



P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno XIV - N. 2, Giugno 2022

ISSN 2039-8360

01

Il futuro della pratica clinica: sempre più "paziente"

02

Prevenzione cardiovascolare: il valore aggiunto delle farmacie

03

Variazioni stagionali della pressione arteriosa:
serve davvero rimodulare la terapia antipertensiva?

APPROFONDIMENTO SUI SARTANI

04

I Sartani nel trattamento dell'ipertensione:
focus su Valsartan

05

I Sartani nel trattamento dell'ipertensione:
focus su Olmesartan

06

I Sartani nel trattamento dell'ipertensione:
focus su Losartan

Il futuro della pratica clinica: sempre più "paziente" <i>Claudio Borghi</i>	4
Prevenzione cardiovascolare: il valore aggiunto delle farmacie <i>Giovambattista Desideri</i>	6
Variazioni stagionali della pressione arteriosa: serve davvero rimodulare la terapia antipertensiva? <i>Giorgia Cecchini, Serena Altamura, Francesca Crosta</i>	16
I Sartani nel trattamento dell'ipertensione: focus su Valsartan <i>Guido Grassi</i>	23
I Sartani nel trattamento dell'ipertensione: focus su Olmesartan <i>Arrigo F.G. Cicero</i>	34
I Sartani nel trattamento dell'ipertensione: focus su Losartan <i>Claudio Ferri</i>	46

Editore

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancina
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

MEDIABOUT S.r.l.

Segreteria di redazione

MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione

MEDIABOUT S.r.l.

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Cavaglia, 3 - 20139 Milano

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2022 MEDIABOUT S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Il futuro della pratica clinica: sempre più "paziente"

Claudio Borghi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Nella tradizione clinica la procedura diagnostica è incentrata sulla identificazione di malattia e sulla conseguente definizione di una soluzione terapeutica che possa risolvere il problema e restituire lo stato iniziale. Purtroppo, oggi questo sviluppo lineare della medicina clinica è fortemente ostacolato dalle caratteristiche dei pazienti per la presenza di multiple potenziali diagnosi nello stesso soggetto e per la complessità generale dei quadri clinici che solo raramente permettono di concludere il procedimento diagnostico con una restitutio ad integrum che è spesso sostituita da una modifica spesso instabile delle condizioni di cronicità clinica che spesso ingenera nuovi problemi e nuova complessità clinica. In questa situazione peculiare, ma inevitabile, qualsiasi suggerimento circa le strategie di intervento non può essere incentrato sulla valutazione sistematica della patologia, ma sull'inquadramento del paziente portatore di tale patologia tenendo conto che le modalità di presentazione della stessa saranno tanto più distanti dalla descrizione abituale quanto maggiore sarà il numero di patologie concomitanti e quanto più lunga sarà la durata di malattia. La evoluzione della clinica a partire dal paziente è sicuramente ovvia nella sua applicazione in quanto proprio il paziente è il generatore della necessità ed il bersaglio dell'intervento. Tuttavia, la totalità dei documenti di consenso disponibili è ancora incentrata a fornire soluzioni relative alla diverse modalità di presentazione della patologia più o meno complicate da condizioni concomitanti. Tutto ciò crea una sorta di raccolta di suggerimenti a compartimenti stagni che appaiono più didascalici che praticamente utilizzabili e più adeguati ad una trattazione sistematica della materia più che a fornire informazioni di utilizzo pratico. I documenti paradigmatici di questa mentalità sono le linee guida per la gestione della ipertensione arteriosa che dedicano moltissimo

del loro spazio all'aspetto classificativo della patologia, alle modalità di misurazione della pressione arteriosa ed alle loro implicazioni di ordine diagnostico, alla definizione delle strategie generali di intervento in termini di modalità di impiego delle diverse molecole e alla descrizione della diverse condizioni associate alla ipertensione arteriosa con poche e limitate informazioni circa le modalità di intervento specifiche nelle popolazioni di pazienti descritte. Completamente assente è la informazione circa le modalità di approccio ai pazienti in cui la ipertensione si presenta in forma di comorbidità in associazione con condizioni largamente rappresentate nella popolazione ipertesa come le malattie psichiatriche, le malattie croniche infiammatorie, le malattie dell'apparato respiratorio e quelle neurologiche ad andamento cronico (es.m. di Parkinson e parkinsonismo in genere). Un cenno è riscontrabile nelle più recenti linee guida della International Society of Hypertension (ISH) che forniscono anche alcune indicazioni sull'uso preferenziale di determinate classi di farmaci in presenza di comorbidità e possono rappresentare il germe iniziale di documenti basati su quali principi dei quali si avverte la necessità per il prossimo futuro. Naturalmente lo stallo da superare è il concetto inviolabile della dipendenza dei documenti di consenso dalla medicina delle evidenze, intesa in senso stretto come il prodotto di studi clinici controllati, la cui densità andrà progressivamente a ridursi a fronte proprio della impossibilità di prevedere tutte le possibili variabili nella popolazione oggetto dello studio. La soluzione a questo problema potrebbe essere una crescita esponenziale delle evidenze di "tipo C" dette anche Expert Opinion che rappresentano comunque una interpretazione arbitraria della realtà sulla base della esperienza. Per contro, una opinione più corretta e motivata potrebbe derivare da un uso adeguato

Principali vantaggi dell'impiego dei database di utilizzo sanitario

Caratteristiche dei dati	Vantaggi
I dati sono disponibili in formato elettronico	Basso costo d'indagine
I dati includono tutti i servizi sanitari forniti ai beneficiari del sistema di consegna	La storia sanitaria completa di ciascun beneficiario del sistema sanitario potrebbe essere disponibile
Pazienti e dottori non sono coinvolti nella raccolta dati	I risultati sono privi di preconcetti generati dalla consapevolezza di essere sotto osservazione
I dati coprono popolazioni molto ampie	Possono essere indagati risultati che occorrono raramente
Raccolta dati in popolazioni non pre-selezionate	L'informazione riflette lo stato della pratica clinica nella popolazione generale (in particolare laddove l'assistenza sanitaria è assicurata all'intera cittadinanza)

Da ref. n.1

Tabella 1

degli studi osservazionali che raccolgono grandi popolazioni di pazienti reali con le loro caratteristiche di fondo e identificabili a partire dalla analisi del paziente e non della patologia valutando in maniera diretta l'impatto della complessità sul parametro oggetto di valutazione. Naturalmente questo approccio non ha la precisione classificativa degli studi controllati (tabella 1) e può essere soggetto ad una serie di aggiustamenti ed accorgimenti per impedire l'effetto confondente di fattori di confusione legati alla popolazione ed alle sue caratteristiche di base, ma questi aspetti possono essere mitigati applicando regole di aggiustamento basate sulle dimensioni della popolazione e sulla stratificazione per l'impatto delle condizioni concomitanti

in modo da derivare informazioni su una popolazione sfaccettata e multiforme che corrisponde più strettamente alla pratica clinica giornaliera che oggi è oggetto di una regressione di conoscenze ed una ripresa di concetti di autarchia ed arbitrarietà decisionale che solo la osservazione attenta del "paziente" come bersaglio simultaneo della clinica e della ricerca può evitare.

Bibliografia

1. Corrao G, Mancina G Research strategies in treatment of hypertension: value of retrospective real-life data. Eur Heart J 2022

Prevenzione cardiovascolare: il valore aggiunto delle farmacie

Giovambattista Desideri, Serena Altamura

Università dell'Aquila, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente

Le farmacie rappresentano una sede ideale per veicolare, in modo professionale e credibile, i messaggi di prevenzione in tutte le fasce di popolazione. Il progetto "zero eventi cardio- e cerebrovascolari" nasce con l'intento di sensibilizzare gli utenti delle farmacie nei riguardi dei fattori di rischio cardiovascolare, ipertensione in primis.

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte nel nostro paese, essendo responsabili del 44% di tutti i decessi. In particolare, la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte in Italia rendendo conto del 28% di tutte le morti, mentre gli accidenti cerebrovascolari sono al terzo posto con il 13%, dopo i tumori (1,2). Chi sopravvive a un attacco cardiaco diventa un malato cronico, una condizione che modifica la qualità della vita e comporta notevoli costi economici per la società. Secondo i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), la prevalenza di cittadini affetti da invalidità cardiovascolare è pari al 4,4 per mille. Il 23,5% della spesa farmaceutica italiana (pari all'1,34% del prodotto interno lordo), è destinata a farmaci per il sistema cardiovascolare (2). Questi numeri danno una chiara misura di quanto sia importante implementare i programmi di prevenzione cardiovascolare nel nostro Paese.

1. Il "paradosso della prevenzione"

Generalmente l'attenzione delle diverse strategie di prevenzione è rivolta alle persone ad alto rischio, perché in questo gruppo di individui la proporzione di eventi è molto elevata. Tuttavia, va sottolineato che **il numero di eventi più elevato si registra nelle classi di rischio dove la popolazione è più ampia, anche se il rischio è più basso**. Questo fenomeno, ben conosciuto in campo epidemiologico, è noto come "paradosso della prevenzione" che, per l'appunto, afferma che molte persone

esposte ad un rischio piccolo possono produrre più casi di malattia di quanti ne producono poche persone esposte a un rischio elevato (3,4). Questo aspetto è di non trascurabile rilevanza in quanto gli interventi preventivi indirizzati ai pazienti a rischio elevato o molto elevato sono certamente efficaci ma si traducono a livello di popolazione in una riduzione degli eventi numericamente limitata in quanto **la stragrande maggioranza degli eventi si verifica nel resto della popolazione che resta generalmente esclusa dai diversi programmi di prevenzione**.

Negli uomini con un rischio cardiovascolare $\geq 20\%$ (stimato secondo la carta del rischio Progetto Cuore) si verifica mediamente solo un quarto degli eventi totali mentre il restante 75% si verifica in soggetti con un più basso livello di rischio (3). La situazione è analoga nelle donne: le persone a rischio elevato generano solo una piccola parte degli eventi, il 4% (3). È evidente, quindi, che un basso livello di rischio al quale è esposta la larga maggioranza della popolazione produce, in termini assoluti, un danno maggiore di quello derivato da un rischio elevato al quale è esposto un piccolo gruppo di persone. È importante tenere a mente questi concetti per riflettere sull'attuale approccio alla prevenzione delle malattie cronico degenerative, un approccio sostanzialmente fondato su una distinzione tra "soggetti sani", di cui interessarsi poco e nulla, e "soggetti a rischio", individuati utilizzando come criterio di riferimento un de-

terminato livello soglia, da trattare clinicamente con ricorso ai servizi sanitari e alla terapia farmacologica. Invero, gli interventi preventivi possono anche concentrarsi sugli individui a rischio più elevato, ma la prevenzione limitata a gruppi particolari di persone non produce risultati importanti se confrontata con un'azione di prevenzione rivolta all'intera popolazione, perché la maggior parte dei casi di infarto e ictus è legata all'esposizione di moltissimi individui a fattori di rischio moderatamente elevati (3). È evidente, quindi, che **una buona strategia preventiva non deve occuparsi solo degli individui ad alto rischio, ma deve combinare l'approccio dell'alto rischio con un approccio mirato anche alle persone a rischio moderato o basso**, prevedendo interventi che in questi individui mirino a determinare riduzioni anche modeste dei diversi fattori di rischio che, tuttavia, a livello di popolazione possono tradursi in una prevenzione cardiovascolare di ampia portata.

2. Approccio preventivo di popolazione e approccio preventivo individuale per soggetti ad alto rischio

Geoffrey Rose, un grande epidemiologo, ha teorizzato in modo estremamente puntuale due approcci cardine della strategia preventiva nel suo articolo *Sick individuals and sick populations*, pubblicato per la prima volta nel 1985 e poi riportato nuovamente all'attenzione dei clinici nel 2001. I due approcci da tenere assolutamente in considerazione sono: l'approccio preventivo di popolazione e l'approccio preventivo individuale per soggetti ad alto rischio (5).

L'approccio preventivo di popolazione si basa sostanzialmente sull'abbassamento del livello medio dei fattori di rischio, spostando l'intera distribuzione dell'esposizione al rischio in una direzione favorevole (5). Un intervento precoce, condotto in soggetti in cui i determinanti del rischio cardiovascolare sono ancora di lieve entità e non hanno prodotto alterazioni tali da non essere più completamente reversibili, ha in sé tutte le potenzialità per azzerare il rischio del paziente (6). All'opposto, un intervento tardivo, pur essendo estremamente efficace nel ridurre il rischio, non è in grado di annullare completamente il rischio medesimo in quanto permane comunque un livello di "rischio residuo" tanto maggiore quanto più elevato è il rischio di base (7). Queste considerazioni sono alla base della raccomandazione *the earlier the better* supportata da tutte le linee guida di prevenzione cardiovascolare che opportunamente suggeriscono un controllo ottimale e precoce dei fattori

di rischio (8). Il principale svantaggio della strategia di popolazione sta nel fatto che offre solo un piccolo beneficio a ciascun individuo, dato che la maggior parte delle persone sarebbero state bene comunque, almeno per molti anni. Una misura preventiva che porta molti vantaggi alla popolazione, infatti, nell'immediato offre poco a ogni singolo partecipante (3).

L'approccio preventivo individuale per soggetti ad alto rischio si applica a soggetti particolarmente suscettibili a sviluppare un determinato evento morboso. La strategia presenta alcuni vantaggi evidenti, quali il fatto di produrre interventi che sono adatti specificamente per gli individui a cui vengono consigliati, di aumentare la motivazione tanto nei medici quanto nei pazienti, di consentire un utilizzo più efficace delle risorse con costi relativamente limitati e di offrire un rapporto rischi-benefici più favorevole. Se si prevede, infatti, che l'intervento potrà avere qualche effetto avverso o costoso, e se il rischio e il costo sono quasi uguali per tutti, allora il rapporto tra costi e benefici sarà più favorevole dove i vantaggi sono maggiori (5). L'approccio preventivo individuale per soggetti ad alto rischio presenta la sua principale limitazione nella aleatorietà connessa al concetto di rischio cardiovascolare. Gran parte degli individui con fattori di rischio saranno in salute per anni, anche in assenza di interventi preventivi. Al contrario, una malattia imprevista può colpire qualcuno che è appena risultato negativo ad uno screening.

Entrambi gli approcci hanno una documentata validità ma **il presupposto fondamentale per una piena efficacia è rappresentato dalla loro completa e diffusa applicazione**. Invero, ampie fasce di popolazione a rischio cardiovascolare basso o moderato sfuggono agli interventi di prevenzione – nella generalità dei casi basati su "semplici" modifiche dello stile di vita o limitati interventi farmacologici – in quanto si tratta per lo più di giovani adulti in buone condizioni di salute che proprio in ragione di ciò raramente si confrontano con il medico curante. Del pari sconcertante è l'analisi del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. I dati dell'*European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events* (EUROASPIRE) V dimostrano che ampie fasce di popolazione a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato continuano a seguire uno stile di vita poco salutare e non raggiungono un controllo soddisfacente dei principali fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione, diabete e dislipidemia (9).

