

IPERTENSIONE ARTERIOSA

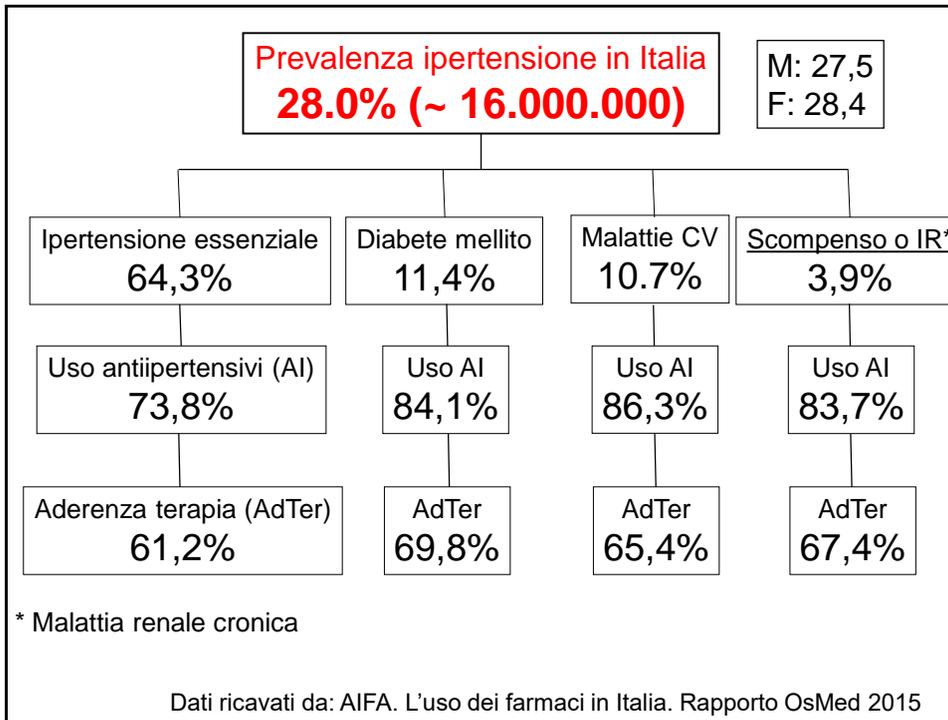
- L'ipertensione è la più comune e diffusa tra le patologie del sistema cardiovascolare.
- L'ipertensione è di solito asintomatica, almeno fino a quando non è imminente o si è già verificato un preciso danno ad alcuni organi vitali.
- Una prolungata ipertensione arteriosa provoca una aumentata incidenza 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.

1

IPERTENSIONE ARTERIOSA

- L'ipertensione arteriosa colpisce circa il 40% delle popolazioni industrializzate e la sua prevalenza è in aumento in tutto il mondo
- Il 54% degli ictus e il 47% delle malattie coronariche sono attribuibili all'ipertensione, che è causa di 7,6 milioni di morti ogni anno (13,5% del totale) e di 6,3 milioni di anni di disabilità (4,4% del totale)
- L'ipertensione è presente come co-morbilità nel 90% circa dei pazienti con malattie cardiovascolari.

2



3



European Heart Journal (2018) 00, 1–98
 European Society of Cardiology doi:10.1093/eurheartj/ehy339

ESC/ESH GUIDELINES

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

4

Table 3 Classification of office blood pressure^a and definitions of hypertension grade^b

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension ^b	≥140	and	<90

©ESC/ESH 2018

5

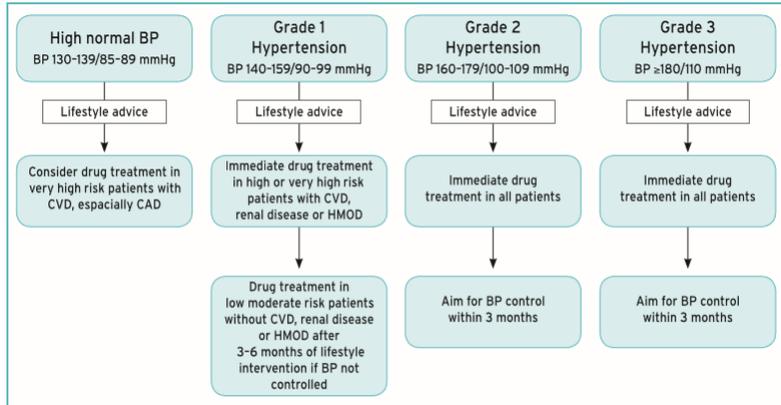
Classification of hypertension stages according to blood pressure levels, presence of cardiovascular risk factors, hypertension-mediated organ damage, or comorbidities.

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, or disease	BP (mmHg) grading			
		High normal SBP 130-139 DBP 85-89	Grade 1 SBP 140-159 DBP 90-99	Grade 2 SBP 160-179 DBP 100-109	Grade 3 SBP ≥180 or DBP ≥110
Stage 1 (uncomplicated)	No other risk factors	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	≥3 risk factors	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High Risk	High risk
Stage 2 (asymptomatic disease)	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus without organ damage	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Stage 3 (established disease)	Established CVD, CKD grade ≥4, or diabetes mellitus with organ damage	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

©ESC/ESH 2018

6

Initiation of blood pressure-lowering treatment (lifestyle changes and medication) at different initial office blood pressure levels



7

Lifestyle interventions for patients with hypertension or high-normal BP

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Salt restriction to <5 g per day is recommended. ^{248,250,255,258}	I	A
It is recommended to restrict alcohol consumption to: <ul style="list-style-type: none"> ● Less than 14 units per week for men. ● Less than 8 units per week for women.³⁵ 	I	A
It is recommended to avoid binge drinking.	III	C
Increased consumption of vegetables, fresh fruits, fish, nuts, and unsaturated fatty acids (olive oil); low consumption of red meat; and consumption of low-fat dairy products are recommended. ^{262,265}	I	A

ESC/ESH Guidelines 2018

8

Lifestyle interventions for patients with hypertension or high-normal BP

Body-weight control is indicated to avoid obesity (BMI >30 kg/m² or waist circumference >102 cm in men and >88 cm in women), as is aiming at healthy BMI (about 20–25 kg/m²) and waist circumference values (<94 cm in men and <80 cm in women) to reduce BP and CV risk.^{262,271,273,290}

Regular aerobic exercise (e.g. at least 30 min of moderate dynamic exercise on 5–7 days per week) is recommended.^{262,278,279}

