee <sup>6,7</sup> sostengono che le cinque principali classi di farmaci antiipertensivi sono tutte indicate come scelta possibile con cui iniziare e proseguire il trattamento farmacologico antiipertensivo, sia in monoterapia che in terapia di associazione. Sostengono altresì come possa apparire persino "futile" scegliere in prima battuta un farmaco piuttosto che un altro, in

quanto in oltre la metà dei casi è poi necessario ricorrere ad un'associazione <sup>6,7</sup>. Questa argomentazione appare, peraltro, non del tutto giustificata di fronte alla ovvia necessità di partire con i farmaci che a parità di efficacia assicurino, ad esempio, una migliore tollerabilità.

La monoterapia rappresenta una scelta terapeutica iniziale valida in presenza di valori pressori moderatamente aumentati, con un profilo di rischio cardiovascolare globale basso o moderato. Tale condizione non si verifica in una percentuale di pazienti pari a circa il 20-30% dei casi.

Studi osservazionali recenti <sup>11,12</sup> dimostrano come la grande maggioranza di pazienti con ipertensione arteriosa presenti valori pressori nell'ambito dell'ipertensione di grado moderato o severo con un profilo di rischio cardiovascolare globale elevato o molto elevato in circa la metà dei casi. In tali condizioni, una terapia di associazione tra due farmaci a basso dosaggio dovrebbe rappresentare la scelta terapeutica iniziale preferenziale, dal momento che è molto improbabile raggiungere i target raccomandati con la monoterapia <sup>6</sup>.

Nell'ambito poi della selezione del farmaco o della classe di farmaci con cui iniziare, un concetto importante da considerare è quello delle cosiddette "Compelling indications", ossia delle indicazioni specifiche in grado di guidare la scelta della terapia farmacologica antiipertensiva in presenza di fattori di rischio, segni di danno d'organo o condizioni cliniche associate.

Infatti, l'ipertensione arteriosa risulta associata, nella maggioranza dei casi, ad altre condizioni cliniche, che possono essere sequele dirette della patologia ipertensiva (scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica, ictus ricorrenti) o comunemente associate all'ipertensione (diabete, sindrome metabolica, uricemia, malattia coronarica). Pertanto, la decisione riguardante la strategia terapeutica in questi pazienti deve essere diretta sia al controllo della pressione arteriosa entro i limiti raccomandati, che alla gestione delle condizioni cliniche associate. La tabella II mostra quali farmaci hanno dimostrato essere efficaci nelle specifiche condizioni associate all'ipertensione arteriosa <sup>13</sup>.

*Tabella II* - <sup>1</sup> Compelling indications per i farmaci antiipertensivi, basate sul risultato di studi clinici o su preesistenti linee guida<sup>13</sup>.

<sup>2</sup> Condizioni cliniche per cui i trials clinici hanno dimostrato la superiorità di alcune classi di farmaci rispetto ad altre nel controllo della pressione arteriosa.

<i>Compelling indications</i> <sup>1</sup>	<i>Farmaco raccomandato</i>					
	<i>Diuretici</i>	<i>Beta-bloccanti</i>	<i>ACE-inibitori</i>	<i>Antagonisti Recettoriali Angiotensina</i>	<i>Calcio-antagonisti</i>	<i>Antagonisti dell'aldosterone</i>
Scompenso cardiaco	X	X	X	X		X
Post infarto miocardico		X	X			X
Malattia coronarica ad alto rischio	X	X	X		X	
Diabete mellito	X	X	X	X	X	
Insufficienza renale cronica			X	X		
Prevenzione delle ricorrenze dell'ictus	X		X			

## **Effetti collaterali, sicurezza e controindicazioni**

Quando si sceglie un farmaco antiipertensivo bisogna sempre considerare i potenziali effetti collaterali e le controindicazioni al suo utilizzo, ponendo particolare attenzione alle differenti tipologie di pazienti che si vanno a trattare. Sono disponibili, infatti, delle tabelle che definiscono non solo le indicazioni, ma anche le controindicazioni all'uso di alcuni farmaci in determinate condizioni cliniche. Sono numerose, pertanto, le riflessioni da fare prima della scelta del farmaco più appropriato.

Gli effetti collaterali possono essere molteplici e specifici per ciascuna classe di farmaci antiipertensivi, essendo sostanzialmente correlati al meccanismo di azione del farmaco ed all'attivazione di meccanismi contro-regolatori per il mantenimento dell'omeostasi cardiocircolatoria.