Distribuzione delle fasce d'età

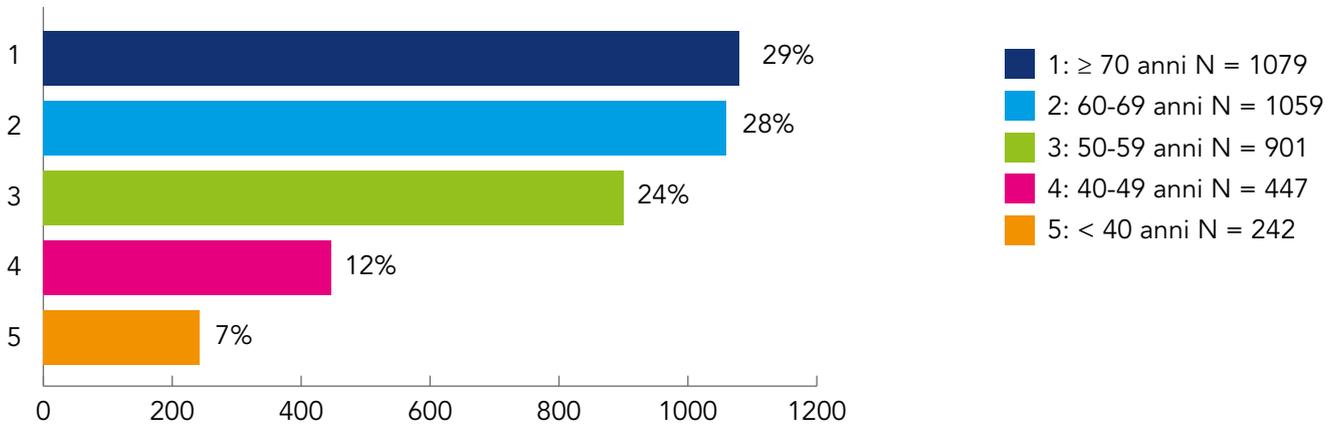


Figura 1

3. Esiti del progetto "Zero eventi cardio- e cerebrovascolari" 2021

Quanto sopra esposto dimostra una stringente necessità di ampliare gli ambiti di intervento delle strategie di prevenzione per implementare sia gli interventi a livello di popolazione che quelli sui soggetti ad alto rischio. Certamente **le farmacie rappresentano una sede ideale per veicolare, in modo professionale e credibile, i messaggi di prevenzione in tutte le fasce di popolazione.** Questo solido convincimento ha rappresentato la base su cui è stato sviluppato il progetto "zero eventi cardio- e cerebrovascolari", nato alcuni anni orsono sotto l'egida della Fondazione per la ricerca sull'ipertensione arteriosa della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e della Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG) con l'intento di sensibilizzare gli utenti delle farmacie nei riguardi dei fattori di rischio cardiovascolare, ipertensione *in primis*. Oggi più che mai le farmacie rappresentano, infatti, importanti strutture di riferimento per i pazienti in ragione della loro diffusione capillare e dei preziosi consigli che possono fornire agli utenti in tema di salute. È evidente, quindi, che le farmacie sono un riferimento di grande utilità per le iniziative di promozione della salute e del benessere e di prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Il progetto, riproposto nella sua nuova edizione 2021, ha visto la partecipazione di numerose farmacie su tutto il territorio nazionale che hanno ospitato, in spazi dedicati, infermieri professionali che hanno somministrato

agli utenti delle farmacie un questionario sulla stima del rischio cardiovascolare e misurato la pressione arteriosa con apparecchi automatici messi cortesemente a disposizione dalla CORMAN. Il progetto prevedeva anche la dispensazione di consigli da parte degli infermieri adeguatamente formati sugli stili di vita più salutari e sull'importanza dell'aderenza alle terapie prescritte dal medico e la distribuzione di materiale informativo. Gli utenti che si sono mostrati interessati hanno ricevuto anche informazioni sulla corretta misurazione della pressione arteriosa a livello domiciliare e sull'interpretazione dei valori misurati.

3.1 Caratteristiche del campione d'analisi

L'elevato numero di utenti che hanno aderito al progetto nel 2021 – ben 4.169 – dimostra chiaramente il ruolo strategico delle farmacie anche, e soprattutto, nelle condizioni di maggiori criticità quali quelle imposte dalla attuale pandemia. Il campione finale su cui sono state calcolate le frequenze riportate qui di seguito consisteva di **3.728 utenti** (per l'esclusione di 441 partecipanti per dati incompleto o parziali). Di questi, il **65% erano donne** ed erano **principalmente over 70 (29%) o appartenenti alla fascia d'età 60-69 anni (28%) o 50-59 anni (24%)**. I giovani erano decisamente meno rappresentati (12% di età compresa tra 40 e 49 anni e 7% di età < 40 anni). La distribuzione dell'età è simile se si considerano donne e uomini separatamente (Figura 1). Questa distribuzione demografica può essere indicativa

sia di come i soggetti anziani siano quelli che maggiormente necessitano di supporto da parte delle farmacie, sia di come essi abbiano un maggiore interesse nel partecipare a iniziative quali la *survey* in oggetto.

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nel campione analizzato è risultata elevata, con il **41% degli utenti che ha dichiarato di sapere di essere iperteso** e il 4% che ha affermato di non sapere. Solo il 2% ha riferito di essere affetto da fibrillazione atriale, mentre la prevalenza di **ipercolesterolemia nota** è risultata essere del **43%**. Il 68% dei soggetti consapevoli di essere ipercolesterolemici ha riferito di assumere nutraceutici o integratori, da soli o in associazione a farmaci ipocolesterolemizzanti. Per contro, il 9% degli intervistati non ha saputo riferire in merito alla propria colesterolemia e il 47,5% ha affermato di non avere il colesterolo alto. Infine, la prevalenza del **diabete** noto è risultata pari al **10%**, mentre il 3% degli intervistati ha riferito di non sapere se fosse o meno affetto da diabete. Quasi tutti i soggetti con diagnosi di diabete hanno riferito di assumere almeno un farmaco per il diabete (inclusi insulina e ipoglicemizzanti).

Sono stati poi valutati i diversi fattori legati allo stile di vita noti per influenzare il rischio cardiovascolare. La prevalenza del **fumo di tabacco (16%)** è risultata invariata rispetto alla stessa *survey* svoltasi nel 2020, con un consumo medio di sigarette superiore a 20 sigarette/die nel 27% dei casi. Questo dato è ancora più sconcertante se si pensa che la maggioranza dei fumatori (85%) ha dichiarato di aver iniziato a fumare da più di 15 anni. Inoltre, il 9% degli intervistati ha riferito di essere esposto al fumo passivo, nella stragrande maggioranza dei quali per almeno 1 ora al giorno. Anche questo dato appare di notevole rilevanza se si considera l'importante impatto del fumo passivo sul rischio cardiovascolare.

Circa un individuo su cinque (il 21%) ha affermato di consumare **alcolici** abitualmente mentre il 34% degli intervistati ha riferito di aggiungere spesso o sempre **sale** agli alimenti. È noto come un eccessivo consumo di entrambi possa aumentare i valori pressori (10). Un altro alimento, largamente consumato dagli italiani e con possibili effetti sui valori pressori è il **caffè**. La maggior parte degli intervistati (74%) ha riportato di assumere da 1 a 3 caffè al giorno, per una media sul totale di 2 caffè. Un dato positivo è rappresentato dal fatto che circa la metà degli intervistati ha riferito di assumere 3-4 porzioni di **frutta** al giorno e il 60% di limitare il consumo di **alimenti di origine animale**, spesso ricchi di grassi, a non più di 4 volte a settimana. La frequenza dell'**attività**

fisica nella popolazione in studio è risultata pressoché equamente ripartita tra chi affermava di svolgerne poca (30%), chi di svolgerla spesso (34%) e chi di non svolgerla affatto (36%); inoltre 3 persone su 4 hanno dichiarato di svolgere un **lavoro** sedentario o comunque di lieve impegno fisico. Un altro fattore che influenza il rischio cardiovascolare è lo **stress**. Alla domanda "ritiene di essere sotto stress?", la risposta è risultata equamente ripartita tra le tre possibilità con il 26% che ha risposto "Quasi mai", il 40% "Occasionalmente" e il 34% "Molto spesso". La considerevole esposizione degli intervistati ai diversi fattori di rischio cardiovascolare appare di non trascurabile rilevanza in quanto la cronica azione lesiva dei diversi determinanti del rischio, da soli o variamente combinati, finisce per delineare un profilo di rischio cardiovascolare globale che dipende non tanto e non solo dall'esposizione "puntuale" a tali fattori di rischio quanto dall'intensità e dalla durata temporale dell'esposizione medesima.

Il sondaggio ha inoltre investigato la **familiarità per malattie cardio e cerebrovascolari**: il 41% ha riferito di avere parenti stretti (es. genitori, fratelli, sorelle) con problematiche di questo tipo. Questa percentuale è salita al 60% quando è stato chiesto di riferire la presenza di **familiarità per ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia o diabete**. Il combinarsi di fattori genetici, ambientali e di stile di vita è terreno fertile per l'insorgenza dell'ipertensione e delle sue complicanze cardio-cerebro-vascolari e renali.

3.2 Livelli di pressione arteriosa e rischio cardiovascolare percepito

Una volta analizzati questi fattori, è stata poi posta la domanda relativa al **rischio percepito**. L'analisi del livello di rischio percepito dagli utenti ha confermato una certa **tendenza ad una "autoindulgenza"** nella stima del proprio profilo di rischio visto che la larga maggioranza ha pensato di inquadrarsi in una scala arbitraria di rischio (da 1 a 5, rispettivamente basso, lieve, moderato, alto e molto alto) in una sorta di "comfort zone" (rischio basso nel 30,3% dei casi, lieve nel 35,7% e moderato nel 26,3%) mentre solo una minoranza di utenti ha pensato di doversi collocare nelle fasce di rischio alto (5,9%) o molto alto (1,9%). Questa percezione è stata poi confrontata ai valori medi di pressione sistolica e diastolica rilevati in farmacia con misuratori automatici validati (media di 3 misurazioni effettuate in successione). Sulla scorta dei valori pressori rilevati,

i pazienti sono stati suddivisi in fasce pressorie di riferimento sulla base delle linee guida ESC/ESH 2018. Un'ampia quota della popolazione ha presentato valori di pressione sistolica o diastolica ottimale o normale, mentre circa 1 individuo su 4 rientrava nella categoria degli ipertesi di grado 1, 2 o 3 (Figura 2).

Incrociando i valori pressori rilevati con le risposte fornite dai pazienti sulla presenza o meno di ipertensione nota, abbiamo individuato 4 categorie di pazienti: 1) chi riportava la presenza di ipertensione nota, ma mostrava valori pressori ben controllati (probabilmente grazie ad una terapia efficace), 2) chi riferiva una storia di ipertensione nota e risultava iperteso alla misurazione, 3) chi non riferiva ipertensione nota e mostrava valori pressori nella norma e 4) chi non riferiva ipertensione nota ma risultava iperteso alla misurazione (Figura 3). Sebbene sia confortante osservare che la maggioranza degli individui del campione rientri nella categoria che non presenta né diagnosi per ipertensione né ha mostrato valori pressori oltre la soglia di 140/90 mmHg, desta comunque attenzione l'evidenza che **1 individuo su 7 (il 14%) rientra nella categoria degli "ipertesi inconsapevoli"**.

Considerando **coloro che sapevano di essere ipertesi**, la quasi totalità assumeva farmaci ipertensivi. Tuttavia, **quasi la metà (43%) dei pazienti ipertesi presentava valori pressori maggiori di 140/90 mmHg**, indicazione evidente di quanto sia comune il fenomeno dell'ipertensione non controllata. È evidente che l'implementazione del controllo della pressione arteriosa rappresenti una importante area di intervento nei riguardi degli utenti delle farmacie in ragione della elevata prevalenza di questo fattore di rischio e del suo enorme impatto sul rischio cardiovascolare (8). Un intervento educativo che migliori la consapevolezza del paziente sulla propria condizione di iperteso consente, infatti, di ottenere il coinvolgimento fattivo nel progetto terapeutico più adeguato a ottimizzare il controllo pressorio e di minimizzare il rischio errori nell'assunzione dei farmaci.

Considerando soltanto i soggetti che non hanno riportato ipertensione nota, circa 1 su 4 ha mostrato valori pressori maggiori di 140/90 mmHg. Questa "fotografia" dello stato pressorio ci mostra come l'ipertensione, sebbene molto diffusa in questa popolazione, per lo più anziana, risulti ancora spesso poco monitorata: moltissimi degli ipertesi "consapevoli" hanno

