

## ANTIIPERTENSIVI

“L’ipertensione, in particolare quella essenziale o primaria è molto diffusa e sebbene spesso asintomatica, è uno dei fattori di rischio fondamentali della mortalità e morbilità cardiovascolare, specie se associata a ictus, e dunque il controllo dell’ipertensione è fondamentale nella riduzione del rischio cardiovascolare”.<sup>1 2</sup> In particolare, “ridurre la pressione sistolica di 10-12 mmHg e la diastolica di 5-6 mmHg in 5 anni di terapia, significa ridurre il rischio relativo di ictus del 35-40% e di cardiopatia ischemica del 12-16%”.<sup>3</sup> Una conferma recente è il *Canadian Hypertension Education Program*, un programma pluriennale per migliorare la terapia dell’ipertensione, che ha indicato una riduzione d’incidenza e di mortalità per ictus, scompenso cardiaco e infarto.<sup>4</sup> Non mancano punti interrogativi però.

Per quanto riguarda i **valori di PA indicativi di ipertensione**, sino a poco tempo fa, tra le due sponde dell’Atlantico c’era un accordo condiviso, ma le cose ora sono cambiate. Le LG statunitensi tendono a considerare normale, o non segno di ipertensione, solo una pressione arteriosa (PA) inferiore a 120/80 mmHg (tabella 1) e considerano “pre-ipertensione” i valori tra 120 e 139 mmHg. Invece, europei,<sup>5</sup> inglesi<sup>6</sup> e, a livello internazionale, l’OMS, considerano “normale-alta” la pre-

Tabella 1. *Classificazione dell’ipertensione arteriosa secondo le LG statunitensi\**

Classificazione della PA	PA sistolica	PA diastolica
Normale	<120	<80
Pre-ipertensione	120-139	80-89
Ipertensione stadio I	140-159	90-99
Ipertensione stadio II	160-179	100-109
Ipertensione stadio III	≥180	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	<90

\*Modificata da JNC 7 2003<sup>1</sup>

ipertensione statunitense e parlano di ipertensione solo per valori superiori a 140/90 mmHg (tabella 2), sottolineando però che “la diagnosi e la terapia dell’ipertensione, dovrebbero essere correlate alla quantificazione del rischio cardiovascolare totale (o globale)”<sup>7</sup>. E questo perché solo una piccola parte della popolazione ipertesa ha come unico rischio vascolare il valore pressorio alto e, in quella, c’è una frazione che trarrebbe vantaggio dalla terapia farmacologica.

In tutti i casi, è servita una definizione più chiara delle cosiddette **crisi ipertensive**<sup>7</sup> (tabella 3), utile per capire innanzitutto quali valori di PA rappresentino un pericolo per la persona e per quali invece la prescrizione di un farmaco sia solo un rischioso aggravio (tabella 4).

Tabella 2. *Classificazione dell’ipertensione arteriosa secondo le LG europee e OMS\**

Classificazione della PA	PA sistolica	PA diastolica
Ottima	<120	<80
Normale	120-129	80-84
Normale-alta	130-139	85-89
Ipertensione stadio I	140-159	90-99
Ipertensione stadio II	160-179	100-109
Ipertensione stadio III	≥180	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	<90

\* Modificata da ESH-ESC 2007<sup>5</sup>

Tabella 3. *Quadro orientativo delle “crisi ipertensive” e del relativo trattamento\**

	Cos’è	Farmaco di scelta	Scopo
Ipertensione transitoria	Rialzo occasionale PA	Nessun trattamento	/
Episodio acuto ipertensivo	PA <219/110 mmHg	Inizio terapia orale	/

*segue*

segue Tabella 3.

	Cos'è	Farmaco di scelta	Scopo
Urgenza ipertensiva	PA >219/110 mmHg con danno d'organo imminente	Nitroglicerina Labetalolo Furosemide	Riduzione della PA in 24 ore
Emergenza ipertensiva	Rialzo della PA con danno d'organo attuale (cuore, cervello, occhio, reni)	Esmololo Nitroprussiato sodico** Nitroglicerina Labetalolo Urapidil***	Riduzione del 20% della PA

\* Modificata da ACEP 2004<sup>8</sup>

\*\* Farmaco che molti trovano poco maneggevole e che viene menzionato e usato sempre meno spesso