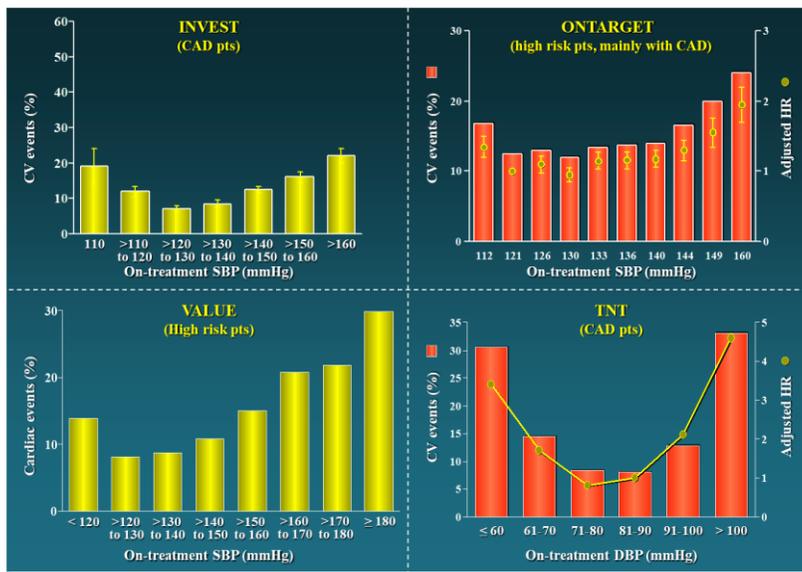
Smoking cessation, supportive care, and referral to smoking cessation programs are recommended.^{286,288,291}

I	A
I	A
I	B

©ESC/ESH 2018

9

Pressione: più bassa è meglio è?



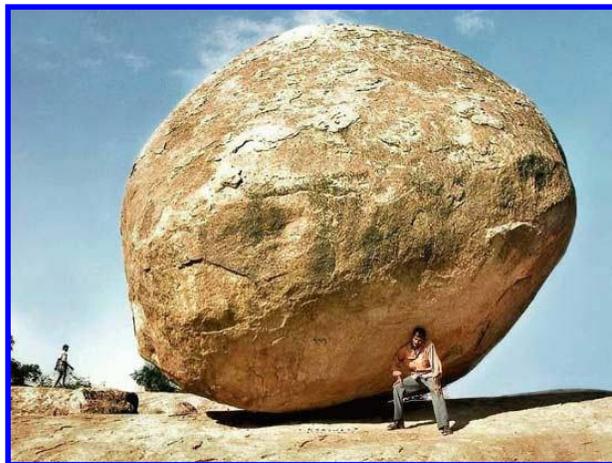
10

Approccio alla terapia dell'ipertensione

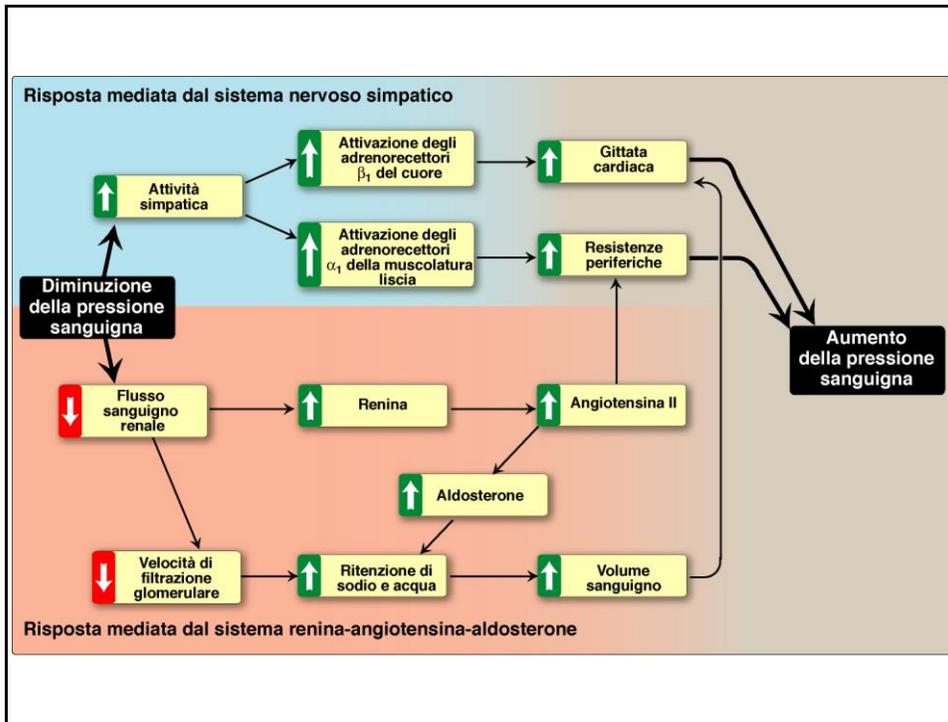


11

Può un singolo farmaco prevenire i danni cardiovascolari nell'ipertensione?



12



15

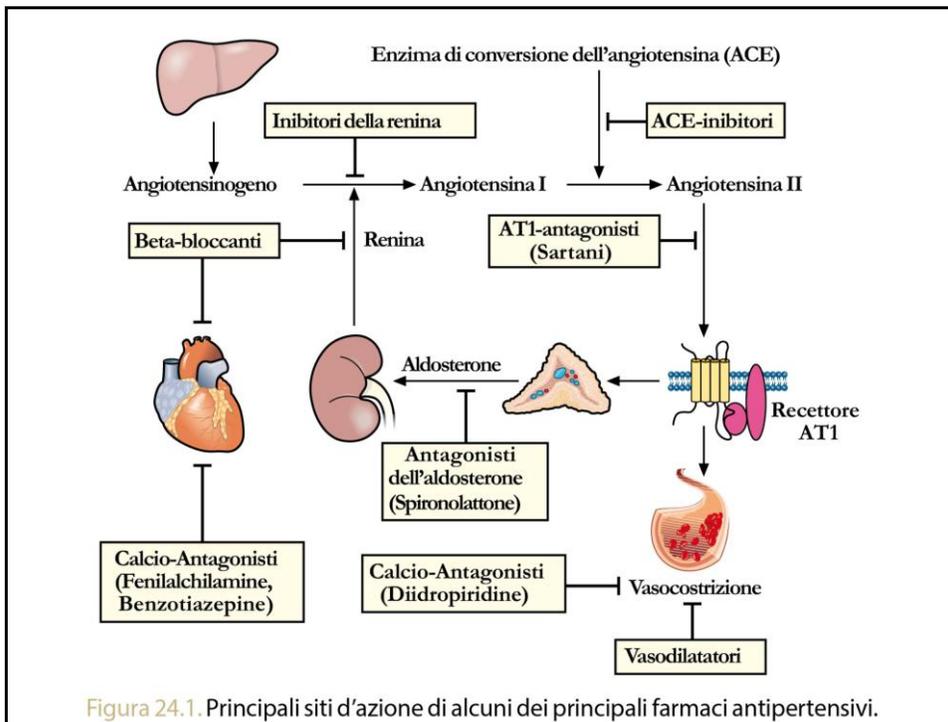


Figura 24.1. Principali siti d'azione di alcuni dei principali farmaci antipertensivi.

16

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.