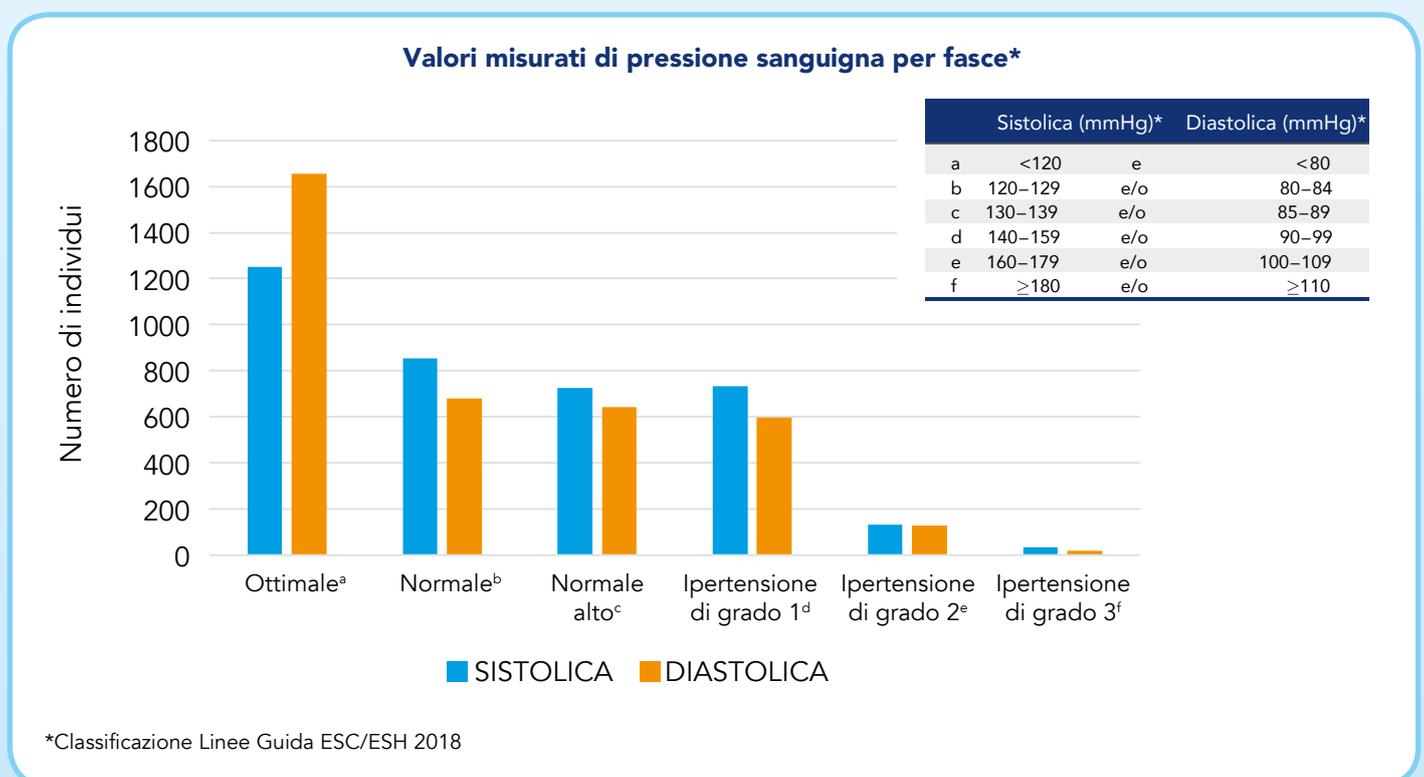


Figura 2

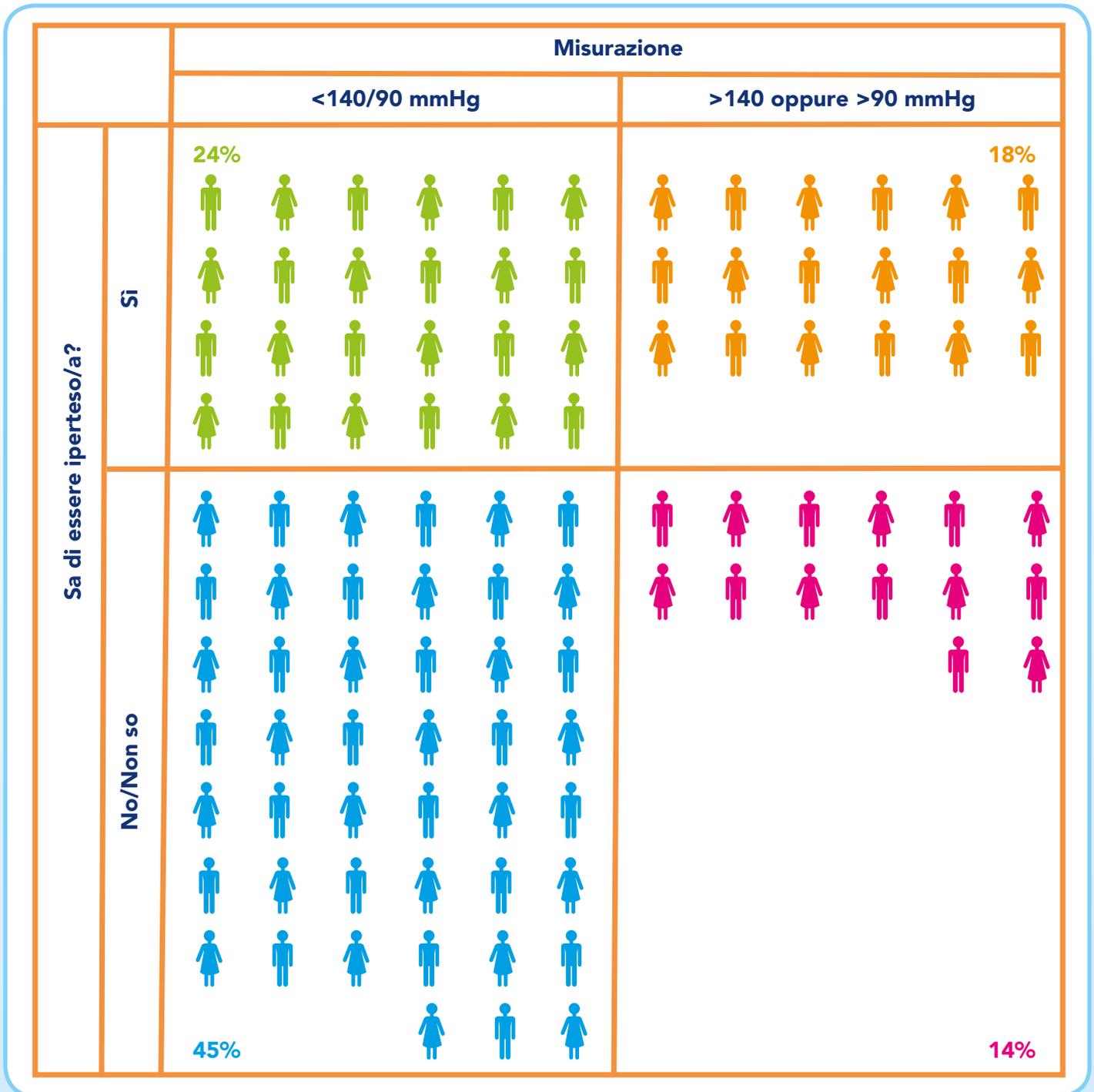


Figura 3

presumibilmente in atto terapie non adeguate a mantenere i valori pressori entro le soglie prestabilite, con una conseguente esposizione al rischio cardiovascolare. Peraltro, una quota non trascurabile di popolazione è esposta inconsapevolmente a tale rischio. In questo

contesto, il ruolo del farmacista può incidere in modo significativo nella gestione del rischio cardiovascolare dei pazienti, sia attraverso una più precisa definizione del livello di rischio sia attraverso una sensibilizzazione degli utenti sull'importanza di un controllo adeguato

dei fattori di rischio e di una ottimale osservanza dei suggerimenti forniti al riguardo dal medico curante. Il farmacista, peraltro, per sua naturale vocazione professionale è sempre molto orientato a fornire consigli sulle strategie di intervento non farmacologiche, tra cui spiccano per rilevanza le modifiche salutari dello stile di vita e, ove opportuno, la supplementazione nutrizionale, e sull'importanza dell'aderenza terapeutica. Le farmacie hanno dunque un ruolo centrale per la loro accessibilità e disponibilità di strumenti tecnici di facile utilizzo che permettano di fare ponte tra le dinamiche di vita quotidiana e una valutazione ed eventuale diagnosi clinica. Il riscontro di elevati valori pressori nei pazienti che non avevano riportato la presenza di ipertensione nota è, purtroppo, un dato piuttosto ricorrente nella letteratura scientifica, al punto che ancora oggi la regola della metà relativamente al controllo della pressione arteriosa sembra avere mantenuto (invero inspiegabilmente...) immutata la sua validità: **circa la metà dei pazienti ipertesi sa di esserlo, tra questi solo la metà viene trattata e tra i trattati solo la metà raggiunge un adeguato controllo pressorio** (11,12,13). La possibilità di misurare la pressione in farmacia, di fornire informazioni su come misurare la pressione al proprio domicilio e sul significato da attribuire ai valori pressori rilevati in ambito domiciliare e, infine, la sensibilizzazione dei pazienti nei confronti dell'importanza strategica di essere aderenti alle prescrizioni farmacologiche e non farmacologiche per il trattamento dell'ipertensione, fa della farmacia il luogo dove il messaggio di salute può meglio coniugarsi con consigli gestionali pratici. A questo riguardo l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa – che nelle farmacie vede senza dubbio il più importante volano di promozione – rappresenta uno strumento ideale per incoraggiare il paziente a partecipare attivamente al trattamento, e quindi ad essere aderente, favorendo l'instaurarsi di una relazione medico-paziente caratterizzata da un buon grado di condivisione delle scelte terapeutiche (14). La farmacia rappresenta la sede ideale per apprendere le informazioni fondamentali sull'automisurazione della pressione arteriosa, sia direttamente dal farmacista che attraverso video tutorial e/o opuscoli informativi, e sperimentare direttamente la semplicità d'uso degli automisuratori della pressione arteriosa. Non deve sorprendere, quindi, che evidenze scientifiche dimostrino in modo convincente come la compartecipazione del farmacista alla gestione dell'i-

perensione arteriosa si traduca in concreti vantaggi in termini di controllo pressorio (15,16). La misurazione domiciliare può rappresentare il fulcro intorno cui far ruotare al meglio una cooperazione gestionale medico-paziente-farmacista finalizzata ad un controllo ottimale dei valori pressori configurandosi, quindi, come un vero e proprio "strumento terapeutico" in quanto il suo uso diffuso può influenzare favorevolmente il successo terapeutico sia in termini di scelte di trattamento sia, soprattutto, in termini di coinvolgimento del paziente nel progetto assistenziale.

3.3 Ipercolesterolemia, diabete e fibrillazione atriale

Per quanto riguarda i valori di colesterolemia rilevati della popolazione in studio, è stato osservato che ben **il 30% di coloro che avevano risposto "No" o "Non so" alla domanda sulla presenza di un'ipercolesterolemia nota ha mostrato valori superiori ai 200 mg/dL**. La distribuzione dei valori del colesterolo nei partecipanti al progetto ha mostrato una più ampia prevalenza nella fascia 160-200 mg/dL, appena prima del valore soglia di 200 mg/dL. Invero, la consapevolezza del proprio stato di normocolesterolemico o ipercolesterolemico non è agevole come nel caso dell'ipertensione arteriosa, per la quale i valori di normalità sono definiti da un'unica soglia per tutti i pazienti (140/90 mmHg per la pressione misurata in ambulatorio e 135/85 mmHg per la pressione misurata in ambito domiciliare) (8), in quanto i livelli desiderabili di colesterolemia variano in relazione al profilo di rischio del paziente (17).

Le farmacie hanno inoltre valutato i valori di glicemia dei soggetti: il range di glicemia a digiuno a più alta frequenza è risultato compreso tra valori di 80 e 110 mg/dL. Di coloro che non avevano riportato la presenza di diabete noto, circa il 4% ha mostrato valori di glicemia > 126 mg/dL, potenzialmente indice della presenza di diabete non noto. Da ultimo, merita menzione il **riscontro del sospetto diagnostico di fibrillazione atriale in 41 soggetti che non avevano precedentemente riportato tale diagnosi, ossia l'1,1% dei partecipanti**.

Questi dati sono di indiscutibile interesse in quanto dimostrano come l'uso diffuso di questi misuratori automatici potrebbe consentire di **svelare la quota sommersa di pazienti con fibrillazione atriale nei quali l'indicazione all'uso della terapia anticoagulante rappresenta una precisa indicazione da parte delle linee guida** (18). È evidente che la decisione se intraprende-

re (e con quale tempistica) successive indagini diagnostiche è sempre di pertinenza del medico di fiducia al quale è importante che il paziente segnali l'eventuale riscontro ripetuto di irregolarità del battito cardiaco. La precisa caratterizzazione dell'aritmia richiede sempre una valutazione elettrocardiografica (ECG basale, ECG dinamico delle 24 ore, *loop recorder*) anche se alcuni misuratori possono suggerire la possibile presenza di fibrillazione atriale con elevata sensibilità e specificità. Ciò che viene richiesto ai moderni misuratori della pressione arteriosa, ovviamente, non è la capacità di porre una diagnosi certa di aritmia ma di segnalare la presenza di una qualsiasi generica irregolarità del ritmo. Queste molteplici informazioni che possono fornire i moderni dispositivi automatici per la misurazione pressoria implicano, ovviamente, l'uso di apparecchi validati da rigidi protocolli internazionali, requisito imprescindibile per poter sfruttare appieno i molteplici vantaggi derivanti dall'automisurazione della pressione arteriosa. Questo aspetto dovrebbe essere ben sottolineato al paziente che nell'acquisto dell'apparecchio può essere fuorviato da offerte particolarmente vantaggiose, soprattutto nel caso di acquisti online, dietro cui si nascondono non di rado apparecchi imprecisi o, comunque, non validati da rigidi protocolli internazionali.

4. Conclusioni

I dati raccolti nel corso della seconda "edizione pandemica" del progetto "zero eventi cardio- e cerebrovascolari" forniscono una ulteriore dimostrazione di quanto sia importante il coinvolgimento delle farmacie in ogni strategia di intervento che miri a migliorare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e, più in generale, lo stato di salute della nostra popolazione. La possibilità di identificare precocemente situazioni misconosciute di aumentato rischio cardiovascolare e di sensibilizzare gli utenti nei confronti delle problematiche cardiovascolari rappresenta una prerogativa della farmacia moderna ed una opportunità da valorizzare al massimo per cercare di ridurre ulteriormente il peso ancora troppo elevato di queste patologie nella nostra società. Questa opportunità era importante prima, lo è ancora di più oggi in ragione dell'ampliamento delle distanze sociali imposte dai disposti normativi per arginare la diffusione pandemica e da atteggiamenti individuali giustamente prudenziali che porterà le farmacie ancora di più al centro della rete assistenziale dei nostri pazienti.

Bibliografia

1. L'epidemiologia per la sanità pubblica, Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/cardiovascolare/>
2. Annuario statistico italiano; capitolo 4, salute e sanità <https://www.istat.it/it/archivio/251048>
3. Giampaoli S, Riccio C, Vannuzzo D. L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2008;9(1): 60-67.
4. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282(6279): 1847-51.
5. Rose G. Sick individuals and sick population. *Int J Epidemiol* 2001;30:427-432.
6. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):791-8.
7. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res*. 2015;116(6):1058-73.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
9. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Mar 20;20:2047487320908698. doi: 10.1177/2047487320908698. Epub ahead of print. PMID: 32195597.
10. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:61-84. doi: 10.1007/5584_2016_147. PMID: 27757935.
11. Scheltens T, Bots ML, Numans ME, et al. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007 Feb;21(2):99-106.
12. Filippi A, Paolini I, Innocenti F, et al. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice. *J Hum Hypertens*. 2009 Nov;23(11):758-63.
13. Tocci G, Nati G, Cricelli C, et al. Prevalence and Control of Hypertension in Different Macro-Areas in Italy: Analysis of a Large Database by the General Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Dec;23(4):387-393
14. Lukolic L. La partecipazione del paziente iperteso al suo trattamento: il ruolo delle emozioni nell'automonitoraggio pressorio. *Patients & Cardiovascular Risk*. 2011;1:39-42
15. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, et al. Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA*

- Netw Open. 2018 Sep 7;1(5):e181617. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1617. PubMed PMID: 30646139; PubMed Central PMCID:PMC6324502.
16. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jul 3;310(1):46-56. doi: 10.1001/jama.2013.6549. PubMed PMID: 23821088; PubMed Central PMCID: PMC4311883.
 17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
 18. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.

Bracciale Intelli Wrap
MISURAZIONE
SEMPLICE
PER RISULTATI
AFFIDABILI

Così puoi dedicarti
alle cose
che ami fare.