\*\*\* Commercializzato in Europa e non negli Stati Uniti, il farmaco è menzionato dall'ACEP come farmaco utile in circostanze particolari, per esempio l'EPA

Tabella 4. *Indicazioni NICE e BHS per la terapia antiipertensiva\**

Pazienti in cui la pressione si mantiene sempre $\geq 160/100$ mmHg
Pazienti con un rischio cardiovascolare elevato (a 10 anni $\geq 20\%$ o con patologie cardiovascolari o danno agli organi bersaglio) e con una PA $\geq 140/90$ mmHg

\* Modificata da DTB 2008<sup>9</sup>

Da qui in poi si semplificherà la trattazione citando solo le fonti europee. Sul possibile impiego dei **farmaci disponibili**, una sintesi possibile è la seguente:

1. i  **$\beta$ -bloccanti** (vedi) (labetalolo et al.) non sono considerati farmaci di prima linea, da soli o in associazione.<sup>10</sup> Come spiegano le LG inglesi redatte dal NICE in collaborazione con la BHS, la ragione è che "sono meno efficaci di altri farmaci nel ridurre il rischio di ictus";<sup>9</sup>
2. i **bloccanti alfa-adrenergici** (o  $\alpha$ -bloccanti) (prazosin et al.) sono meno efficaci nel ridurre il rischio di ictus;<sup>11</sup>

3. i **bloccanti del sistema renina-angiotensina** hanno come esempi gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (o sartani) e sono utilizzabili da soli o con diuretici tiazidici, calcioantagonisti o  $\alpha$ -bloccanti (sul loro ruolo come primo anti-ipertensivo vedi oltre);
4. i **calcioantagonisti** (nifedipina et al.) sono efficaci nel ridurre il rischio di ictus e contro l'ipertensione, mentre sono controindicati in caso di scompenso cardiaco con delle differenze tra l'uno e l'altro. In particolare, "la formulazione a lunga durata d'azione del diltiazem è usata nell'ipertensione, per esempio nei pazienti in cui i  $\beta$ -bloccanti sono controindicati o inefficaci";<sup>12</sup>
5. i **diuretici** (vedi) sono considerati in diverse sedi l'antiipertensivo da usare per primo, eventualmente in associazione (vedi anche oltre). Anche se un'avversione diffusa, sostenuta dal marketing di farmaci concorrenti, sostiene il contrario, "i tiazidici sono sicuri, efficaci, economici e in grado di ridurre gli eventi clinici".<sup>3,9</sup> Nel gruppo si distinguono i tiazidici (idroclorotiazide et al.), i diuretici dell'ansa (furosemide et al.) (vedi), gli antialdosteronici (spironolattone et al.) (vedi), i risparmiatori di potassio (amiloride et al.);
6. i **simpaticolitici** (clonidina et al.) agiscono centralmente riducendo le resistenze periferiche attraverso un'inibizione dell'azione simpatica. "Sebbene utili in linea teorica, la loro utilità pratica è limitata da fenomeni di ipotensione ortostatica, disfunzioni sessuali e numerose interazioni farmacologiche";<sup>3</sup>
7. i **vasodilatatori diretti** (idralazina et al.), che agiscono diminuendo le resistenze periferiche, "in genere non sono considerati farmaci di prima scelta, ma sono molto utili associati a un diuretico o a un  $\beta$ -bloccante".<sup>3</sup>

La disponibilità di farmaci che agiscono in modo diverso è utile perché ogni gruppo di antiipertensivi oltre ad effetti collaterali ha controindicazioni assolute o relative, che ne rendono più o meno problematico l'impiego

nel singolo caso. Un elenco in tal senso è offerto dalla tabella 5.

“Spesso un singolo antiipertensivo non è sufficiente e in genere altri farmaci vengono aggiunti successivamente, in modo graduale, fino a raggiungere il controllo dei valori pressori. A meno che non sia necessario abbassare urgentemente la pressione arteriosa, è necessario un intervallo di almeno 4 settimane per determinare la risposta alla terapia instaurata”.<sup>12</sup>

**Nella pratica terapeutica** è utile partire dal fatto che i maggiori benefici della terapia antiipertensiva sono dovuti all’abbassamento della pressione arteriosa di per sé e che 5 classi di farmaci sono adatte per iniziare e proseguire il trattamento, ovvero: diuretici tiazidici, calcioantagonisti, ACE-inibitori, sartani,  $\beta$ -bloccanti.