17

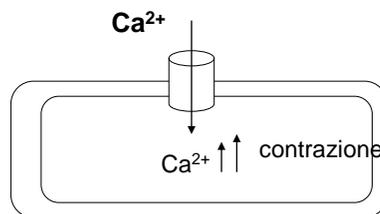
CALCIO ANTAGONISTI

- 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.

18

Ca²⁺-antagonisti

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



19

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

20

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

21

CALCIO ANTAGONISTI

- CON PREVALENTE EFFETTO CARDIOVASCOLARE (vasodilatazione flusso coronarico)
 - amlodipina (Antacal®, Monopina®, Norvasc®)
 - nifedipina (Adalat®, Nifedicator®, 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

22

Tabella 3.2.1a. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2019

Sottogruppi e sostanze	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Beta bloccanti	41,8	42,2	42,5	43,1	43,6	44,3	1,5
Angiotensina II antag.	56,3	56,2	56,3	56,4	56,9	58,0	1,9
Calcio antagonisti (diidropiridinici)	54,0	52,8	52,2	51,2	50,8	50,9	0,1
Angio II antag. e diuretici (ass)	39,5	38,6	37,8	36,8	36,0	33,5	-7,1
Ace inibitori	90,4	89,2	88,6	87,4	86,7	86,7	0,0
Ace inibitori e diur. (ass)	25,0	23,9	23,0	22,1	21,4	20,7	-3,4
Ace-inibitori e calcio antagonisti (ass)	6,6	8,0	9,6	10,5	11,1	11,9	6,9
Alfabloccanti	7,8	7,7	7,7	7,6	7,6	7,7	0,9
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass a diuretici risparmiatori del potassio	29,7	30,7	30,7	30,5	30,3	31,6	4,1
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass)	2,8	3,6	4,2	4,8	5,5	7,0	27,4
Angiotensina II antag. e inibitore della niprilisina	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,5	76,6
Beta bloccanti e diuretici (ass)	6,3	6,7	7,1	7,3	7,4	7,3	-1,8
Diuretici risparmiatori del potassio	3,5	3,5	3,0	3,5	3,5	3,6	1,8
Ace inibitori, altre associazioni	0,0	0,0	0,5	1,6	2,7	3,3	23,2
Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	3,6	3,3	3,0	2,8	2,5	2,3	-8,0
Tiazidici e simili (incluse ass.)	5,5	5,2	4,9	4,7	4,6	4,2	-9,7
Agonisti dei recettori imidazolici	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,6	-8,0
Aliskiren da solo o in associazione	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	-15,9
Agonisti alfa-2 adrenergici	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-5,9
Farmaci agenti sulla muscolatura arteriolare	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-80,9
Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco	375,5	374,1	373,7	372,5	373,1	375,1	0,6
bisoprololo	8,2	8,9	9,5	10,2	10,9	11,5	5,9
ramipril	62,1	62,7	63,6	63,6	63,9	64,5	1,0
amlodipina	28,2	27,8	27,7	27,4	27,5	28,0	1,7
olmesartan	7,3	7,7	8,0	8,6	10,2	13,0	27,5
nebivololo	13,5	13,9	14,3	14,7	15,1	15,6	3,2
doxazosin	7,8	7,7	7,7	7,6	7,6	7,6	0,9
olmesartan/idroclorotiazide	6,6	6,9	7,1	7,2	8,1	8,9	9,3
olmesartan/amlodipina	2,8	3,6	4,2	4,8	5,5	6,8	24,3
barnidipina	4,5	4,6	4,8	4,8	4,7	4,7	0,7
perindopril/amlodipina	3,9	4,6	4,9	5,0	5,0	5,3	5,9

23

Tabella 3.8. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2019-2018

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*	Rango 2019	Rango 2018	Costo medio DDD	Δ % 19-18
C	ramipril	62,5	6,3	1	1	0,09	-1,1
C	atorvastatina	46,1	4,7	2	2	0,25	-0,7
B	acido acetilsalicylico	43,8	4,4	3	3	0,07	-0,4
C	amlodipina	27,0	2,7	4	4	0,16	-0,5
C	furosemide	24,5	2,5	5	5	0,08	0,2
A	pantoprazolo	23,0	2,3	6	7	0,52	-8,9
A	metformina	22,0	2,2	7	6	0,19	-0,5
H	levotiroxina	20,8	2,1	8	8	0,14	4,6
A	omeprazolo	16,4	1,7	9	9	0,39	-5,8
C	nebivololo	15,5	1,6	10	10	0,26	-0,5
A	lansoprazolo	14,0	1,4	11	11	0,49	-3,9
A	esomeprazolo	13,5	1,4	12	14	0,46	-10,4
C	simvastatina	13,2	1,3	13	12	0,33	-0,1
A	coleciferolo	13,0	1,3	14	15	0,98	-2,7
C	olmesartan	13,0	1,3	15	18	0,32	-3,0
C	rosuvastatina	12,9	1,3	16	16	0,27	-7,5
C	bisoprololo	11,1	1,1	17	17	0,60	0,1
G	tamsulosina	10,2	1,0	18	19	0,29	-0,4
C	valsartan	10,0	1,0	19	13	0,19	7,5
B	cianocobalamina	9,5	1,0	20	25	0,02	-0,1
C	lercanidipina	9,4	0,9	21	21	0,22	-0,1
C	telmisartan	9,1	0,9	22	23	0,17	1,1
C	olmesartan/idroclorotiazide	8,9	0,9	23	29	0,33	-0,6
C	enalapril	8,8	0,9	24	20	0,15	-1,4
C	candesartan	8,8	0,9	25	27	0,15	-1,1
C	irbesartan	8,7	0,9	26	28	0,22	-0,2
G	alfuzosina	8,6	0,9	27	26	0,26	-0,2
G	dutasteride	8,1	0,8	28	30	0,35	-2,2
C	atenololo	8,0	0,8	29	24	0,13	0,4
N	sertralina	7,9	0,8	30	32	0,25	-0,4
Totale		508,5	51,5				
Totale DDD classe A-SSN		987,7					

* Calcolata sul totale del consumo in regime di assistenza convenzionata

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto Nazionale. Anno 2019

24

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)

25

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)