BRACCIALE INTELLI WRAP

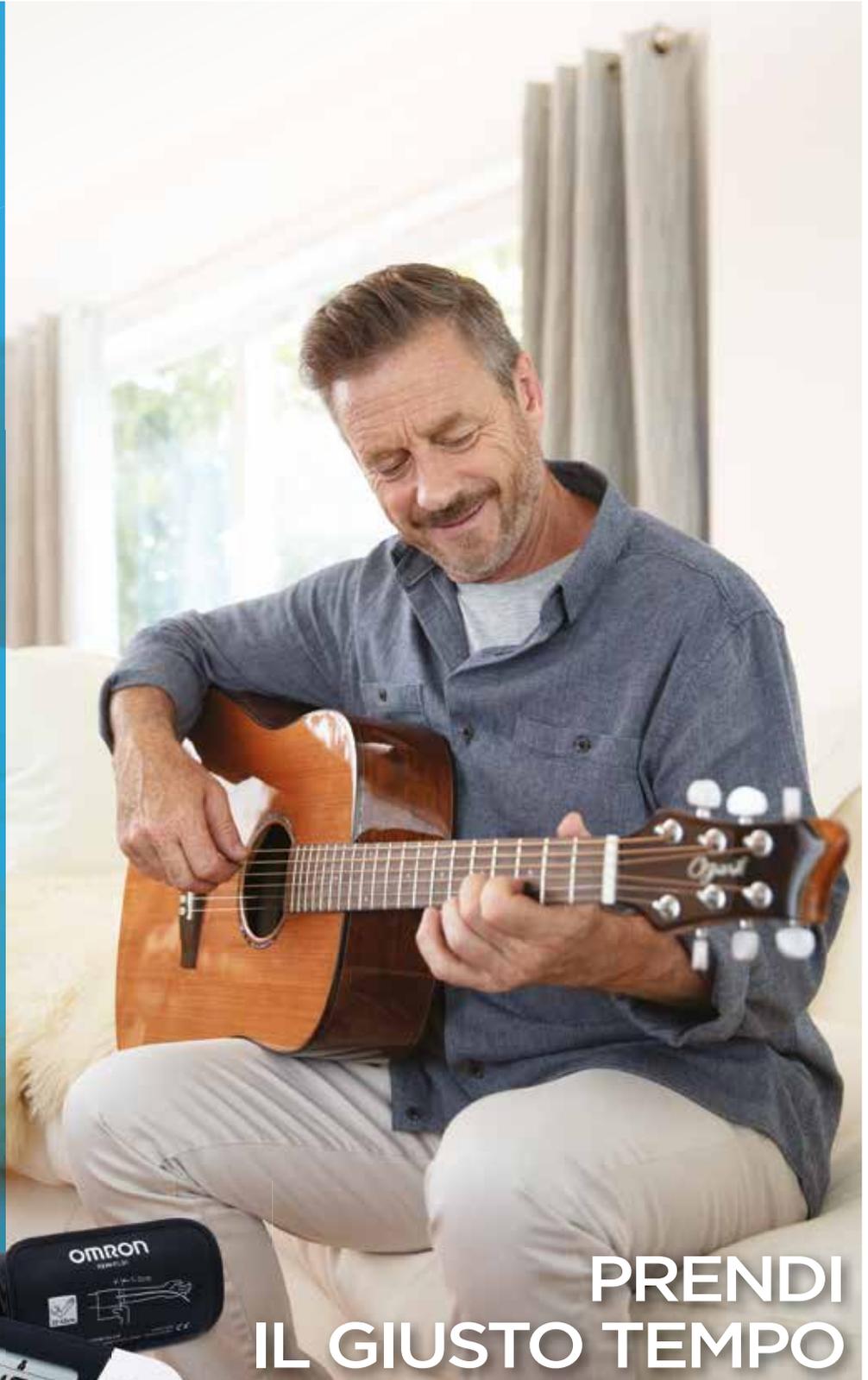
Risultati affidabili in tutte
le posizioni intorno
al braccio.

AFib

Indica la possibile
fibrillazione atriale
e consente di monitorarla
quotidianamente.

OMRON Connect

Misurazioni sempre
a portata di mano.



PRENDI
IL GIUSTO TEMPO

**PER IL TUO
CUORE**



M7 Intelli IT

Misuratore di pressione automatico da braccio.



No.1 più raccomandato dai
CARDIOLOGI*

* Nei misuratori di pressione a domicilio in Europa (EU9),
Kantar Health, indagine su cardiologi (2019)

Variazioni stagionali della pressione arteriosa: serve davvero rimodulare la terapia antipertensiva?

Giorgia Cecchini¹, Serena Altamura², Francesca Crosta³

¹ Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

² Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

³ UOC Geriatria, Ospedale Civile Spirito Santo di Pescara

La comprovata associazione inversa tra pressione arteriosa e temperatura ambientale, riconducibile ai meccanismi fisiopatologici di termoregolazione, ha importanti implicazioni nella gestione terapeutica dei pazienti ipertesi. In presenza di variazioni stagionali della pressione arteriosa è consigliabile verificarne la reale consistenza con misurazioni ripetute, preferibilmente effettuate in ambito domiciliare, ed evitare continui aggiustamenti terapeutici sempre privilegiando la semplificazione della terapia per migliorare l'aderenza.

L'ipertensione arteriosa rappresenta un problema di salute pubblica di prima grandezza a livello mondiale. Uno studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha mostrato che, negli anni dal 1990 al 2010, l'ipertensione è passata dal quarto al primo posto tra le cause di morte evitabile, con circa 8 milioni di morti ogni anno (1). Già nel 2005 si stimava che la prevalenza globale dell'ipertensione, pari a circa 1 miliardo di individui all'inizio del XXI secolo, sarebbe aumentata di circa il 60% nel breve volgere di un quarto di secolo, con una previsione di 1.6 miliardi di soggetti ipertesi entro il 2025 (2). Vi è una chiara relazione continua tra pressione arteriosa e morbilità/mortalità cardiovascolare, e persino modesti incrementi della pressione aumentano in maniera apprezzabile il rischio cardiovascolare (3). Secondo le linee guida dell'ipertensione prodotte dalle Società Europee dell'Ipertensione e di Cardiologia (ESC/ESH) nel 2018, il principale obiettivo del trattamento è rappresentato dalla massima riduzione del rischio a lungo termine di morbilità e mortalità cardiovascolare (3). La riduzione dei valori pressori costituisce la principale condizione per ridurre il rischio cardiovascolare, e per tale motivo

un obiettivo fondamentale della terapia in tutti i soggetti ipertesi è ridurre e mantenere la pressione arteriosa al di sotto di un valore che per la maggioranza dei soggetti ipertesi è pari a 140/90 mmHg (3). Nonostante la normalizzazione della pressione arteriosa sia il principale meccanismo di beneficio sul rischio cardiovascolare del paziente iperteso, nella pratica clinica un soddisfacente controllo dei valori pressori è raggiunto da una percentuale relativamente bassa di pazienti ipertesi (3). Una possibile spiegazione di questa inefficienza terapeutica è l'uso limitato e non corretto della terapia di associazione. L'utilizzo, infatti, della combinazione di più farmaci antipertensivi, può determinare non solo un migliore ma anche più rapido controllo dei valori pressori, un approccio clinico fondamentale nei pazienti a elevato rischio cardiovascolare (3). Infine, la terapia di associazione è generalmente caratterizzata da una miglior tollerabilità in quanto il sinergismo tra le varie classi di farmaci, oltre a potenziare l'efficacia antipertensiva, determina una significativa riduzione degli effetti collaterali (3).

Nella pratica clinica quotidiana si ritiene che l'associa-

zione farmacologica di prima scelta sia quella tra un inibitore del sistema renina-angiotensina-aldosterone (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina II – ACE-Inibitori e inibitori del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II – ARB) e un diuretico a basso dosaggio, molto spesso idroclorotiazide alla dose di 12,5 mg. Questa associazione, razionale e soprattutto molto comoda in quanto largamente rappresentata nelle "combinazioni precostituite" e generalmente ben tollerata, presenta una efficacia relativamente modesta in quanto l'idroclorotiazide a basso dosaggio non rappresenta la miglior scelta terapeutica rispetto ai diuretici non tiazidici quali il clortalidone e soprattutto l'indapamide (3). A tale riguardo è interessante notare come tra le combinazioni ACE-inibitore/diuretico l'associazione perindopril/indapamide presenti robuste evidenze di efficacia antipertensiva e protettiva nei confronti degli eventi, evidenze che possono giustificare una scelta preferenziale in numerosi contesti clinici. Questa specifica combinazione, infatti, si è dimostrata estremamente efficace nel ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari negli studi PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*) (4), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation*) (5) e HYVET (*HYpertension in the Very Elderly Trial*) (6). Si tratta di risultati certamente non sorprendenti se si considera che perindopril è l'ACE-inibitore con la miglior documentazione scientifica di efficacia sulle alterazioni funzionali e strutturali sia del macrocircolo sia del microcircolo arterioso nell'uomo (7-12) probabilmente in ragione delle sue specifiche caratteristiche farmacologiche. Perindopril, infatti, è caratterizzato da una più elevata capacità di penetrazione tissutale e da una maggiore efficacia nel bloccare la degradazione della bradichinina rispetto ad altre molecole della stessa classe (7-8). Negli anni più recenti, alcuni studi clinici controllati hanno dimostrato una particolare efficacia anche per la combinazione tra un ACE-inibitore e un calcio-antagonista, in quanto questa associazione, oltre a una estrema efficacia antipertensiva, garantisce un considerevole effetto sinergico sulla protezione dagli eventi cardiovascolari. Lo studio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) (13), condotto in pazienti con ipertensione arteriosa e fattori di rischio addizionali, ha dimostrato come il trattamento con l'associazione perindopril/amlodipina sia superiore rispetto all'associazione atenololo/bendroflumetiazide nel ridurre gli eventi cardiovascolari, la mortalità totale

La terapia di combinazione presenta innegabili vantaggi gestionali nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Oltre ad avere un effetto additivo e sinergico, gli effetti collaterali addirittura diminuiscono e viene favorita l'aderenza del paziente al trattamento, permettendo così di regolare la posologia senza aumentare il numero di compresse da assumere nel corso della giornata.

e l'insorgenza di nuovi casi di diabete. Analogamente, lo studio ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*) (14), che ha valutato l'efficacia della combinazione benazepril/amlodipina rispetto alla combinazione benazepril/idroclorotiazide in pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare, ha dimostrato come l'associazione ACE-inibitore/calcio-antagonista sia superiore rispetto all'associazione ACE-inibitore/diuretico nel ridurre gli eventi cardiovascolari dei pazienti ipertesi. Infine, è di estremo interesse una analisi post hoc dello studio EUROPA (*European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease*) (15). Questo studio aveva dimostrato l'efficacia del perindopril nel ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti con pregressa cardiopatia ischemica. L'analisi post hoc ha in realtà dimostrato che la migliore efficacia terapeutica del perindopril si osservava nel sottogruppo di pazienti nei quali l'ACE-inibitore era associato a un calcio-antagonista. La particolare efficacia di questo tipo di combinazione poggia su un ottimo sinergismo per quanto riguarda la riduzione dei valori pressori, ma soprattutto su una ottimale interazione per quanto riguarda la protezione d'organo e di conseguenza la protezione dagli eventi cardiovascolari. Indubabilmente, la terapia di combinazione presenta alcuni innegabili vantaggi gestionali nel trattamento dell'ipertensione arteriosa:

- La terapia di combinazione ha un effetto additivo e talora sinergico sulla pressione arteriosa, permettendo così un'efficacia anti-ipertensiva dell'associazione chiaramente superiore rispetto ai componenti singoli (3). In una meta-analisi di 42 trials randomizzati e controllati che avevano arruolato circa 11.000 pazienti ipertesi, l'efficacia anti-ipertensiva dell'associazione di due farmaci con meccanismo di azione complementare era circa 5 volte maggiore rispetto al raddoppio della dose di un singolo farmaco (16). Ciò è particolar-

mente rilevante se si considera che la riduzione della pressione arteriosa indotta dal trattamento determina importanti benefici in termini di prevenzione della cardiopatia ischemica e dell'ictus cerebrale, pari a quelli attesi sulla base degli studi epidemiologici.

- Per alcune associazioni terapeutiche, mentre l'efficacia è sinergica, gli effetti collaterali non lo sono, e possono essere addirittura diminuiti dal ricorso alla terapia di associazione (3,17).
- La terapia di associazione, soprattutto se praticata con associazioni precostituite, favorisce l'aderenza del paziente al trattamento, come è dimostrato dal tasso più contenuto di interruzione del trattamento rispetto ad un approccio che prevede la monoterapia iniziale (3,18)
- La terapia con associazioni precostituite permette infine di regolare la posologia senza aumentare il numero di compresse da assumere nel corso della giornata, condizione anche questa importante per garantire una migliore aderenza al trattamento soprattutto in soggetti che frequentemente devono già assumere altre terapie farmacologiche per condizioni concomitanti (3,19).

Gli indiscutibili vantaggi della terapia di combinazione nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, soprattutto laddove la scelta del clinico ricada sulle associazioni precostituite di 2 o 3 farmaci ipertensivi, dovrebbe giustificare un uso di questa strategia terapeutica ben più ampio di quanto si osservi comunemente (3). Tra le motivazioni che possono condizionare una certa titubanza del clinico nell'usare la terapia di combinazione, c'è senza dubbio il convincimento di una scarsa modularità di tale trattamento in relazione alle caratteristiche del singolo paziente. Invero, tale preoccupazione appare piuttosto infondata in ragione dell'attuale disponibilità di combinazioni di 2 o 3 farmaci antipertensivi di documentata efficacia e a diversi dosaggi che consentono una personalizzazione del trattamento che si adatta al meglio alle specifiche esigenze sia in termini di target pressori che di specifico fenotipo di rischio. Invero, la necessità di una rimodulazione del trattamento antipertensivo rappresenta una evenienza non molto frequente, una volta che sia stato raggiunto un target ottimale. Tra le motivazioni sovente addotte del clinico per giustificare l'esigenza di una modularità del trattamento vi è la necessità, reale o presunta, di adeguare dosi e combinazione di farmaci alle variazioni stagionali della pressione arteriosa. Una

recentissima consensus di un gruppo di lavoro della Società Europea dell'Ipertensione ha opportunamente discusso la reale dimensione di questo problema (20).

Variazioni stagionali della pressione arteriosa: dimensioni del problema

La prima evidenza di una associazione inversa tra temperatura ambientale e pressione arteriosa venne pubblicata nel 1961 da Rose (21). Successivamente numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di variazioni stagionali della pressione arteriosa in relazione a variazioni della temperatura ambientale con valori pressori più alti nei periodi freddi e più bassi nei periodi più caldi (22-25) (Figura 1). Le variazioni stagionali della pressione arteriosa rappresentano un fenomeno globale con dati simili descritti in Paesi diversi con diverse condizioni climatiche, in entrambi i sessi, sia nei normotesi che negli ipertesi, a prescindere dal trattamento seguito (22,23). Dati cross-sectional di 24 studi di popolazione realizzati in 15 paesi in Europa, Asia e Australia dimostrano variazioni stagionali della pressione sistolica di 2,9 mmHg nell'emisfero nord e di 3,4 mmHg nell'emisfero sud con il nadir del decremento pressorio osservato rispettivamente a giugno e gennaio (24). Per la pressione diastolica sono state descritte variazioni stagionali di 1,4 mmHg nell'emisfero nord e di 0,9 mmHg nell'emisfero sud con il nadir del decremento pressorio osservato rispettivamente a giugno e novembre (25-30). In molti individui le variazioni stagionali della pressione arteriosa non hanno rilevanza clinica. Tuttavia, nei pazienti ipertesi in trattamento farmacologico con pressione arteriosa adeguatamente controllata durante i mesi freddi, possono verificarsi durante i mesi più caldi riduzioni pressorie eccessive che possono diventare sintomatiche e richiedere una rimodulazione del trattamento farmacologico (31,32). All'opposto, pazienti con pressione arteriosa adeguatamente controllata durante l'estate possono presentare considerevoli incrementi della pressione arteriosa nei periodi invernali tali da richiedere una implementazione del trattamento seguito. Analoghe fluttuazioni della pressione arteriosa sono state descritte anche in occasione di viaggi tra Paesi con temperature molto diverse. In caso di marcata ipotensione o, all'opposto, di perdita del controllo pressorio appare evidente l'opportunità di una rimodulazione del trattamento antipertensivo. Invero, questa rimodulazione, pur sovente teorizzata, viene poi posta in essere soltanto

Meta-analisi di studi che hanno descritto variazioni stagionali della pressione arteriosa valutate con diversi approcci metodologici