Nell'ambito delle diverse classi di farmaci, tuttavia, sono disponibili nuove molecole o nuove formulazioni di farmaci, che si caratterizzano per un rischio minore di sviluppare effetti collaterali. È, tuttavia, opportuno sottolineare come i farmaci antagonisti recettoriali dell'angiotensina II siano caratterizzati da un ottimo profilo di sicurezza e di tollerabilità, con un rischio di effetti indesiderati paragonabile al placebo<sup>7</sup>. Tale caratteristica di ottima tollerabilità e sicurezza, a parità di efficacia antiipertensiva, ne fa una scelta terapeutica sicura, moderna e razionale, sia in monoterapia che in terapia di combinazione, lungo tutto il continuum cardiovascolare.

Unica eccezione all'uso di farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, inclusi i farmaci antagonisti recettoriali dell'angiotensina, è rappresentata dalla gravidanza, una condizione clinica molto particolare, in cui sono disponibili assai poche evidenze scientifiche solide per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. In questa condizione, tutti i farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, come anche molti farmaci beta-bloccanti e diuretici, sono sostanzialmente controindicati per il potenziale rischio teratogeno. La tabella III mostra le altre controindicazioni all'uso dei principali farmaci antiipertensivi.

## **Importanza del farmaco di prima scelta**

Per la scelta terapeutica iniziale, sia considerando la monoterapia che la terapia di combinazione, sono oggi disponibili delle indicazioni specifiche al trattamento di prima scelta nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, sulla base del profilo di rischio cardiovascolare individuale. Queste indicazioni rappresentano un aiuto notevole nella pratica clinica, ma non possono prendere il posto della scelta personale del medico, che sarà necessariamente influenzata da molteplici fattori, quali l'esperienza individuale del medico, le indicazioni basate sulla fisiopatologia e le controindicazioni, nonché lo stile di vita e le preferenze del paziente<sup>14</sup>.

Una prima scelta "guidata" spesso rappresenta solo il primo passo nella strategia terapeutica complessiva nel singolo paziente affetto da ipertensione arteriosa. Infatti, più della metà dei pazienti necessitano successivamente di più di un farmaco per ottenere gli obiettivi pressori raccomandati. Bisogna però considerare che, sebbene il primo farmaco somministrato in terapia non sia sufficiente al raggiungimento del valore pressorio auspicato, se questa pri-

Tabella III - Controindicazioni assolute e relative dei farmaci antiipertensivi.

<i>Controindicazioni</i>	<i>Assolute</i>	<i>Relative</i>
Diuretici	Gotta	Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Gravidanza
Beta-bloccanti	Asma Blocco atrio-ventricolare (grado II o III)	Vasculopatia periferica Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Atleti e pazienti fisicamente allenati BPCO
Calcio-antagonisti (diidropiridinici)		Tachiaritmie Scompenso cardiaco
Calcio-antagonisti (Verapamil, Diltiazem)	Blocco atrio-ventricolare (grado II o III) Scompenso cardiaco	
ACE-inibitori	Gravidanza Edema angioneurotico Iperkaliemia Stenosi bilaterale delle arterie renali	
Antagonisti recettoriali dell'angiotensina	Gravidanza Iperkaliemia Stenosi bilaterale delle arterie renali	
Antialdosteronici	Insufficienza renale Iperkaliemia	

ma scelta è effettivamente basata su un razionale, nonché su documentata efficacia e tollerabilità, può contribuire in modo sostanziale alla protezione degli organi target coinvolti, al controllo terapeutico delle patologie associate nei diversi pazienti e, quindi, può rappresentare un valido ingrediente per la terapia combinata <sup>14</sup>.

Diversi studi clinici si sono concentrati sulla valutazione di quale farmaco sia preferibile in pazienti che presentano patologie o condizioni correlate all'ipertensione. Ad esempio, lo studio Losartan Intervention For End point reduction in hypertension (LIFE) ha dimostrato i vantaggi legati all'utilizzo del Losartan rispetto all'atenololo nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra <sup>15</sup>, mentre lo studio Irbesartan MicroAlbuminuria type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients (IRMA2) sostiene una preferenza dell'Irbesartan rispetto all'amlopidina nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e microalbuminuria <sup>16</sup>.

### Terapia di combinazione precostituita

Essendo l'ipertensione arteriosa caratterizzata da una patogenesi multifattoriale, è necessaria, nella maggioranza dei casi, una terapia di combinazione tra farmaci, in modo da agire su meccanismi diversi. Quest'ultimo aspetto rappresenta spesso la strategia per raggiungere un controllo efficace e persistente



della pressione arteriosa. È stato dimostrato, infatti, come la monoterapia consenta di raggiungere il controllo dei valori pressori in una percentuale relativamente contenuta dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, particolarmente in relazione all'elevato tasso di interruzione della terapia antiipertensiva<sup>17,18</sup>. Sulla base di tali considerazioni, pertanto, appare evidente la necessità di ricorrere alla terapia di associazione, al fine di implementare la gestione della patologia.