26

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

27

CALCIO ANTAGONISTI

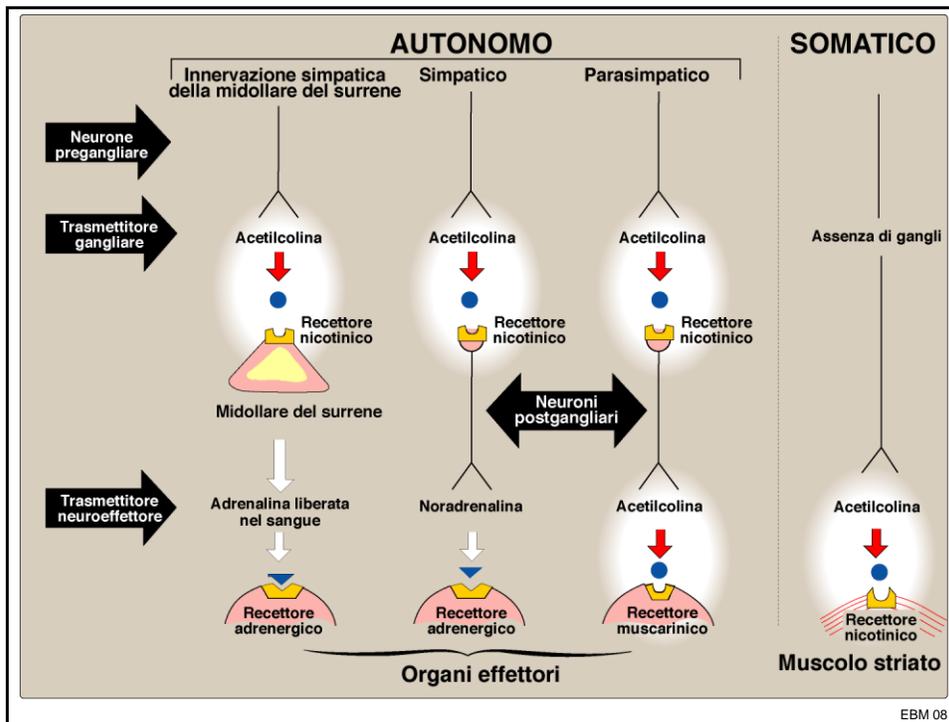
➤ **Raccomandazioni d'uso:**

- 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

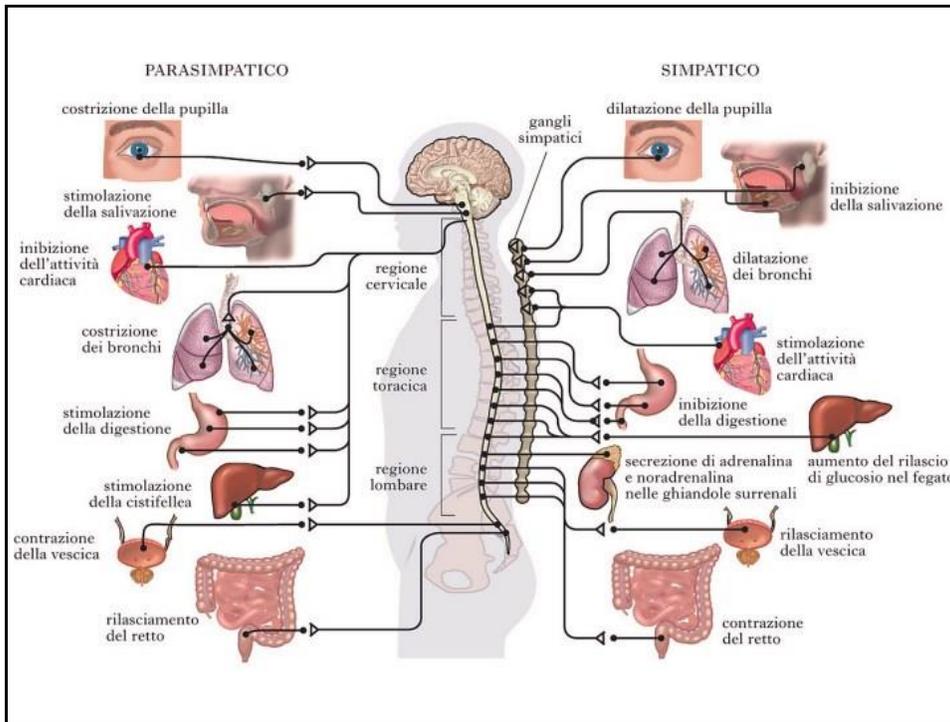
28

ANTIIPERTENSIVI CHE AGISCONO SUL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

29

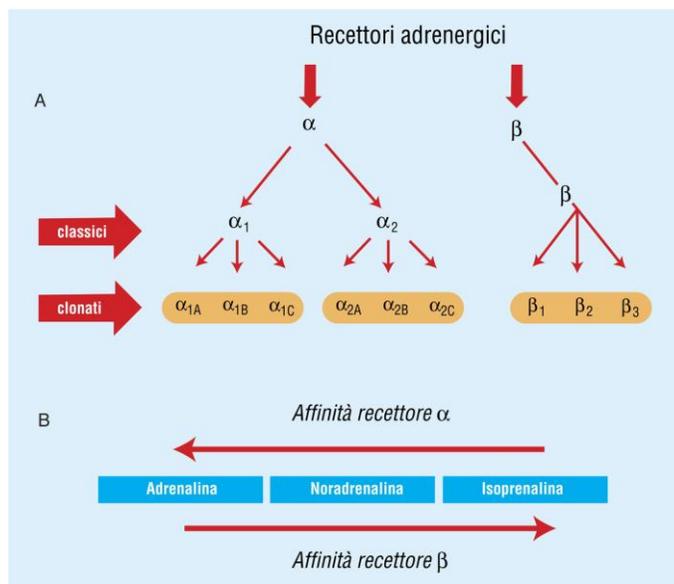


30



31

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



32

Recettori adrenergici

RECETTORE	TESSUTO	ORGANO	RISPOSTA
Sistema adrenergico			
$\alpha 1$	Muscolo radiale dell'iride	Occhio	Contrazione (midriasi)
	Muscolatura liscia vasale	Arteriole, coronarie	Contrazione
$\alpha 2$	Muscolatura liscia organi	Stomaco, intestino	Rilassamento
	Epatociti	Fegato	Glicogenolisi, gluconeogenesi
	Neuroni	SNC	Stato di veglia
	Terminali nervosi	Nervi	Inibizione rilascio noradrenalina
	Muscolatura liscia vasale	arteriole coronarie	Contrazione
	Muscolatura liscia organi	Stomaco, intestino	Rilassamento
	Tubuli	Rene	Diminuzione escrezione Na, K, C1
$\beta 1$	Cellule β	Pancreas	Diminuzione secrezione insulina
	Piastrine	Sangue	Aggregazione
	Ipofisi	SNC	Aumento secrezione Gh
	Muscolatura cardiaca	Cuore	Aumento della vel. di contrazione
$\beta 2$	Apparato Juxtaglomerulare	Rene	Aumento secrezione renina
	Muscolatura liscia vasale	Arteriole, coronarie	Rilassamento
$\beta 3$	Muscolatura liscia organi	Stomaco, intestino, bronchi	Rilassamento
	Muscolatura scheletrica	Muscoli	Glicogenolisi, aumento forza
	Epatociti	Fegato	Glicogenolisi, gluconeogenesi
	Adipociti	Tessuto adiposo	Lipolisi
Sistema dopaminergico			
D1	Talamo, ipotalamo, s. limbico	SNC	Attivazione adenilato ciclasi
D2, D3	Striato, sost. nera, ipofisi	SNC	Inibizione adenilato ciclasi
D4	Bulbo, corteccia frontale	SNC	Inibizione adenilato ciclasi
D5	Ippocampo, ipotalamo	SNC	Attivazione adenilato ciclasi