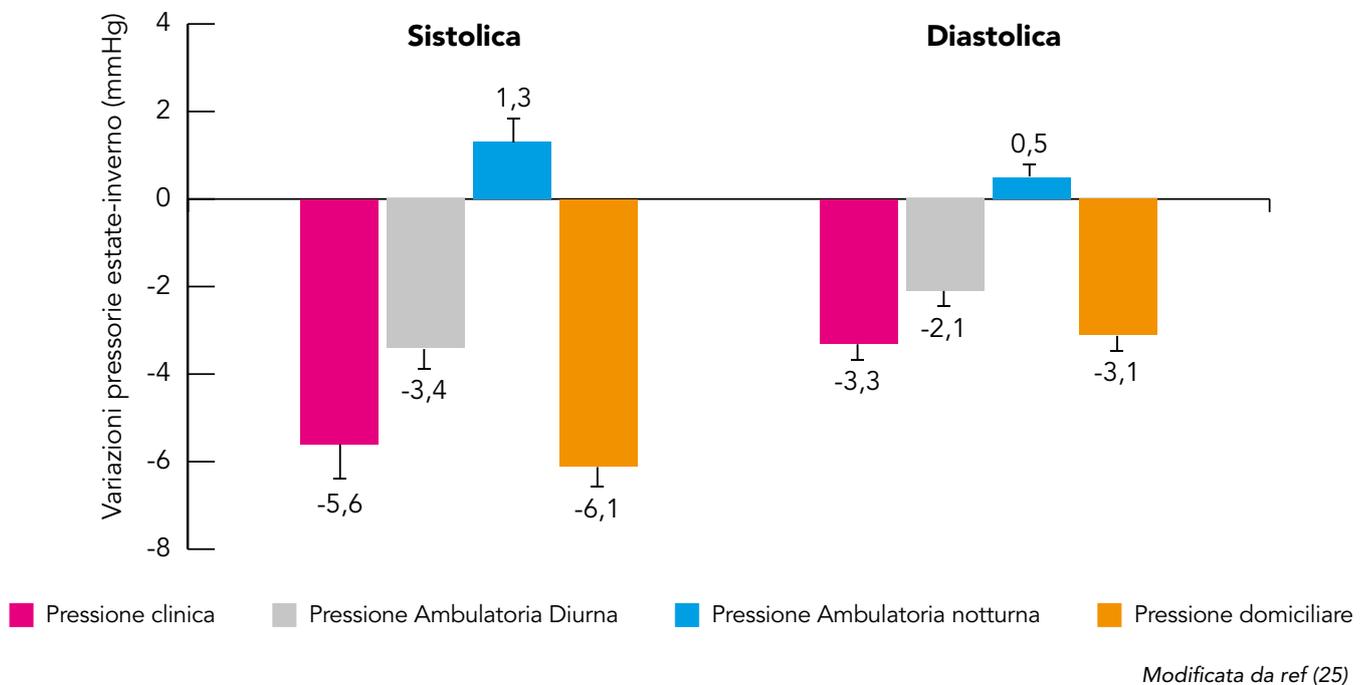


Figura 1

in una modesta percentuale di casi. Uno studio recentemente pubblicato dimostra come solo il 13% dei pazienti visitati presso un centro di riferimento per l'ipertensione arteriosa abbia visto rimodulare il proprio trattamento antipertensivo durante il periodo estivo, con una riduzione della dose soprattutto per i diuretici (32). Invero, il sempre più frequente riscontro di temperature insolitamente elevate durante i mesi estivi fa delle variazioni stagionali della pressione arteriosa un problema di ordine pratico per il clinico.

L'associazione inversa tra pressione arteriosa e temperatura ambientale evidenziata dagli studi epidemiologici è verosimilmente da ricondurre ai meccanismi fisiopatologici di termoregolazione: la vasocostrizione con conseguente incremento delle resistenze periferiche in caso di esposizione alle basse temperature e, all'opposto, la vasodilatazione con riduzione delle resistenze periferiche in caso di esposizione alle alte temperature (20,33). Una riduzione della sudorazione, con conseguente diminuzione della perdita di sale, può ulteriormente contribuire all'innalzamento della pres-

sione arteriosa (20,33). Una riduzione dell'esposizione alle radiazioni ultraviolette in inverno può contribuire all'aumento della pressione arteriosa attraverso una riduzione della biodisponibilità di vitamina D con conseguente incremento della produzione di paratormone di cui è nota la capacità di influenzare il tono vasomotore. La carenza di vitamina D può anche modulare l'attività del sistema renina-angiotensina, la produzione di specie reattive dell'ossigeno, i processi infiammatori e la tolleranza agli idrati di carbonio, meccanismi tipicamente associati alla funzione vascolare e ai livelli pressori (20,34).

Variazioni stagionali della pressione arteriosa: aspetti gestionali

La presenza di variazioni stagionali della pressione arteriosa potrebbe avere evidenti implicazioni terapeutiche, in ragione della possibilità di incrementi anche significativi della pressione arteriosa durante la stagione invernale e di riduzioni del pari significative durante i mesi più caldi. Invero, la rilevanza degli aggiustamenti della tera-

pia antipertensiva in relazione alle variazioni stagionali della pressione arteriosa non è stata mai adeguatamente valutata. Conseguentemente, le attuali linee guida internazionali non forniscono delle indicazioni di ordine pratico (3,35). È innegabile, tuttavia, l'importanza fondamentale di un controllo ottimale della pressione arteriosa e l'opportunità di un adeguamento della terapia antipertensiva laddove la pressione arteriosa risulti troppo alta o troppo bassa, a prescindere dalle cause di tali variazioni. A tale riguardo è interessante notare come le linee guida europee ESC/ESH 2018 opportunamente individuino range di pressione arteriosa più che specifiche soglie da raggiungere con il trattamento antipertensivo (120-130/70-79 mmHg per la pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente) (3). Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che nei pazienti iperte-

si in trattamento farmacologico le variazioni stagionali posso senza dubbio rappresentare una causa comune di scostamento dei valori pressori dal range di normalità (20). È sempre fondamentale, tuttavia, una accurata valutazione clinica ed anamnestica al fine di identificare eventuali concause di variazioni pressorie quali una scarsa aderenza, l'assunzione di farmaci che possono aumentare la pressione arteriosa (ad esempio farmaci antinfiammatori non steroidei), infezioni (ad esempio a livello gastrointestinale) che possono indurre uno stato di disidratazione, oppure perdite di peso o assunzioni eccessive di alcolici o di sale (20). Il miglioramento della climatizzazione ambientale che possa garantire una buona stabilità termica e l'uso di indumenti adeguati certamente possono contribuire a ridurre considerevolmente le variazioni stagionali della pressione arteriosa

Box. 1: Raccomandazioni per la gestione dei pazienti ipertesi in trattamento farmacologico in presenza di rilevanti variazioni gestionali della pressione arteriosa.

- Astenia o ipotensione ortostatica che insorgano nella stagione calda e aumenti della pressione arteriosa che insorgano nella stagione fredda, dovrebbero essere interpretati come possibili variazioni stagionali.
- Le variazioni stagionali della pressione arteriosa dovrebbero essere confermate con misurazioni pressorie accurate e ripetute in ambito ambulatoriale e domiciliare.
- Altre cause di variazioni pressorie (ad esempio disidratazione, perdita di peso, scarsa aderenza al trattamento, assunzione di farmaci o sostanze che possono aumentare la pressione arteriosa, o assunzione di alcolici) dovrebbero essere considerate prima di attribuire tali cambiamenti pressori a variazioni stagionali.
- Durante la stagione calda dovrebbe essere valutata l'opportunità di una rimodulazione al ribasso della terapia antipertensiva quando la pressione scende al di sotto del target raccomandato, soprattutto in presenza di sintomi suggestivi di ipertrattamento.
- In presenza di valori di pressione sistolica <110 mmHg (ambulatoriale, domiciliare o diurna), anche in assenza di sintomi da ipotensione, dovrebbe essere attentamente considerata l'opportunità di una rimodulazione al ribasso della terapia antipertensiva.
- Quando si riduce il trattamento, questo dovrebbe essere effettuato in modo graduale, considerando lo stato di salute generale dell'individuo e partendo dal farmaco con l'indicazione più debole e considerando le comorbidità presenti.
- La rimodulazione al ribasso del trattamento dovrebbe sempre garantire una adeguata copertura pressoria nella 24 ore.
- Modifiche del trattamento per fluttuazioni transitorie della pressione arteriosa non sono necessarie e dovrebbero essere evitate.
- In caso di modifiche del trattamento antipertensivo per variazioni stagionali della pressione arteriosa è importante informare il paziente della possibilità che si osservino variazioni opposte della pressione arteriosa a seguito di cambiamenti opposti delle condizioni climatiche (monitorizzare con regolarità la pressione arteriosa, preferenzialmente in ambito domiciliare o con monitoraggio ambulatoriale).
- Analoghe raccomandazione potrebbero essere proposte ai soggetti che viaggiano da una Paese a clima caldo ad uno a clima freddo, o viceversa.
- È opportuno prevedere un follow-up individualizzato per monitorizzare le variazioni stagionali della pressione arteriosa.

e devono essere sempre adeguatamente considerati, soprattutto per i soggetti più vulnerabili quali gli anziani (20). Una particolare attenzione dovrebbe essere posta nell'evitare frequenti aggiustamenti terapeutici, spesso non necessari, in risposta alle variazioni stagionali della pressione arteriosa (20). Peraltro, non appare inutile sottolineare come la pressione arteriosa sia un parametro continuo con una variabilità dinamica in risposta a fattori interni o esterni o legati a trattamenti farmacologici. Per tale ragione è fondamentale avere piena contezza di quali siano i reali valori pressori del paziente e l'entità di eventuali variazioni stagionali degli stessi (20). La singola misurazione pressoria rilevata nello studio del medico fornisce solo una fotografia istantanea del profilo pressorio del paziente e conseguentemente non riesce ad intercettare gli aumenti pressori più consistenti o le riduzioni pressorie più marcate in corso di trattamento farmacologico. La misurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta il metodo più efficace per intercettare eventuali eccessive variazioni stagionali della pressione arteriosa, tali da suggerire l'opportunità di adeguamenti terapeutici. Gli aspetti gestionali essenziali delle variazioni stagionali della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi trattati sono riportati nel box 1 (20).

Conclusioni

Esistono molte scelte possibili per la terapia del paziente iperteso. Tuttavia, se crediamo nella necessità di utilizzare i risultati degli studi clinici controllati quale parametro principale per decidere il tipo di trattamento, le evidenze della letteratura scientifica identificano nella terapie di combinazione precostituite con 2 o 3 farmaci antipertensivi un approccio moderno e razionale supportato dalle linee guida e da una rilevante mole di dati di efficacia antipertensiva e di protezione cardiovascolare. Queste combinazioni forniscono al clinico un efficace strumento terapeutico per cercare di portare a target la pressione arteriosa nella generalità dei pazienti ipertesi. La possibilità di unire le molecole in un'unica compressa e la disponibilità di diverse combinazioni di dosaggi dei singoli farmaci certamente consente anche di migliorare la *compliance* del paziente senza limitare la possibilità per il clinico di modulare il trattamento in base alle specifiche caratteristiche del singolo paziente, comprese le tanto enfatizzate ma poco considerate variazioni stagionali della pressione arteriosa.

Bibliografia

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-2260.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-223.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 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 and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953-2041.
4. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041
5. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-840.
6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-1898. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011;342:d2234
7. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:15-29.
8. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007;577:1-6.
9. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41:1281-6.
10. Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237-46.
11. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006;48:80-6.
12. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009;54:409-13.
13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. 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;366:895-906
14. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-2
 15. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
 16. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290-300.
 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.
 18. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427.
 19. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26:819-824.
 20. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, et al. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2020 Jul;38(7):1235-1243.
 21. Rose G. Seasonal variation in blood pressure in man. *Nature* 1961; 189:235.
 22. Rosenthal T. Seasonal variations in blood pressure. *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13:267-272.
 23. Wang Q, Li C, Guo Y, Barnett AG, Tong S, Phung D, et al. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2017; 575:276-286.
 24. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* 2014; 100:1517-1523.
 25. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Ntineri A, Anagnostopoulos I, Stergiou GS. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020 May;38(5):791-798.
 26. Yang L, Li L, Lewington S, et al. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23,000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China. *Eur Heart J* 2015; 36:1178-1185
 27. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, et al. Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:919-923.
 28. Alperovitch A, Lacombe JM, Hanon O, et al. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. *Arch Int Med* 2009; 169:75-80.
 29. Wang S, Li M, Hua Z, et al. Outdoor temperature and temperature maintenance associated with blood pressure in 438,811 Chinese adults. *Blood Press* 2017; 26:246-254.
 30. Lewington S, Li L, Sherliker P, et al. Seasonal variation in blood pressure and its relationship with outdoor temperature in 10 diverse regions of China: the China Kadoorie Biobank. *J Hypertens* 2012; 30:1383-1391.
 31. Stergiou GS, Myrsilidi A, Kollias A, et al. Seasonal variation in meteorological parameters and office, ambulatory and home blood pressure: predicting factors and clinical implications. *Hypertens Res* 2015; 38:869-875.
 32. Arakawa K, Ibaraki A, Kawamoto Y, et al. Antihypertensive drug reduction for treated hypertensive patients during the summer. *Clin Exp Hypertens* 2019; 41:389-393.
 33. Modesti PA. Season, temperature and blood pressure: a complex interaction. *Eur J Intern Med* 2013; 24:604-607.
 34. Rostand SG. Vitamin D, blood pressure, and AfricanAmericans: toward a unifying hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1697-1703.
 35. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-1324.

I Sartani nel trattamento dell'ipertensione: focus su Valsartan

Guido Grassi
Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Monza,
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca

Valsartan è un efficace antipertensivo indicato anche per il trattamento dello scompenso cardiaco, nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori, e unico sartano indicato nel trattamento post-infarto miocardico.

1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) e ipertensione

Il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) è un meccanismo ormonale di vitale importanza per la regolazione della pressione sanguigna e l'omeostasi idroelettrolitica. Il sistema viene innescato dalla secrezione dell'enzima renina, prodotto dai reni in risposta a stimoli quali ridotta pressione sanguigna, ipovolemia o scarsità di sodio (1). Al suo rilascio, consegue una reazione a catena che conduce alla produzione di **angiotensina II** ad opera dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), presente nelle cellule endoteliali dei piccoli e grandi vasi. Angiotensina II è un potente vasocostrittore, attiva il sistema simpatico e stimola la secrezione surrenalica di aldosterone con conseguente ritenzione di sodio (1). L'angiotensina II può essere sia circolante che tissutale e si lega a due tipi di recettore definiti **recettore dell'angiotensina II di tipo 1 e 2** (AT1 e AT2). Dei due, AT1 – localizzato in tessuti quali muscolatura liscia, cuore, reni, aorta, cervello, adipociti e placenta – è il principale responsabile dell'aumento della pressione sanguigna (3). Al contrario, AT2 controbilancia AT1 favorendo la vasodilatazione, ma la sua

espressione sembra essere limitata allo sviluppo fetale o in particolari condizioni di stress, e non è ancora ben chiaro come funzioni l'equilibrio tra l'azione di questi due recettori (4,5). Fondamentale è anche l'azione dell'aldosterone, ormone terminale del SRAA, che regola l'equilibrio dei liquidi corporei e di vari elettroliti, tra cui sodio e potassio (1). Il SRAA regola dunque la pressione sanguigna, mantiene la tonicità vascolare e l'omeostasi idroelettrolitica corporea fondamentale per un corretto funzionamento di cuore e reni, senza rispettivi sovraccarichi (2). Tuttavia, la sua attivazione cronica, in molteplici patologie, comporta svariati effetti negativi, soprattutto a livello cardiovascolare.