La scelta di una classe di farmaci dipende da 6 variabili:

1. la precedente esperienza positiva o negativa del paziente con un certo farmaco;
2. gli effetti dei farmaci sui fattori di rischio cardiovascolare, in relazione al profilo di rischio del paziente;
3. la presenza di danni d’organo subclinici (tabella 5);
4. la presenza di altre patologie che possono limitare l’uso di certi farmaci (tabella 5);
5. la possibile interazione con altri farmaci già in terapia;
6. il costo delle medicine.

Nelle LG 2008, il NICE “raccomanda di utilizzare come primo farmaco un diuretico tiazidico o un calcioantagonista nei pazienti con più di 55 anni e un ACE-inibitore (o un sartano) in quelli con meno di 55”,<sup>6</sup> una posizione che trova una larga convergenza in Europa e nell’AHA,<sup>5 13 14</sup> mentre la JNC 7 continua a ritenere comunque farmaco di prima scelta il diuretico tiazidico.<sup>1</sup> Una sinossi in proposito è offerta nella tabella 6.

Tabella 5. Controindicazioni assolute e relative all'impiego dei vari farmaci antiipertensivi

Categoria di farmaci	Controindicazioni assolute	Controindicazioni relative
Diuretici tiazidici	Gotta	Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Gravidanza
$\beta$ -bloccanti	Asma Blocco AV avanzato (II-III grado)	Arteriopatia periferica Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Atleti e pazienti fisicamente attivi BPCO
Calcioantagonisti diidropiridinici	/	Tachiaritmie Scompensazione cardiaca
Calcioantagonisti (verapamil e diltiazem)	Blocco atrio-ventricolare avanzato (II-III grado) Scompensazione cardiaca	/
ACE-inibitori	Gravidanza Edema angioneurotico Iperpotassiemia Stenosi bilaterale dell'arteria renale	/
Antagonisti del recettore dell'angiotensina (sartani)	Gravidanza Iperpotassiemia Stenosi bilaterale dell'arteria renale	/
Diuretici	Scompensazione renale Iperpotassiemia	/

Tabella 6. *Farmaci di prima scelta nelle diverse LG internazionali*

LG	Farmaco/i di prima scelta	Bibliografia
AHA 2007	ACE-inibitore, sartano, calcioantagonista, diuretico	Rosendorff C, Black HR, Cannon CP et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for high blood pressure research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. <i>Circulation</i> 2007; 115: 2761-88 <sup>14</sup>
Canada 2008	Diuretico tiazidico, $\beta$ -bloccante (<60 anni), ACE-inibitore, calcioantagonista, sartano	Canadian Hypertension Education Program 2008. 2008 CHEP Recommendations for the management of hypertension. <a href="http://hypertension.ca/chep/">http://hypertension.ca/chep/</a> <sup>13</sup>
Europa 2007	ACE-inibitore, $\beta$ -bloccante, sartano, calcioantagonista, diuretico	Mancia G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). <i>Eur Heart J</i> 2007; 28: 1462-536 <sup>7</sup>
Gran Bretagna 2008	Diuretico tiazidico, calcioantagonista >55 anni, ACE-inibitore <55 anni	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008. NICE implementation uptake report: drugs used in the management of hypertension in primary care. <a href="http://www.nice.org.uk/media/14f/AD/impluptake_reporhypertensionupdated_march08.pdf">http://www.nice.org.uk/media/14f/AD/impluptake_reporhypertensionupdated_march08.pdf</a> <sup>6</sup>
Stati Uniti JNC 2003	Diuretico tiazidico	JNC 7. <i>JAMA</i> 2003; 289: 2560-72 <sup>1</sup>

Il problema pratico per il medico è che, tenendo conto delle differenze tra le persone e tra i farmaci, occorre trovare ogni volta il farmaco giusto, la dose più utile o, nel caso, l'associazione di farmaci più efficace. Scelte per le quali si dovrebbero prendere in considerazione "età, gravità della malattia ipertensiva, altri fattori di rischio cardiovascolare, comorbilità e considerazioni pratiche legate ad effetti avversi dei farmaci, costi e frequenza di somministrazione".<sup>3</sup>

All'inizio del trattamento, in tutti i casi, è bene iniziare la **monoterapia** con un farmaco alla dose più bassa raccomandata; solo se questa è inefficace o insufficiente è innanzitutto ragionevole innalzarla. L'unica eccezione sono i diuretici tiazidici con i quali all'aumento delle dosi non corrisponde un aumento di effetto, ma solo un aumento di ADR. Se non si ottiene il risultato voluto, si può cambiare il farmaco con un altro, di altro tipo e procedere con la stessa logica.