33

BETA-BLOCCANTI

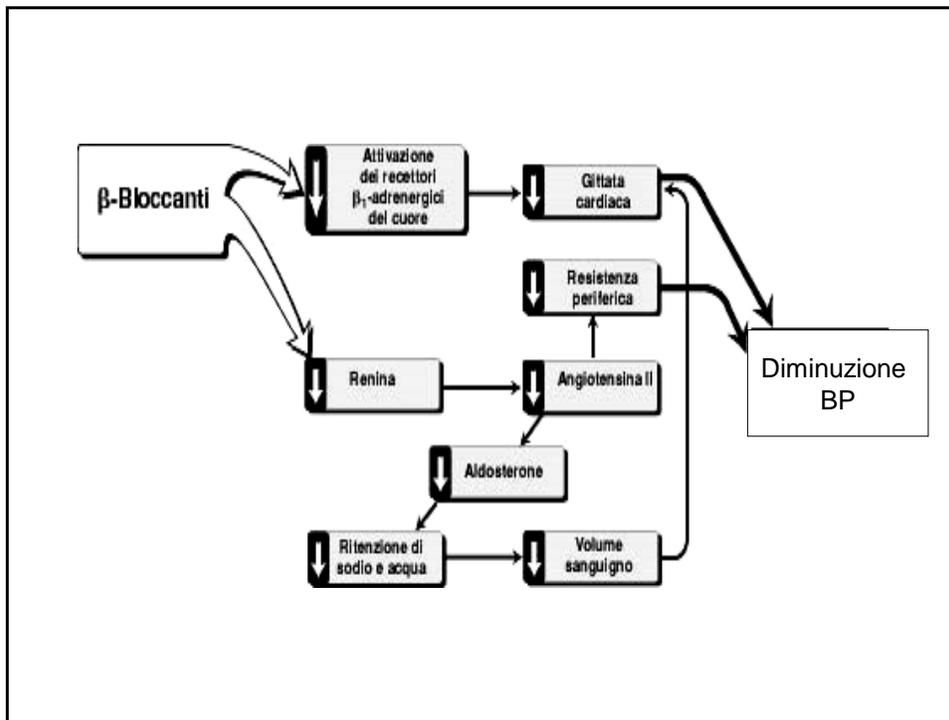
- I recettori adrenergici (sistema nervoso simpatico) comprendono recettori alfa, beta e D. Tutti questi gruppi hanno dei sottogruppi (alfa1, alfa2, beta1, beta2, D1, D2). E' la diversa concentrazione di questi tipi recettoriali nei diversi tessuti che determina gli effetti della attivazione simpatica.
- 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)

34

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

35



36

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.)

37

Tabella 3.2.1a. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2019

Sottogruppi e sostanze	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Beta bloccanti	41,8	42,2	42,5	43,1	43,6	44,3	1,5
Angiotensina II antag.	56,3	56,2	56,3	56,4	56,9	58,0	1,9
Calcio antagonisti (diidropiridinici)	54,0	52,8	52,2	51,2	50,8	50,9	0,1
Angio II antag. e diuretici (ass)	39,5	38,6	37,8	36,8	36,0	33,5	-7,1
Ace inibitori	90,4	89,2	88,6	87,4	86,7	86,7	0,0
Ace inibitori e diur. (ass)	25,0	23,9	23,0	22,1	21,4	20,7	-3,4
Ace-inibitori e calcio antagonisti (ass)	6,6	8,0	9,6	10,5	11,1	11,9	6,9
Alfabloccanti	7,8	7,7	7,7	7,6	7,6	7,7	0,9
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass a diuretici risparmiatori del potassio	29,7	30,7	30,7	30,5	30,3	31,6	4,1
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass)	2,8	3,6	4,2	4,8	5,5	7,0	27,4
Angiotensina II antag e inibitore della nprilisina	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,5	76,6
Beta bloccanti e diuretici (ass)	6,3	6,7	7,1	7,3	7,4	7,3	-1,8
Diuretici risparmiatori del potassio	3,5	3,5	3,0	3,5	3,5	3,6	1,8
Ace inibitori, altre associazioni	0,0	0,0	0,5	1,6	2,7	3,3	23,2
Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	3,6	3,3	3,0	2,8	2,5	2,3	-8,0
Tiazidici e simili (includo ass.)	5,5	5,2	4,9	4,7	4,6	4,2	-9,7
Agonisti dei recettori imidazolinici	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,6	-8,0
Aliskiren da solo o in associazione	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	-15,9
Agonisti alfa-2 adrenergici	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-5,9
Farmaci agenti sulla muscolatura arteriolare	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-80,9
Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco	375,5	374,1	373,7	372,5	373,1	375,1	0,6
bisoprololo	8,2	8,9	9,5	10,2	10,9	11,5	5,9
ramipril	62,1	62,7	63,6	63,6	63,9	64,5	1,0
amlodipina	28,2	27,8	27,7	27,4	27,5	28,0	1,7
olmesartan	7,3	7,7	8,0	8,6	10,2	13,0	27,5
nebivololo	13,5	13,9	14,3	14,7	15,1	15,6	3,2
doxazosin	7,8	7,7	7,7	7,6	7,6	7,6	0,9
olmesartan/idroclorotiazide	6,6	6,9	7,1	7,2	8,1	8,9	9,3
olmesartan/amlodipina	2,8	3,6	4,2	4,8	5,5	6,8	24,3
barnidipina	4,5	4,6	4,8	4,8	4,7	4,7	0,7
perindopril/amlodipina	3,9	4,6	4,9	5,0	5,0	5,3	5,9