L'iperattivazione del SRAA ha un'azione fortemente vasocostrittiva, ipertrofica, pro-fibrotica e pro-infiammatoria, a livello della muscolatura liscia, e conduce all'ipertensione sistemica e al rimodellamento dei tessuti cardiovascolari e renali. Inoltre favorisce l'insorgenza e la progressione del danno cardiovascolare in patologie quali ipertensione, infarto miocardico acuto e insufficienza cardiaca cronica. L'attivazione cronica del SRAA è anche coinvolta nello sviluppo di malattie renali croniche, complicazioni epatiche (alimentate

dall'azione pro-infiammatoria), obesità (per l'azione sugli adipociti), diabete e disturbi del sistema nervoso (2). Di fatto, la disregolazione del SRAA alimenta il rischio cardiovascolare e di danno d'organo a cui conseguono eventi clinici anche fatali. Per questa ragione, sono molti i farmaci ideati per agire sull'iperattivazione del SRAA: gli ACE-inibitori impediscono la conversione di angiotensina I in angiotensina II; i sartani bloccano il legame dell'angiotensina II al suo recettore AT1 (per questo noti in inglese come ARBs, *Angiotensin II Receptor Blockers*); e, infine, gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi agiscono a valle, frenando le conseguenze dell'azione dell'aldosterone.

2. Farmaci antipertensivi: antagonisti del recettore dell'angiotensina II o sartani

Il primo antagonista del recettore dell'angiotensina II ad essere approvato è stato Losartan, poi seguito da diversi altri quali Valsartan, Olmesartan, Irbesartan e Candesartan. Come anche gli ACE-inibitori, questi farmaci vengono assunti per via orale ma le differenze nella loro struttura molecolare si traduce in una diversa affinità di legame al recettore e in differenti profili farmacocinetici. I sartani si legano al recettore AT1 impedendo l'interazione con il ligando naturale e **riducendo la pressione sanguigna** attraverso il rilasciamento della muscolatura liscia dei vasi, l'escrezione di sale e acqua e la riduzione del volume del plasma (6). Nella loro azione antipertensiva, i sartani non alterano gittata e frequenza cardiaca e, nonostante l'abbassamento della pressione, non sembrano indurre ipotensione posturale (3). La dissociazione dal recettore è molto lenta, fattore da tenere in considerazione nella farmacocinetica del principio attivo (7). La maggior parte dei sartani commercialmente disponibili controlla la pressione sanguigna sulle 24 ore anche con una singola somministrazione giornaliera, senza alterare il ritmo circadiano, e la loro efficacia persiste nei trattamenti a lungo termine, senza evidenze di tachifilassi (6). I sartani apportano svariati benefici cardiovascolari tra cui: 1) riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, 2) miglioramento della funzione diastolica, 3) riduzione della dispersione anomala del QT nell'elettrocardiogramma, 4) miglioramento della disfunzione endoteliale e 5) miglioramento della capacità delle grandi arterie (6). I sartani sono infatti raccomandati nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta intolleranti agli ACE-inibitori. Lo studio Val-HeFT ha mostrato come l'aggiunta di

Valsartan alla terapia standard riducesse le ospedalizzazioni per scompenso e, nello studio CHARM-Alternative, Candesartan ha ridotto sia le ospedalizzazioni per scompenso che la mortalità cardiovascolare. L'unico dei sartani ad essere impiegato nella gestione dei pazienti che hanno subito un recente infarto del miocardio è Valsartan, che nello studio VALIANT ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile a quella di un ACE-inibitore. I sartani sono stati sviluppati per **superare alcuni limiti del meccanismo d'azione degli ACE-inibitori**, che infatti modulano la produzione di angiotensina II, impedendo la conversione da angiotensina I, ma falliscono nel sopprimerne la produzione da parte di vie enzimatiche alternative (3). Inoltre, gli ACE-inibitori sono causa di un aumento della concentrazione plasmatica di bradichinina, fattore correlato ad alcuni degli effetti collaterali tipici quali tosse secca e rischio di angioedema. Quest'ultima è una reazione rara, ma comunque pericolosa, che può manifestarsi nelle prime settimane di terapia. Rispetto agli ACE-inibitori, i sartani agiscono più a valle e sono associati ad un minor rischio – ma non nullo – di tosse secca e angioedema (7). L'efficacia dei sartani è pari a quella degli ACE-inibitori nel trattamento contro l'ipertensione, sia moderata che severa, e cresce all'aumentare della dose. A inizio terapia, i sartani possono apparire meno efficaci degli ACE-inibitori, in cui però il rischio di ipotensione iniziale è maggiore (7).

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono generalmente farmaci **ben tollerati**: non compromettono la regolazione del flusso ematico cerebrale, il metabolismo del glucosio o dei lipidi, non provocano alterazioni clinicamente significative delle misure di laboratorio di chimica del siero, ematologia e analisi delle urine (6). Il trattamento con sartani prevede l'impiego di una dose iniziale che va poi titolata a raggiungimento della dose target o del massimo dosaggio tollerato. Il loro utilizzo richiede cautela nei pazienti affetti da malattia renale cronica e insufficienza cardiaca, o diabete, e che ricevono diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio, poiché possono causare iperkaliemia (7). Nei pazienti trattati con sartani da lungo tempo, è importante considerare che l'interruzione brusca della terapia può causare un improvviso aumento della pressione. Alcuni effetti collaterali comuni sono mal di testa, vertigine, astenia e infiammazione delle vie respiratorie superiori (5). I sartani sono infine sconsigliati in gravidanza a causa della loro tossicità fetale.

3. Valsartan

VALSARTAN A COLPO D'OCCHIO:



3.1. Indicazioni e posologia

Valsartan (Figura 1) è il secondo bloccante del recettore dell'angiotensina II, dopo Losartan, ad essere stato approvato negli Stati Uniti (nel 1996) per il trattamento dell'**ipertensione**. La prevenzione cardiovascolare attuata da Valsartan va oltre il controllo pressorio: il suo impiego è stato infatti esteso al trattamento dell'**insufficienza cardiaca**, quando gli ACE-inibitori non sono tollerati, ed è l'unico sartano indicato nella gestione del paziente **dopo infarto del miocardio** (8). Valsartan attua una protezione multiorgano agendo a livello cardiovascolare e renale; numerosi studi ne comprovano l'efficacia antipertensiva in anziani, bambini, varie popolazioni etniche e nei pazienti con patologie cardiologiche, nefrologiche o metaboliche. Infine, nei pazienti

ipertesi, Valsartan si è dimostrato capace d'invertire l'irrigidimento aortico, indipendentemente dalle variazioni della pressione sanguigna (9), e di ridurre il rischio di diabete (10).

Valsartan ha un'efficacia dose-dipendente nel ridurre sia la pressione sistolica che diastolica nei dosaggi giornalieri tra gli 80 e i 320 mg. Le indicazioni sulla posologia variano in base alle sottocategorie di popolazione trattate, come emerge dalle indicazioni dell'RCP di Valsartan approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e riportate qui di seguito. Per i **pazienti ipertesi**, la dose iniziale raccomandata corrisponde a 80 mg una volta al giorno; l'effetto antipertensivo necessiterà solitamente di 2 settimane per manifestarsi, mentre l'efficacia massima verrà raggiunta entro le 4 settimane. Nel caso in cui i pazienti non dovessero raggiungere i valori pressori target, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 320 mg (11). Si consiglia sempre di aggiustare la dose in base alla risposta della pressione arteriosa. Nei pazienti che hanno subito **infarto del miocardio**, clinicamente stabili, la terapia iniziale consigliata è di 20 mg due volte al giorno. Invece, nei pazienti affetti da **insufficienza cardiaca**, la dose iniziale è di 40 mg due volte al giorno. In entrambi i casi – infarto del miocardio e insufficienza cardiaca – la dose andrà poi gradualmente aumentata fino al raggiungimento della dose target non oltre la quantità di una compressa da 160 mg due volte al giorno. Un discorso a parte va fatto per la somministrazione di Valsartan nella **popolazione pediatrica** (6-18 anni): nei bambini di peso inferiore a 35 kg la dose iniziale consigliata è di 40 mg una volta al giorno, che aumenta a 80 mg per bambini con un peso superiore. Le dosi massime studiate nei bambini sono di 80 mg per quelli che hanno un peso compreso tra 18 e 35 kg, di 160 mg tra i 35 e gli 80 kg e di 320 mg se il peso è superiore. La sicurezza e l'efficacia di Valsartan nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite, come anche l'utilizzo per il trattamento di pazienti di 6-18 anni con scompenso cardiaco o con infarto miocardico: il farmaco non è quindi raccomandato in queste popolazioni.

Se il paziente non raggiunge i livelli target di pressione sanguigna, va considerata la combinazione di Valsartan con **altri agenti antipertensivi**, con meccanismi d'azione differenti, per ottenere un'azione sinergica (12). Valsartan può essere inoltre somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca e per l'infarto miocardico (trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti,

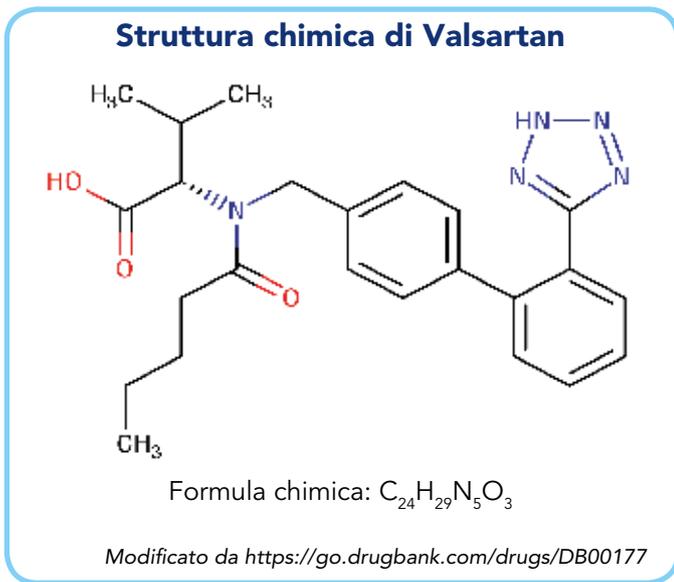


Figura 1

statine e diuretici). L'utilizzo concomitante di Valsartan (o dei sartani in generale) con ACE-inibitori non è raccomandato poiché entrambe le classi di farmaci agiscono sull'attività dell'angiotensina II aumentando il rischio di ipotensione, di iperpotassiemia e di riduzione della funzionalità renale (sconsigliata la co-somministrazione nei pazienti con nefropatia diabetica). Ciononostante, ci sono evidenze di un vantaggio di questo abbinamento in casi d'insufficienza cardiaca (13). Valsartan può essere inoltre associato ad Amlodipina (farmaco calcio-antagonista), a Idroclorotiazide o altri **diuretici**, tenendo presente che questa combinazione diminuirà ulteriormente la pressione sanguigna. La tripla associazione di un ACE-inibitore, Valsartan e un beta-bloccante o un diuretico risparmiatore di potassio non è raccomandata. È infine rilevante menzionare che Valsartan esiste sul mercato in associazione con Sacubitril, un inibitore della nepriliasina, con cui agisce in maniera complementare per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con frazione di eiezione ridotta. Questa combinazione di farmaci è stata definita ARNI (*Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor*).

3.2. Meccanismo d'azione

Valsartan è un antagonista non peptidico e non eterociclico la cui formula chimica è simile a quella del Losartan ma in cui l'imidazolo è stato sostituito con un aminoacido acetilato (Figura 1). I suoi effetti antipertensivi in

monoterapia sono comparabili a quelli di altri sartani, ACE-inibitori, diuretici, beta-bloccanti e calcio-antagonisti (12). Valsartan non altera la frequenza cardiaca e non ha bisogno di essere metabolizzato per essere efficace (14). Valsartan, come tutti i sartani, **si lega selettivamente al recettore AT1** bloccando la cascata di reazioni che porterebbe alla vasocostrizione e all'aumento del volume di sangue circolante – tramite il rilascio di aldosterone dalle ghiandole surrenali – risultando in un aumento della pressione sanguigna (Figura 2). La sua affinità al recettore AT1 è almeno 20.000 volte superiore a quella per AT2, rendendolo il sartano più selettivo di tutta la classe (15). È inoltre possibile che l'aumento di angiotensina II plasmatica stimoli i recettori AT2 non bloccati i quali, contrariamente ad AT1, favoriscono la vasodilatazione contribuendo all'effetto terapeutico generale (16). Non è noto se Valsartan si leghi o blocchi altri recettori ormonali o canali ionici conosciuti che agiscono sulla regolazione cardiovascolare; sembra però mancare di affinità per i recettori adrenergici, di istamina, di sostanza P, muscarinici e di serotonina (14). Poiché Valsartan non agisce su ACE, l'attività catalitica di questo sulla bradichinina è mantenuta, ed è quindi meno probabile che questa classe di farmaci sia associata a tosse.

3.3. Farmacocinetica

Valsartan viene **assorbito** rapidamente dal tratto gastrointestinale dopo la somministrazione orale e ha una biodisponibilità media del 23% con elevata variabilità (7). Secondo le indicazioni fornite dagli RCP del farmaco, il picco di concentrazione di Valsartan viene raggiunto dopo 2–4 ore quando il farmaco è assunto da solo. L'assunzione di cibo riduce il picco di concentrazione plasmatica di circa il 50% e la sua esposizione totale (misurata come AUC) del 40%. Questo, però, non ne compromette significativamente l'effetto terapeutico, ragion per cui Valsartan può essere assunto con o senza cibo. Il volume di **distribuzione** di Valsartan allo stato stazionario, dopo somministrazione endovenosa, è di circa 17L, il che indica che Valsartan non si distribuisce ampiamente nei tessuti. Questo farmaco è altamente legato alle proteine sieriche (94–97%), in particolar modo all'albumina. A pH fisiologico, Valsartan è solubile e principalmente presente nella forma ionizzata (17). Valsartan non viene **biotrasformato** in misura elevata, in quanto soltanto il ~20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono

state identificate basse concentrazioni (meno del 10% dell'AUC di Valsartan) di un suo metabolita idrossilato e farmacologicamente inattivo. Circa il 10% di una dose di Valsartan viene metabolizzata dal fegato, sebbene non è noto quali siano gli enzimi responsabili (7), e il citocromo P450 non sembra essere primariamente coinvolto nel suo metabolismo (8). L'**eliminazione** avviene principalmente tramite la bile per via fecale (più dell'80% della dose) e in misura minore attraverso le

urine (13%), in gran parte come farmaco invariato (7). L'emivita del farmaco è tra le 6 e le 9 ore, ma la sua capacità di ridurre la pressione nelle 24 ore è mantenuta se assunto una volta al giorno.