Se si considerassero i dati sul controllo della pressione arteriosa valutati mediante monitoraggio ambulatoriale della PA delle 24 ore, sarebbe verosimilmente ancora più evidente non solo che la monoterapia spesso non è in grado di controllare in modo sostenuto la PA durante l'intero arco delle 24 ore, ma anche come la mancanza di una efficace copertura della terapia antiipertensiva nelle 24 ore, determini un rischio notevolmente aumentato di sviluppare un evento cardiovascolare potenzialmente fatale<sup>19,20</sup>.

La strategia di combinazione fissa ha il vantaggio di proporre al paziente uno schema terapeutico semplificato da assumere in monosomministrazione e, quindi, di risultare competitiva dal punto di vista della compliance e dell'aderenza del paziente alla prescrizione medica.

Tuttavia, occorre ricordare che l'impiego della combinazione fissa prevede molto spesso una progressiva titolazione dei dosaggi del singolo farmaco, al fine di raggiungere e mantenere un controllo efficace e persistente dei valori pressori.

Qualunque terapia di combinazione deve essere basata su un incremento dell'efficacia antiipertensiva, e quindi sull'uso di farmaci che determinino un potenziamento reciproco (o quantomeno un'azione sinergica) sull'entità della riduzione dei valori pressori<sup>21-24</sup>. La terapia di combinazione, proprio in quanto basata sull'uso di farmaci che agiscono con meccanismo d'azione differente e complementare, consente di avere maggiori possibilità di ridurre i valori pressori rispetto ad un aumento del dosaggio della monoterapia, che può spesso elevare il rischio di sviluppare effetti collaterali dose-dipendenti. I farmaci presenti nella terapia di combinazione devono essere in grado di fornire una protezione maggiore dal danno d'organo rispetto a quanto ottenuto con la monoterapia. Essi, infatti, devono: 1) poter interferire in modo complementare con i diversi meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo e del mantenimento dei valori pressori elevati, ad esempio, antagonizzando la ritenzione idrosalina o la vasocostrizione, l'attivazione del sistema renina-angiotensina e del sistema nervoso ortosimpatico<sup>25,26</sup>; 2) essere in grado di ridurre reciprocamente l'incidenza di effetti collaterali correlati al singolo componente della terapia, attraverso l'impiego di dosi più basse e mediante l'inibizione reciproca di meccanismi contro-regolatori (ad esempio, l'impiego di farmaci bloccanti del sistema renina-angiotensina è in grado di antagonizzare l'attivazione riflessa del sistema indotta dai farmaci diuretici o la comparsa di edemi declivi indotta dai farmaci calcio-antagonisti)<sup>27</sup>.

Le strategie di combinazione più frequentemente utilizzate nella pratica clinica, in quanto più efficaci e meglio tollerate, sono quelle basate sull'impiego di farmaci ACE Inibitori e dei farmaci antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARBs) con i diuretici tiazidici oppure con i calcio-antagonisti di idropiridinici<sup>6</sup>.

Lo studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure



Lowering Arm (ASCOT-BPLA)<sup>18</sup> e lo studio Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)<sup>28</sup> hanno coerentemente dimostrato come una terapia di combinazione basata su farmaci bloccanti del sistema renina-angiotensina (ACE Inibitori associati a calcio-antagonisti), sia risultata superiore rispetto a terapie di associazione con farmaci antiipertensivi “tradizionali”, come beta-bloccanti e diuretici nello studio ASCOT<sup>29</sup> ed ACE Inibitori e diuretici tiazidici nello studio ACCOMPLISH<sup>28</sup>, rispettivamente.

Sulla base delle considerazioni emerse dai grandi studi clinici condotti sino ad oggi in ambito di ipertensione arteriosa, i farmaci calcio-antagonisti diidropiridinici appaiono essere oggi il “miglior compagno” nelle terapie di combinazione basate su farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina, comprendenti ACE inibitori ed ARBs, in presenza di una buona tollerabilità, efficace protezione dal danno d'organo ed un'importante riduzione del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori<sup>21,30</sup>.

È necessario poi considerare che, nonostante il trattamento con almeno due classi di farmaci, circa il 15-20% dei pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento non raggiunge un controllo pressorio soddisfacente. Tali pazienti necessitano, pertanto, della combinazione di tre o più farmaci antiipertensivi, al fine di raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati. Per questo gruppo di pazienti, la rivisitazione delle linee guida europee da parte di un gruppo di esperti, nel 2009, suggeriva come razionale la combinazione di un bloccante del sistema renina-angiotensina, un calcio-antagonista ed un diuretico tiazidico.