38

Tabella 3.8. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2019-2018

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*	Rango 2019	Rango 2018	Costo medio DDD	Δ % 19-18
C	ramipril	62,5	6,3	1	1	0,09	-1,1
C	atorvastatina	46,1	4,7	2	2	0,25	-0,7
B	acido acetilsalicilico	43,8	4,4	3	3	0,07	-0,4
C	amlodipina	27,0	2,7	4	4	0,16	-0,5
C	furosemide	24,5	2,5	5	5	0,08	0,2
A	pantoprazolo	23,0	2,3	6	7	0,52	-8,9
A	metformina	22,0	2,2	7	6	0,19	-0,5
H	levotiroxina	20,8	2,1	8	8	0,14	4,6
A	omeprazolo	16,4	1,7	9	9	0,39	-5,8
C	nebulololo	15,5	1,6	10	10	0,26	-0,5
A	lansoprazolo	14,0	1,4	11	11	0,49	-3,9
A	esomeprazolo	13,5	1,4	12	14	0,46	-10,4
C	simvastatina	13,2	1,3	13	12	0,33	-0,1
A	coleciferolo	13,0	1,3	14	15	0,98	-2,7
C	olmesartan	13,0	1,3	15	18	0,32	-3,0
C	rosuvastatina	12,9	1,3	16	16	0,27	-7,5
C	bisoprololo	11,1	1,1	17	17	0,60	0,1
G	tamsulosina	10,2	1,0	18	19	0,29	-0,4
C	valsartan	10,0	1,0	19	13	0,19	7,5
B	cianocobalamina	9,5	1,0	20	25	0,02	-0,1
C	lercanidipina	9,4	0,9	21	21	0,22	-0,1
C	telmisartan	9,1	0,9	22	23	0,17	1,1
C	olmesartan/idroclorotiazide	8,9	0,9	23	29	0,33	-0,6
C	enalapril	8,8	0,9	24	20	0,15	-1,4
C	candesartan	8,8	0,9	25	27	0,15	-1,1
C	irbesartan	8,7	0,9	26	28	0,22	-0,2
G	alfuzosina	8,6	0,9	27	26	0,26	-0,2
G	dutasteride	8,1	0,8	28	30	0,35	-2,2
C	atenololo	8,0	0,8	29	24	0,13	0,4
N	sertralina	7,9	0,8	30	32	0,25	-0,4
Totale		508,5	51,5				
Totale DDD classe A-SSN		987,7					

* Calcolata sul totale del consumo in regime di assistenza convenzionata

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto Nazionale. Anno 2019

39

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

40

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.

41

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**

42

SIMPATICOLITICI

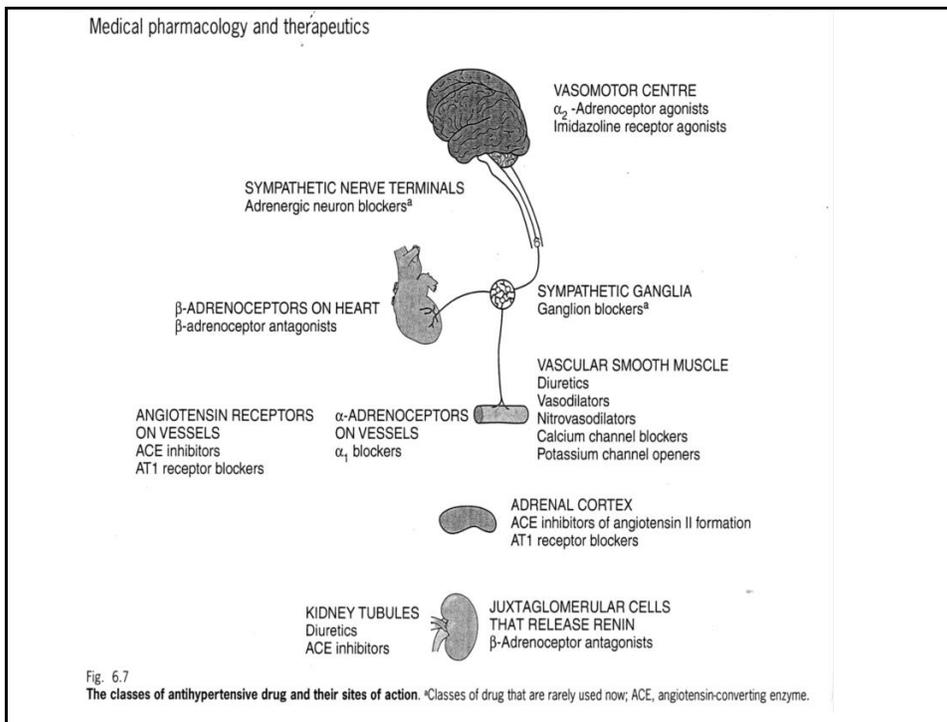
- Sono farmaci che inibiscono la funzionalità del sistema nervoso simpatico --> vasodilatazione --> abbassamento della pressione
- Si distinguono in base al sito dove agiscono:
 - **Simpaticolitici ad azione centrale**
 - **Simpaticolitici ad azione periferica**

43

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

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

44



45

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)

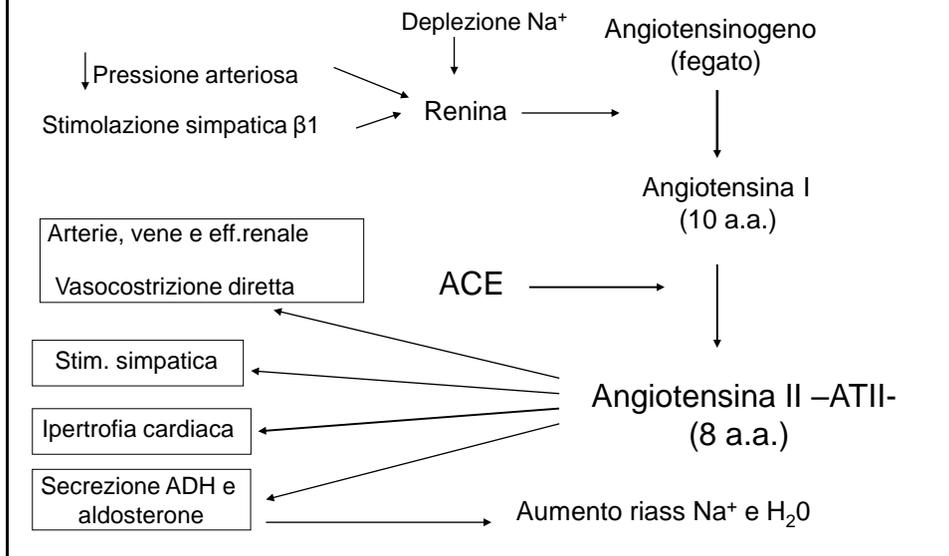
46

INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (ACE inibitori)

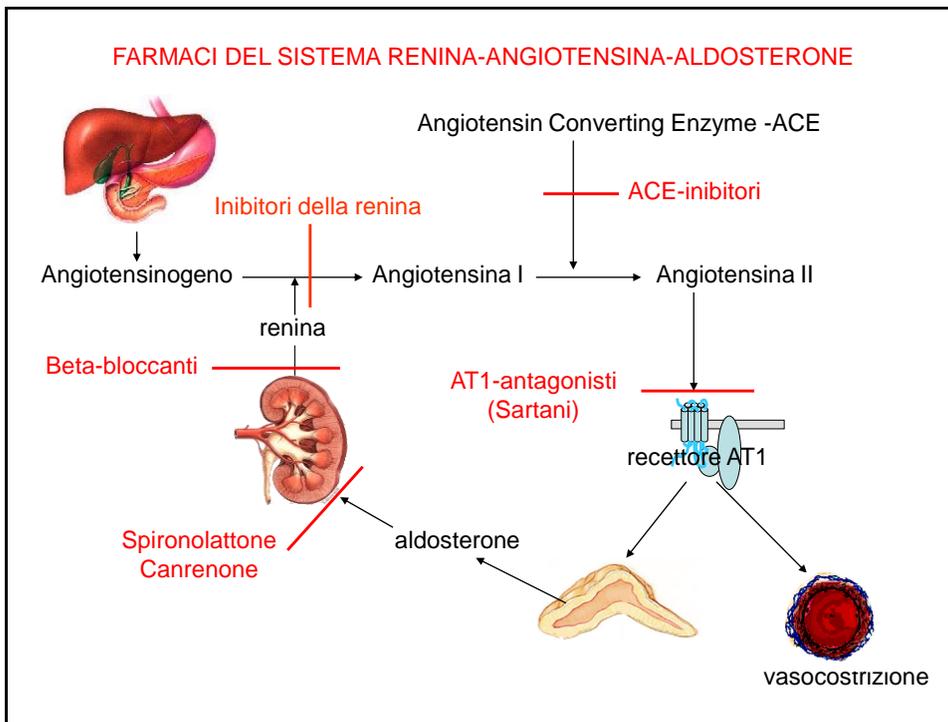
- Inibitori dell'enzima di conversione (ACE-inibitori ACE = angiotensin converting enzyme)
- Agiscono bloccando l'enzima che trasforma l'angiotensina II in angiotensina I e contemporaneamente inibiscono la degradazione della bradichinina e di altri peptidi vasodilatatori. Come conseguenza vasodilatazione → 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.