3.4. Sicurezza e tollerabilità

Valsartan è un farmaco generalmente ben tollerato e gli **effetti collaterali** – specie a basse dosi – sono poco comuni, ma possono includere mal di testa, vertigini,

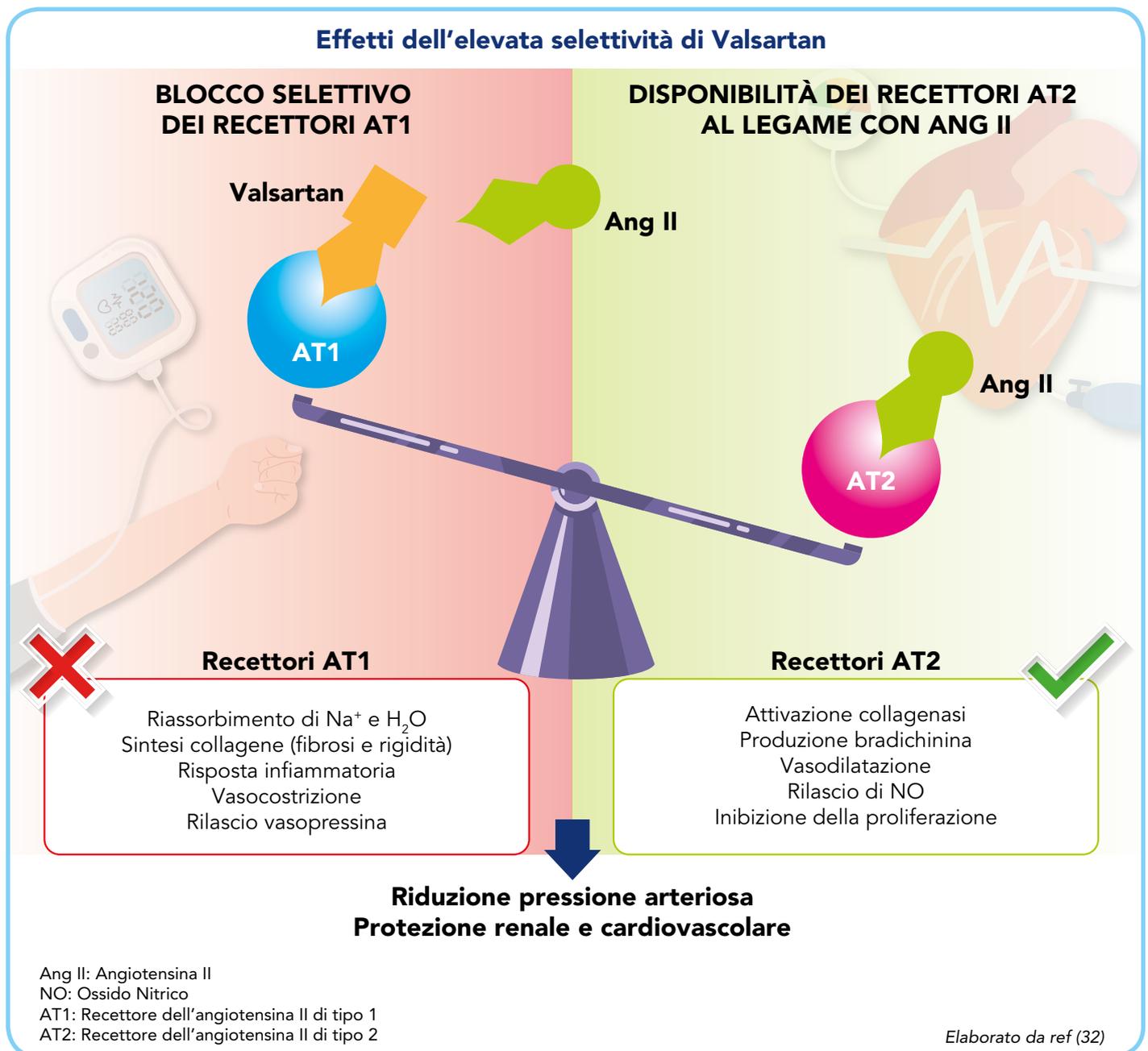


Figura 2

Valsartan mostra un'efficacia simile all'amlodipina nel trattamento dell'ipertensione, ma con benefici addizionali in prevenzione cardiovascolare.

affaticamento, tosse, disturbi gastrointestinali e tossicità fetale (8). Ad esempio, alla dose di 320 mg/giorno, il 9,3% dei pazienti ha riportato di provare vertigini contro il 3,4% nel caso di dosi più basse (80–160 mg/giorno) (7). Le manifestazioni immunoallergiche (rash, febbre, eosinofilia) sono poco comuni (8), ma l'ipersensibilità al principio attivo o ad uno dei suoi eccipienti rientra tra le controindicazioni primarie di Valsartan.

L'uso di Valsartan è controindicato nei pazienti sia adulti che pediatrici con **compromissione epatica grave, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi** mentre, se la compromissione è lieve o moderata in assenza di colestasi, può essere somministrato fino a 80 mg/die. Sono stati riportati rari casi di danno epatico acuto associato a questa terapia, presumibilmente dovuti a una reazione di ipersensibilità che ha causato aumenti transitori di aminotransferasi nel siero, senza sfociare né in un'insufficienza epatica acuta né in un danno epatico cronico (8). L'uso concomitante di Valsartan e Aliskiren (inibitore della renina) è controindicato nei pazienti con compromissione renale e velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 60 mL/min/1,73 m², mentre non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina maggiore a 10 mL/min, se adulti, o maggiore a 30 mL/min, se pediatrici. Non esistono dati clinici nei pazienti pediatrici in caso di livelli di clearance inferiori a 30 mL/min; pertanto, Valsartan non è consigliato in tali pazienti.

Si sconsiglia l'associazione di Valsartan con tutte quelle sostanze che possono aumentare i livelli di **potassio** (integratori, diuretici risparmiatori di potassio, etc.) e, qualora fosse necessario, si raccomanda di monitorarne i livelli sierici. Nell'utilizzo concomitante con ACE-inibitori sono stati riportati aumenti tossici di **litio**. La co-somministrazione con **diuretici**, in pazienti sodio- e/o volume-depleti, può risultare in un abbassamento sintomatico della pressione. In caso di associazione di Valsartan a **FANS** (farmaci antinfiammatori non steroidei), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo e può inoltre aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e indurre un aumento del potassio sierico. Se il paziente presenta

iperaldosteronismo primario, non deve essere trattato con Valsartan in quanto, in questo caso, il SRAA non è attivato.

3.5. Studi più rilevanti:

• Studio VALUE: efficacia di Valsartan sul rischio cardiovascolare a lungo termine nei pazienti ipertesi

Lo studio VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) è un ampio studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, prospettico in cui è stato comparato, a parità di controllo pressorio, il rischio cardiovascolare a lungo termine di Valsartan e Amlodipina. 13.449 pazienti ipertesi (>50 anni) sono stati arruolati, assegnati ai due gruppi di trattamento e seguiti per una media di 4,2 anni (18,19). Al fine di raggiungere valori pressori sistolici/diastolici ottimali (<140/90 mmHg), era previsto il possibile raddoppio delle dosi in monoterapia (da 80 a 160 mg per Valsartan e da 5 a 10 mg per Amlodipina), l'aggiunta di Idroclorotiazide 12,5 mg (anch'esso raddoppiabile) e, nel caso, di un altro farmaco antipertensivo a scelta (eccetto un altro sartano/calcio-antagonista o ACE-inibitore). All'inizio dello studio, solo il 18,9% dei pazienti possedeva valori pressori adeguati, con una media di 153,5/86,9 mmHg nei pazienti che stavano già ricevendo una terapia antipertensiva, e di 168,1/95,3 mmHg nei restanti (19). Dopo 30 mesi questa percentuale era salita al 60,5%, dato rappresentativo di come un **protocollo strutturato e con obiettivi definiti sia fondamentale per raggiungere un controllo ottimale della pressione arteriosa** (19). Le differenze nel controllo pressorio a favore di Amlodipina registrate nei primi 6 mesi, tendevano poi ad annullarsi nella parte successiva dello studio.

Nell'incidenza dell'endpoint primario combinato morbidità/mortalità cardiaca, il confronto dei due farmaci non ha mostrato differenze significative (18). Relativamente agli endpoint secondari, Valsartan ha mostrato una tendenza verso una ridotta incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto ad Amlodipina (4,6% vs 5,3%; P=0,12) e l'infarto del miocardio è risultato significativamente meno frequente nel trattamento con Amlodipina (4,1% vs 4,8%; P=0,02) (18), esito spiegabile da una minore riduzione pressoria nel trattamento con Valsartan (80 mg), non adeguata nei pazienti ad alto rischio. Valsartan ha ridotto, rispetto ad Amlodipina, il rischio d'insorgenza di fibrillazione atriale (3,67% vs 4,34%, P<0,05), in particolare nella sua forma persistente (1,35% vs 1,97%, P<0,005) (20) e ridotto la fre-

Valsartan riduce il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e migliora la qualità della vita percepita dei pazienti.

quenza di diabete di nuova insorgenza (9,8% vs 11,8%; $P=0,001$) (10).

Una sotto-analisi di 7.080 pazienti ha successivamente confrontato gli endpoint primari e secondari dei pazienti nei gruppi in monoterapia. Sono stati inclusi coloro che, al termine di un periodo di 6 mesi previsto dal disegno dello studio, avevano raggiunto e mantenuto i valori pressori target in monoterapia. Il tasso di eventi cardiovascolari nei gruppi in monoterapia sono risultati di 16-39% in meno rispetto allo studio VALUE principale (21), mentre il confronto tra due farmaci i non ha mostrato significative differenze nell'endpoint primario composito (ictus, infarto miocardico e morte per tutte le cause) nella popolazione selezionata. Rispetto agli endpoint secondari, si è osservata **una riduzione significativa dell'incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nella monoterapia con Valsartan rispetto a Amlodipina** ($P<0,05$), spiccatamente evidente negli esiti a lungo termine (Figura 3) (21). Riguardo ai possibili effetti avversi, sia lo studio VALUE che un altro studio (18, 22) hanno mostrato una migliore tollerabilità da parte di Valsartan rispetto ad Amlodipina (20,2% vs 31,9%; $P<0,005$), in particolar modo per quanto riguarda l'incidenza di edema, nettamente più frequente nel gruppo Amlodipina (26,8% vs 4,8%; $P<0,001$) (22). In conclusione, lo studio VALUE – rilevante sia per metodo, durata che ampiezza del campione – ha corroborato le evidenze di efficacia antipertensiva e di protezione cardiovascolare e metabolica di Valsartan.

• **Studio MARVAL: Valsartan come agente contro la microalbuminuria nei pazienti diabetici ipertesi**

Lo studio MARVAL (*MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan*) è stato progettato per valutare l'effetto di Valsartan sull'escrezione di albumina nelle urine, un importante fattore di rischio renale e cardiovascolare, nei pazienti con diabete di tipo 2. L'albumina, proteina tipicamente plasmatica, dovrebbe essere quasi assente nelle urine e la sua presenza, anche in scarsa quantità (microalbuminuria), è indice di nefropatia diabetica. Il blocco del SRAA riduce la microalbuminuria, ma non era chiaro se questo effetto fosse dipendente o meno dalla riduzione della pressione sanguigna. In questo stu-

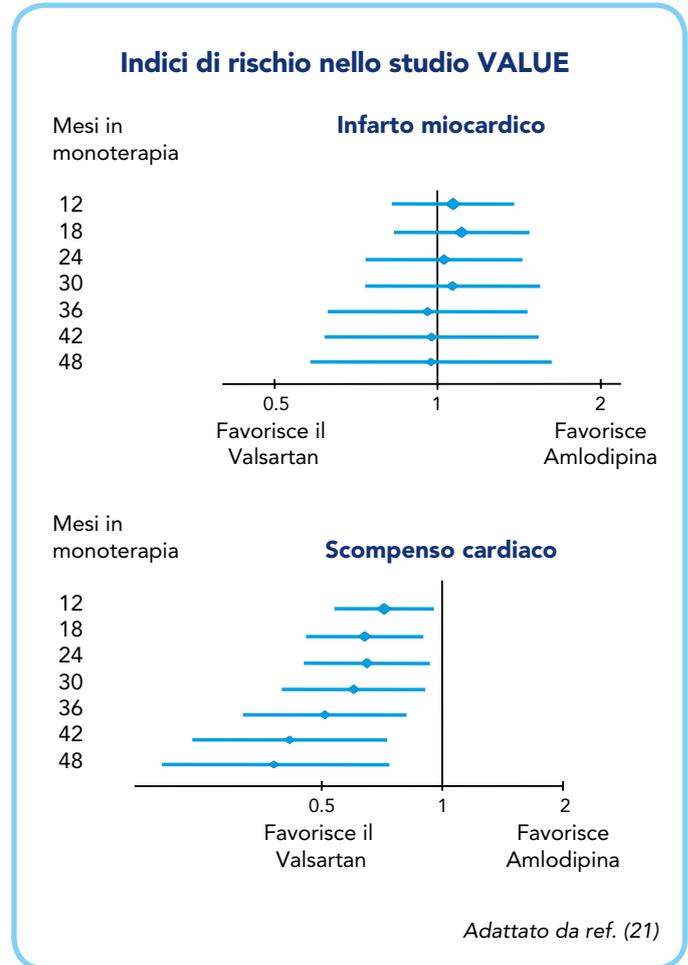


Figura 3

dio, sono stati coinvolti pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, con o senza ipertensione, e assegnati casualmente a una terapia con Valsartan 80-160 mg/die o con Amlodipina 5-10 mg/die per 24 settimane (23). Valsartan si è rivelato efficace nel ridurre la microalbuminuria (Figura 4): solo il 56% dei pazienti presentava microalbuminuria dopo il trattamento, rispetto al 92% del gruppo con Amlodipina ($P<0,001$). Inoltre, il 29,9% dei pazienti del gruppo Valsartan è tornato a normoalbuminuria, rispetto al 14,5% del gruppo Amlodipina ($P=0,001$). La riduzione della pressione arteriosa è risultata comparabile nei due gruppi (sistolica/diastolica: -11,2/-6,6 mmHg per Valsartan, -11,6/-6,5 mmHg per Amlodipina), congruentemente con l'esito dello studio VALUE precedentemente menzionato (19, 24).

Un altro studio (DROP; *Diovan Reduction Of Proteinuria*) ha successivamente esplorato quale dose di Valsartan fosse più efficace nella riduzione dell'albuminuria (25).

Sono stati selezionati pazienti con diabete di tipo 2, albuminuria pari a 20–700 µg/min e ipertensione (>90/140 mmHg), randomizzati in tre gruppi di trattamento (160 mg, 320 mg e 640 mg* di Valsartan) e seguiti per 30 settimane. Elevate dosi di Valsartan hanno ridotto più efficacemente l'albuminuria rispetto alle dosi da 160 mg, indipendentemente dalla pressione sanguigna (25): alla 30esima settimana, la variazione percentuale di albuminuria dal basale era del 25% nel gruppo a 160 mg, del 51% nel gruppo a 320 mg e del 49% nel gruppo a 640 mg*. Il 24,3% dei pazienti sono tornati a livelli di albuminuria normale con la dose da 640 mg* rispetto al 12,4% di quella a 160 mg (P<0,01). Tutte le dosi di Valsartan hanno significativamente ridotto la pressione sanguigna (P<0,001) e quella a 640 mg* ha permesso di raggiungere i livelli pressori target in una maggiore percentuale di pazienti rispetto alle altre due che sono risultate simili (34% vs 25% P=0,019). Nei 108 pazienti che hanno raggiunto valori pressori target (<80/130 mmHg), la riduzione di albuminuria è risultata maggiormente significativa alla dose di 640 mg* vs 160 mg (25). * Dose non approvata per l'ipertensione, né commercializzata in Europa.