## Conclusioni

Alla luce delle riflessioni precedenti, è possibile concludere che, nella terapia antiipertensiva è importante la scelta iniziale del farmaco. Infatti, una scelta razionale del farmaco, basata sul principio del miglior rapporto tra efficacia e tollerabilità, ovvero, per quanto possibile volta a contrastare il principale meccanismo fisiopatologico coinvolto nella patogenesi dell'ipertensione, differente nei vari casi, è da considerare una base ragionevole per ottenere gli obiettivi auspicati. La scelta deve considerare, inoltre, sicurezza, tollerabilità ed effetti collaterali dei farmaci.

Le cinque classi di agenti farmacologici antiipertensivi suggeriti dalle linee guida non possono esser definite equivalenti, ma per ognuna è necessario descrivere indicazioni, controindicazioni e meccanismo d'azione in modo da permettere al medico di effettuare la scelta più appropriata.

Studi clinici recenti hanno dimostrato come gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, siano da considerare una possibile prima scelta sia in monoterapia che come componenti delle terapie di combinazione, in quanto dotati di efficacia antiipertensiva comparabile alle altre classi, buona tollerabilità, efficace protezione dal danno d'organo e capacità di ridurre il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH.* Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361(9369):1629-41
- 2) *Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903-13
- 3) *Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al.* Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165(12):1410-9
- 4) *Turnbull F.* Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395):1527-35
- 5) *Mulrow CD, Pignone M.* What are elements of good treatment for hypertension? *BMJ* 2001; 322:1107-9
- 6) *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.* 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9):1751-62
- 7) *Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121-58
- 8) *Zanchetti A, Mancia G, Black HR, Oparil S, Waeber B, Schmieder RE, et al.* Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* 2009; 27(4):673-9
- 9) *Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, et al.* Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hypertens* 2008; 26:381-391
- 10) *Singh M, Mensah GA, Bakris G.* Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin* 2010; 28:545-55
- 11) *Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi, C, Ambrosioni E, Menotti A, Zanchetti A, Mancia G.* Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 1491-98
- 12) *Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, Mancia G, Morganti A, Pontremoli R, Trimarco B, Zanchetti A, Volpe M.* Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 Surveys on Hypertension. *J Hypertens* 2012; 30(6):1065-74
- 13) *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-72
- 14) *Volpe M.* Evidence-based Indications in Hypertensive Patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2004; 11(1):1-7
- 15) *Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003
- 16) *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.* For the Collaborative study Group (IRMA2). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60
- 17) *Prandin MG, Cicero AF, Veronesi M, Cosentino E, Dormi A, Strocchi E, et al.* Persistence on treatment and blood pressure control with different first-line antihypertensive treatments: a prospective evaluation. *Clin Exp Hypertens* 2007; 29(8):553-62

- 18) *Borghì C, Veronesi M, Dormi A, Prandin MG, Cosentino E, Strocchi E.* Persistence of treatment and blood pressure control in elderly hypertensive patients treated with different classes of antihypertensive drugs. *Am J Geriatr Cardiol* 2007; 16(5):280-6
- 19) *White WB, Johnson MF, Black HR, Elliott WJ, Sica DA.* Gender and age effects on the ambulatory blood pressure and heart rate responses to antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2001; 14(12):1239-47
- 20) *Elliott WJ.* Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29(5):992-6
- 21) *Borghì C, Cicero AF.* Rationale for the use of a fixed-dose combination in the management of hypertension: efficacy and tolerability of lercanidipine/enalapril. *Clin Drug Investig* 2010; 30(12):843-54
- 22) *Tocci G, Palano F, Pagannone E, Chin D, Ferrucci A, Volpe M.* Fixed-combination therapies in hypertension management: focus on enalapril/lercanidipine. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(2):115-23
- 23) *Volpe M, Brommer P, Haag U, Miele C.* Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2009; 29(1):11-25
- 24) *Volpe M, Miele C, Haag U.* Efficacy and safety of a stepped-care regimen using olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with moderate-to-severe hypertension: an open-label, long-term study. *Clin Drug Investig* 2009; 29(6):381-91
- 25) *Volpe M, Tocci G, Pagannone E.* Fewer mega-trials and more clinically oriented studies in hypertension research? The case of blocking the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2):S36-43
- 26) *Volpe M, Tocci G.* Therapeutic implications of recent megatrials in hypertension: in favor of new drugs. *J Nephrol* 2007; 20 Suppl 12:S12-8
- 27) *Gupta AK, Arshad S, Poulter NR.* Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55(2):399-407
- 28) *Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359(23):2417-28
- 29) *Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, 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; 366(9489):895-906
- 30) *Volpe M, Tocci G.* Managing hypertension in cardiology practice according to risk profile. *Int J Clin Pract* 2008; 62(9):1403-12