47

Angiotensina e farmaci attivi sul sistema angiotensina



48



49

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;

50

Tabella 3.2.1a. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2019

Sottogruppi e sostanze	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Beta bloccanti	41,8	42,2	42,5	43,1	43,6	44,3	1,5
Angiotensina II antag.	56,3	56,2	56,3	56,4	56,9	58,0	1,9
Calcio antagonisti (diidropiridinici)	54,0	52,8	52,2	51,2	50,8	50,9	0,1
Angio II antag. e diuretici (ass)	39,5	38,6	37,8	36,8	36,0	33,5	-7,1
Ace inibitori	90,4	89,2	88,6	87,4	86,7	86,7	0,0
Ace inibitori e diur. (ass)	25,0	23,9	23,0	22,1	21,4	20,7	-3,4
Ace-inibitori e calcio antagonisti (ass)	6,6	8,0	9,6	10,5	11,1	11,9	6,9
Alfabloccanti	7,8	7,7	7,7	7,6	7,6	7,7	0,9
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass a diuretici risparmiatori del potassio	29,7	30,7	30,7	30,5	30,3	31,6	4,1
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass)	2,8	3,6	4,2	4,8	5,5	7,0	27,4
Angiotensina II antag. e inibitore della niprilisina	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,5	76,6
Beta bloccanti e diuretici (ass)	6,3	6,7	7,1	7,3	7,4	7,3	-1,8
Diuretici risparmiatori del potassio	3,5	3,5	3,0	3,5	3,5	3,6	1,8
Ace inibitori, altre associazioni	0,0	0,0	0,5	1,6	2,7	3,3	23,2
Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	3,6	3,3	3,0	2,8	2,5	2,3	-8,0
Tiazidici e simili (include ass.)	5,5	5,2	4,9	4,7	4,6	4,2	-9,7
Agonisti dei recettori imidazolinici	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,6	-8,0
Aliskiren da solo o in associazione	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	-15,9
Agonisti alfa-2 adrenergici	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-5,9
Farmaci agenti sulla muscolatura arteriolare	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-80,9
Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco	375,5	374,1	373,7	372,5	373,1	375,1	0,6
bisoprololo	8,2	8,9	9,5	10,2	10,9	11,5	5,9
ramipril	62,1	62,7	63,6	63,6	63,9	64,5	1,0
amlodipina	28,2	27,8	27,7	27,4	27,5	28,0	1,7
olmesartan	7,3	7,7	8,0	8,6	10,2	13,0	27,5
nebivololo	13,5	13,9	14,3	14,7	15,1	15,6	3,2
doxazosin	7,8	7,7	7,7	7,6	7,6	7,6	0,9
olmesartan/idroclorotiazide	6,6	6,9	7,1	7,2	8,1	8,9	9,3
olmesartan/amlodipina	2,8	3,6	4,2	4,8	5,5	6,8	24,3
barnidipina	4,5	4,6	4,8	4,8	4,7	4,7	0,7
perindopril/amlodipina	3,9	4,6	4,9	5,0	5,0	5,3	5,9

51

Tabella 3.8. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2019-2018

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*	Rango 2019	Rango 2018	Costo medio DDD	Δ % 19-18
C	ramipril	62,5	6,3	1	1	0,09	-1,1
C	atorvastatina	46,1	4,7	2	2	0,25	-0,7
B	acido acetilsalicylico	43,8	4,4	3	3	0,07	-0,4
C	amlodipina	27,0	2,7	4	4	0,16	-0,5
C	furosemide	24,5	2,5	5	5	0,08	0,2
A	pantoprazolo	23,0	2,3	6	7	0,52	-8,9
A	metformina	22,0	2,2	7	6	0,19	-0,5
H	levotiroxina	20,8	2,1	8	8	0,14	4,6
A	omeprazolo	16,4	1,7	9	9	0,39	-5,8
C	nebivololo	15,5	1,6	10	10	0,26	-0,5
A	lansoprazolo	14,0	1,4	11	11	0,49	-3,9
A	esomeprazolo	13,5	1,4	12	14	0,46	-10,4
C	simvastatina	13,2	1,3	13	12	0,33	-0,1
A	coleciferolo	13,0	1,3	14	15	0,98	-2,7
C	olmesartan	13,0	1,3	15	18	0,32	-3,0
C	rosuvastatina	12,9	1,3	16	16	0,27	-7,5
C	bisoprololo	11,1	1,1	17	17	0,60	0,1
G	tamsulosina	10,2	1,0	18	19	0,29	-0,4
C	valsartan	10,0	1,0	19	13	0,19	7,5
B	cianocobalamina	9,5	1,0	20	25	0,02	-0,1
C	lercanidipina	9,4	0,9	21	21	0,22	-0,1
C	telmisartan	9,1	0,9	22	23	0,17	1,1
C	olmesartan/idroclorotiazide	8,9	0,9	23	29	0,33	-0,6
C	enalapril	8,8	0,9	24	20	0,15	-1,4
C	candesartan	8,8	0,9	25	27	0,15	-1,1
C	irbesartan	8,7	0,9	26	28	0,22	-0,2
G	alfuzosina	8,6	0,9	27	26	0,26	-0,2
G	dutasteride	8,1	0,8	28	30	0,35	-2,2
C	atenololo	8,0	0,8	29	24	0,13	0,4
N	sertralina	7,9	0,8	30	32	0,25	-0,4
Totale		508,5	51,5				
Totale DDD classe A-SSN		987,7					

* Calcolata sul totale del consumo in regime di assistenza convenzionata

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto Nazionale. Anno 2019

52

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

53

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

54

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.