Con un **insuccesso della monoterapia**, si possono tentare associazioni tra farmaci con un meccanismo d'azione diverso. Una scelta tra le possibili opzioni è la seguente:<sup>15</sup>

- diuretico e  $\beta$ -bloccante;
- diuretico e ACE-inibitore;
- diuretico e sartano;
- calcioantagonista e ACE-inibitore;
- calcioantagonista e sartano;
- calcioantagonista (escluso verapamil) e  $\beta$ -bloccante.

D'altra parte, se uno schema del genere ha il vantaggio di scelte diverse, può far nascere incertezza e per questo si continua a valutare se una sia superiore all'altra. Per esempio, una ricerca recente ha concluso che l'associazione tra un ACE-inibitore un calcioantagonista è superiore a quella tra un ACE-inibitore e un diuretico tiazidico,<sup>16</sup> mentre un trial pubblicato nel 2009 sul BMJ e condotto su quasi mezzo milione di persone ha concluso che "con l'eccezione dell'effetto ultraprotettivo dei  $\beta$ -bloccanti somministrati dopo un infarto e un minor effetto addizionale dei calcioantagonisti nella prevenzione da ictus, tutti gli antiipertensivi hanno effetti analoghi nel proteggere da miocardiopatie e da ictus".<sup>17</sup>

La tabella 7 fornisce un orientamento pratico su quali farmaci scegliere nelle diverse circostanze.

Tabella 7. *Farmaci da usare preferibilmente in base alle condizioni cliniche\**

Danni d'organo	Farmaci preferenziali
Ipertrofia ventricolare sinistra	ACE, CA, sartani
Aterosclerosi asintomatica	CA, ACE
Disfunzione renale	ACE, sartani
Eventi clinici	
Precedente ictus	Qualunque farmaco che abbassi la pressione
Precedente infarto miocardico	BB, ACE, sartani
Angina pectoris	BB, CA
Scopenso cardiaco	Diuretici, BB, ACE, sartani, antialdosteronici
Fibrillazione atriale A. Ricorrente B. Permanente	A. sartani, ACE B. BB, CA non diidropiridinici
Insufficienza renale avanzata/ proteinuria	ACE, sartani, diuretici dell'ansa
Arteriopatia periferica	CA
Altre condizioni	
Ipertensione sistolica isolata (negli anziani)	Diuretici, CA
Sindrome metabolica	ACE, sartani, CA
Diabete mellito	ACE, sartani
Gravidanza	CA, metildopa

\*Modificata da ESH-ESC 2007<sup>5</sup>

*Abbreviazioni.* ACE: ACE-inibitore; BB:  $\beta$ -bloccante; CA: Calcioantagonista

## Bibliografia

1. JNC 7 2003.
2. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–72.

3. HPIM 2008; 1549.
4. Campbell NR, Brant R, Johansen H et al., for the Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. Increases in antihypertensive prescriptions and reductions in cardiovascular events in Canada. *Hypertension* 2009; 53: 128.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 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.
6. NICE 2008: <http://www.nice.org.uk/media/14f/AD/impluptakereporthypertensionupdatedmarch08.pdf>
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
8. ACEP 2004; 402-3.
9. Linee Guida sull'ipertensione – a che punto siamo? *DTB* 2008; 46: 65.
10. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD002003.
11. CEC 2006; 68.
12. GUF 2008; 22, 25.
13. Canadian Hypertension Education Program 2008. 2008 CHEP Recommendations for the management of hypertension. Disponibile online all'indirizzo <http://hypertension.ca/chep/> Data ultimo accesso: aprile 2009.
14. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for high blood pressure research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115: 2761-88.
15. Hypertension. In: Martindale: The Complete Drug Re-

ference. Disponibile online all'indirizzo: <http://www.medicinescomplete.com/>

16. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.



- Telmisartan: aspettative e delusioni. *BIF* 2008; 5: 223.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 139-85.