55

Monitoraggio e raccomandazioni d'uso

- Per il paziente in terapia con ACE-inibitori pianificare periodici controlli della pressione arteriosa, della potassiemia e della funzione renale.
- La presenza di cibo può influire sull'assorbimento, per cui gli ACE-inibitori (in particolare il captopril) andrebbero assunti a stomaco vuoto.

56

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

57

Sartani

- ✓ **Valsartan** (generici, Tareg[®], etc.)
- ✓ **Ibersartan** (generici, Aprovel[®], etc.)
- ✓ **Telmisartan** (Micardis[®], Pritor[®])
- ✓ **Candesartan** (generici, Biopress[®], etc.)
- ✓ **Olmesartan** (Olmotec[®], 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.)

58

Tabella 3.2.1a. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2019

Sottogruppi e sostanze	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Beta bloccanti	41,8	42,2	42,5	43,1	43,6	44,3	1,5
Angiotensina II antag.	56,3	56,2	56,3	56,4	56,9	58,0	1,9
Calcio antagonisti (diidropiridinici)	54,0	52,8	52,2	51,2	50,8	50,9	0,1
Angio II antag. e diuretici (ass)	39,5	38,6	37,8	36,8	36,0	33,5	-7,1
Ace inibitori	90,4	89,2	88,6	87,4	86,7	86,7	0,0
Ace inibitori e diur. (ass)	25,0	23,9	23,0	22,1	21,4	20,7	-3,4
Ace-inibitori e calcio antagonisti (ass)	6,6	8,0	9,6	10,5	11,1	11,9	6,9
Alfabloccanti	7,8	7,7	7,7	7,6	7,6	7,7	0,9
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass a diuretici risparmiatori del potassio	29,7	30,7	30,7	30,5	30,3	31,6	4,1
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass)	2,8	3,6	4,2	4,8	5,5	7,0	27,4
Angiotensina II antag. e inibitore della niprilisina	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,5	76,6
Beta bloccanti e diuretici (ass)	6,3	6,7	7,1	7,3	7,4	7,3	-1,8
Diuretici risparmiatori del potassio	3,5	3,5	3,0	3,5	3,5	3,6	1,8
Ace inibitori, altre associazioni	0,0	0,0	0,5	1,6	2,7	3,3	23,2
Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	3,6	3,3	3,0	2,8	2,5	2,3	-8,0
Tiazidici e simili (incluse ass.)	5,5	5,2	4,9	4,7	4,6	4,2	-9,7
Agonisti dei recettori imidazolinici	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,6	-8,0
Aliskiren da solo o in associazione	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	-15,9
Agonisti alfa-2 adrenergici	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-5,9
Farmaci agenti sulla muscolatura arteriolare	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-80,9
Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco	375,5	374,1	373,7	372,5	373,1	375,1	0,6
bisoprololo	8,2	8,9	9,5	10,2	10,9	11,5	5,9
ramipril	62,1	62,7	63,6	63,6	63,9	64,5	1,0
amlodipina	28,2	27,8	27,7	27,4	27,5	28,0	1,7
olmesartan	7,3	7,7	8,0	8,6	10,2	13,0	27,5
nebivololo	13,5	13,9	14,3	14,7	15,1	15,6	3,2
doxazosin	7,8	7,7	7,7	7,6	7,6	7,6	0,9
olmesartan/idroclorotiazide	6,6	6,9	7,1	7,2	8,1	8,9	9,3
olmesartan/amlodipina	2,8	3,6	4,2	4,8	5,5	6,8	24,3
barnidipina	4,5	4,6	4,8	4,8	4,7	4,7	0,7
perindopril/amlodipina	3,9	4,6	4,9	5,0	5,0	5,3	5,9

59

Tabella 3.8. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2019-2018

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*	Rango 2019	Rango 2018	Costo medio DDD	Δ % 19-18
C	ramipril	62,5	6,3	1	1	0,09	-1,1
C	atorvastatina	46,1	4,7	2	2	0,25	-0,7
B	acido acetilsalicylico	43,8	4,4	3	3	0,07	-0,4
C	amlodipina	27,0	2,7	4	4	0,16	-0,5
C	furosemide	24,5	2,5	5	5	0,08	0,2
A	pantoprazolo	23,0	2,3	6	7	0,52	-8,9
A	metformina	22,0	2,2	7	6	0,19	-0,5
H	levotiroxina	20,8	2,1	8	8	0,14	4,6
A	omeprazolo	16,4	1,7	9	9	0,39	-5,8
C	nebivololo	15,5	1,6	10	10	0,26	-0,5
A	lansoprazolo	14,0	1,4	11	11	0,49	-3,9
A	esomeprazolo	13,5	1,4	12	14	0,46	-10,4
C	simvastatina	13,2	1,3	13	12	0,33	-0,1
A	coleciferolo	13,0	1,3	14	15	0,98	-2,7
C	olmesartan	13,0	1,3	15	18	0,32	-3,0
C	rosuvastatina	12,9	1,3	16	16	0,27	-7,5
C	bisoprololo	11,1	1,1	17	17	0,60	0,1
G	tamsulosina	10,2	1,0	18	19	0,29	-0,4
C	valsartan	10,0	1,0	19	13	0,19	7,5
B	cianocobalamina	9,5	1,0	20	25	0,02	-0,1
C	lercanidipina	9,4	0,9	21	21	0,22	-0,1
C	telmisartan	9,1	0,9	22	23	0,17	1,1
C	olmesartan/idroclorotiazide	8,9	0,9	23	29	0,33	-0,6
C	enalapril	8,8	0,9	24	20	0,15	-1,4
C	candesartan	8,8	0,9	25	27	0,15	-1,1
C	irbesartan	8,7	0,9	26	28	0,22	-0,2
G	alfuzosina	8,6	0,9	27	26	0,26	-0,2
G	dutasteride	8,1	0,8	28	30	0,35	-2,2
C	atenololo	8,0	0,8	29	24	0,13	0,4
N	sertralina	7,9	0,8	30	32	0,25	-0,4
Totale		508,5	51,5				
Totale DDD classe A-SSN		987,7					

* Calcolata sul totale del consumo in regime di assistenza convenzionata

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto Nazionale. Anno 2019

60

Sartani

- **Reazioni avverse:** ipotensione, iperkaliemia, affaticamento, angioedema (molto raro), tosse (in misura minore rispetto agli ACE-inibitori)
- **Controindicazioni:** gravidanza (malformazioni fetali). L'angiotensina II è fondamentale nella morfogenesi
- **Interazioni rilevanti:**
 - losartan+litio → ↑ tossicità litio, nefrotossicità
 - losartan+rifampicina → ridotta effic. losartan

61

Le associazioni dei farmaci
antipertensivi

62

ACE-inibitori e Ca-antagonisti

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

63

Sartani e Ca-antagonisti

- ✓ Olmesartan/amlodipina (Bivis[®], Giant[®], Sevika[®])
- ✓ Olmesartan/amlodipina/idroclorotiazide (Sevitrex[®])

64

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)