• **Studi VALIANT e Val-HeFT: efficacia di Valsartan nel trattamento del post-infarto miocardico e dello scompenso cardiaco**

Lo studio VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iN-farcTion) ha valutato l'efficacia di Valsartan nel trattamento dell'infarto recente del miocardio, confrontandola a quella di Captopril, un ACE-inibitore (26). Gli ACE-inibitori riducono il rischio di eventi come l'infarto del miocardio e, precedentemente allo studio VALIANT, non era noto se anche i sartani esibissero questa caratteristica. È possibile, infatti, che l'aumento di bradichinina, dovuto alla mancata scissione di questa molecola da parte dell'enzima ACE, e l'aumentata stimolazione del recettore AT2, conseguente al blocco del recettore AT1, inducano entrambi ulteriori effetti di protezione cardiovascolare (e.g. vasodilatazione). Allo scopo di investigare questa possibilità, è stata confrontata la frequenza di eventi in pazienti trattati con Captopril (n=4.909), Valsartan (n=4.909) o la loro combinazione (n=4.885) su una popolazione di 14.703 individui. VALIANT ha rappresentato la più grande coorte di pazienti con scompenso cardiaco o disfunzione sistolica ventricolare sinistra dopo infarto miocardico ad essere inserita in uno studio controllato randomizzato (26). Al

follow-up (effettuato ad una mediana di 24,7 mesi dall'inizio dello studio), l'incidenza della mortalità per tutte le cause è risultata essere statisticamente comparabile nei tre gruppi (Figura 5) (27). La pressione sistolica/diastolica media era di 127/76 mmHg nel gruppo Captopril,

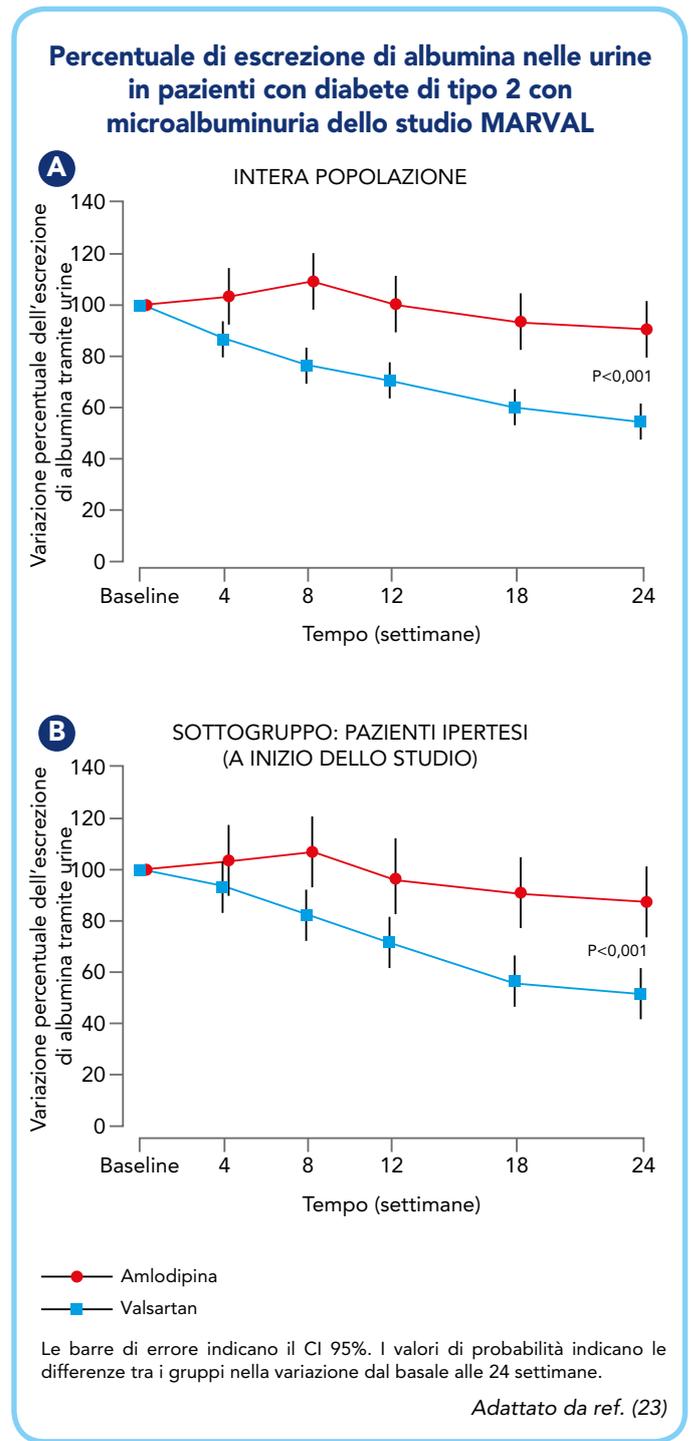


Figura 4

127/75 mmHg nel gruppo Valsartan e 125/75 mmHg nel gruppo combinato. Rispetto a Captopril, la pressione arteriosa è risultata lievemente inferiore nel gruppo Valsartan (-0,9 mmHg; $P < 0,001$), e ulteriormente più bassa con la combinazione dei due farmaci (-2,2 mmHg; $P < 0,001$). In conclusione, Valsartan ha un'efficacia comparabile a quella di un ACE-inibitore, come Captopril, nel ridurre i tassi di mortalità nei pazienti ad alto rischio dopo un infarto miocardico.

Lo studio Val-HeFT (*Valsartan-Heart Failure Trial*) ha invece vagliato la possibilità di aggiungere Valsartan alla terapia standard con ACE-inibitori per lo scompenso cardiaco (13). Sono stati confrontati 1.532 pazienti che hanno ricevuto il supplemento di questo sartano (da due dosi di 40–160 mg) contro 1.502 assegnati al placebo (13). La mortalità è risultata comparabile tra i due gruppi (21,8% vs 22,5%) mentre gli **endpoint di morbilità** (arresto cardiaco, ricovero per scompenso, somministrazione di agenti cardiovascolari inotropi o vasodilatatori ≥ 4 ore) **sono risultati inferiori nel gruppo Valsartan** (31,0% vs 36,3%, $P = 0,002$) nei pazienti ri-

ceventi ACE-inibitori ma non beta-bloccanti (Figura 6). Valsartan ha inoltre ridotto significativamente la pressione sanguigna sistolica/diastolica (-7,37/-4,85 mmHg Valsartan vs -3,94/-3,44 mmHg placebo), il diametro ventricolare sinistro in diastole (-0,08 cm/m² Valsartan vs -0,03 cm/m² placebo) e aumentato la frazione di eiezione (+3,88% Valsartan vs +2,72% placebo). Tutti questi effetti benefici cardiovascolari sono perdurati lungo tutto il decorso dello studio, avvalorando l'esito posi-

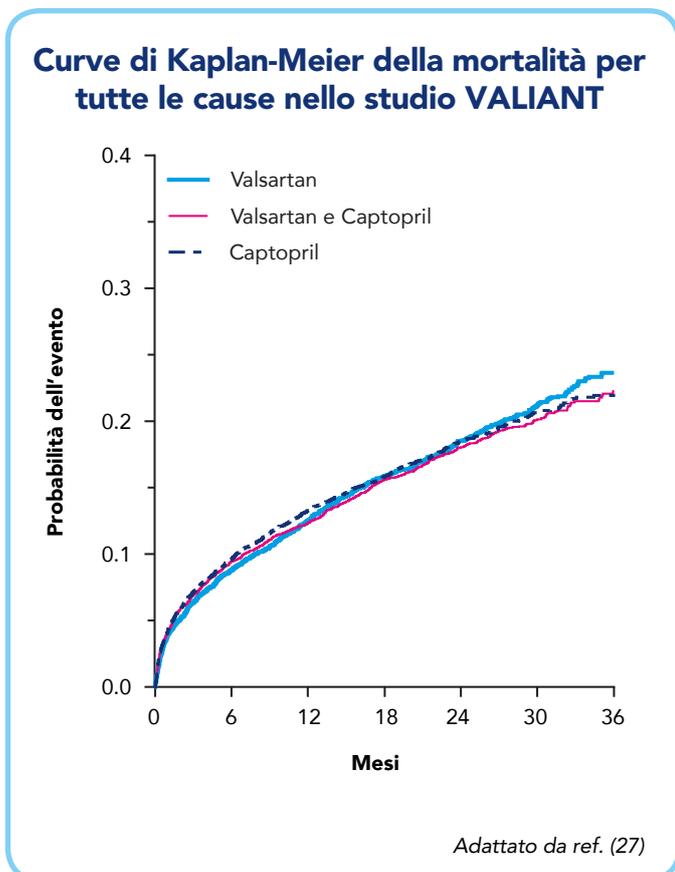


Figura 5

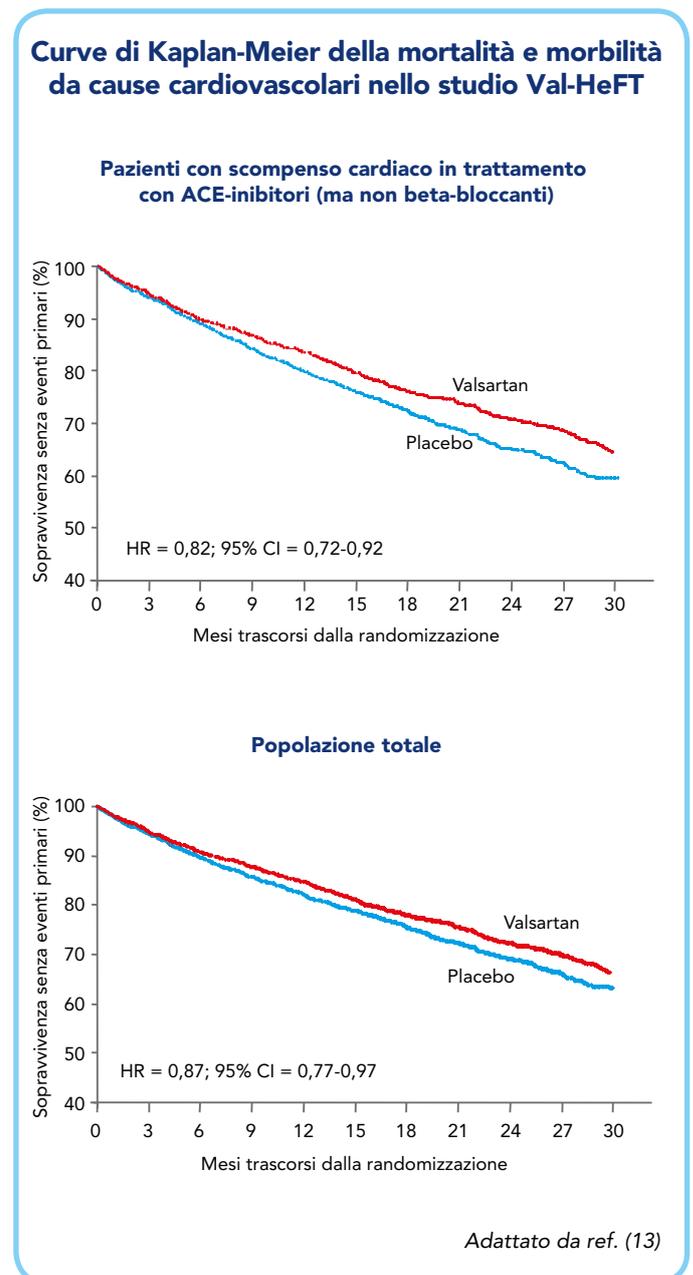


Figura 6

tivo apportato dall'aggiunta di questo sartano. Nella valutazione dei livelli circolanti di noradrenalina (NA), di peptide natriuretico di tipo B (BNP) e di aldosterone – considerati fattori prognostici di morbilità e mortalità cardiovascolare – il trattamento con Valsartan ha mostrato livelli finali significativamente inferiori per ciascuno di questi marker rispetto al placebo (NA: 462,4 pg/mL vs 505,1 pg/mL; BNP: 154,9 pg/mL vs 197,0 pg/mL; aldosterone: 114,0 pg/mL vs 160,8 pg/mL), congruente con l'efficacia cardioprotettiva di questo farmaco (13). È anche stato ipotizzato che la disattivazione neuroendocrina dovuta alla diminuzione di NA e BNP avesse un ruolo significativo nella progressione dello scompenso cardiaco (28). In successive rianalisi, si è anche mostrato come Valsartan avesse significativamente ridotto i livelli di proteina C reattiva, marker critico d'infiammazione vascolare (29). Infine, è stata osservata **una diminuzione del 53% dei ricoveri per scompenso cardiaco** (30), una riduzione del 37% del rischio di sviluppo di fibrillazione atriale (31) e, infine, una migliore qualità di vita percepita, valutata tramite questionario, nei pazienti trattati con Valsartan (13).

3.6 Conclusioni

Valsartan è un farmaco antipertensivo appartenente alla classe dei sartani, o bloccanti del recettore AT1 dell'angiotensina II, farmaci con una documentata efficacia antipertensiva legata principalmente ai loro effetti di vasodilatazione, induzione di natriuresi con conseguente riduzione della volemia e riduzione del tono simpatico. L'azione antipertensiva di Valsartan è comparabile a quella degli ACE-inibitori (27), ma con una riduzione del rischio di alcuni tipici effetti collaterali di questi farmaci quali tosse secca e angioedema. Valsartan è un farmaco ben tollerato, che può essere utilizzato in monoterapia o, se necessario, in combinazione con altri farmaci antipertensivi quali diuretici e calcio antagonisti. Oltre che per il trattamento dell'ipertensione, Valsartan è l'unico sartano ad essere indicato nel trattamento dell'infarto miocardico recente e viene impiegato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori. Valsartan inoltre ha una documentata efficacia in termini di nefroprotezione nei pazienti ipertesi e di riduzione della proteinuria. In conclusione, Valsartan risulta essere uno strumento farmacologico versatile e maneggevole di indiscutibile utilità nella gestione dei pazienti con problematiche cardiovascolari, renali e metaboliche.

Bibliografia

1. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019 Mar;33(2):363–82.
2. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017 Oct;94:317–25.
3. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res.* 2017 Oct;124:116–25.
4. Ram CVS. Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects. *Am J Med.* 2008 Aug;121(8):656–63.
5. Hernández-Hernández R, Sosa-Canache B, Velasco M, Armas-Hernández MJ, Armas-Padilla MC, Cammarata R. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002 Mar;16 Suppl 1:S93-99.
6. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000 Apr;14 Suppl 1:S73-86.
7. Dina R, Jafari M. Angiotensin II-receptor antagonists: an overview. *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Jul 1;57(13):1231–41.
8. Angiotensin II Receptor Antagonists. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2022 Apr 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548642/>
9. Nakamura T, Fujii S, Hoshino J, Saito Y, Mizuno H, Saito Y, et al. Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases arterial stiffness independently of blood pressure lowering in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2005 Dec;28(12):937–43.
10. Kjeldsen SE, Julius S, Mancina G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens.* 2006 Jul;24(7):1405–12.
11. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD003822.
12. Black HR, Bailey J, Zappe D, Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. *Drugs.* 2009;69(17):2393–414.
13. Krum H, Carson P, Farsang C, Maggioni AP, Glazer RD, Aknay N, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur J Heart Fail.* 2004 Dec;6(7):937–45.
14. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation.* 2001 Feb 13;103(6):904–12.
15. Siragy HM. Angiotensin receptor blockers: how important is selectivity? *American Journal of Hypertension.* 2002 Nov 1;15(11):1006–14.
16. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent Progress in Angiotensin II Type 2 Receptor Research in the Cardiovascular System. *Hypertension.* 1999 Feb;33(2):613–21.

17. Siddiqui N, Husain A, Chaudhry L, Alam MS, Mitra M, Bhasin PS. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. :8.
18. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2022–31.
19. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt F, Ekman S, et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2003 Jul;16(7):544–8.
20. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2008 Mar;26(3):403–11.
21. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension*. 2006 Sep;48(3):385–91.
22. Malacco E, Vari N, Capuano V, Spagnuolo V, Borgnino C, Palatini P, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study. *Clin Ther*. 2003 Nov;25(11):2765–80.
23. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):672–8.
24. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) Trial. *Hypertension*. 2006 Sep;48(3):385–91.
25. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2007 Sep;25(9):1921–6.
26. Velazquez EJ, Pfeffer MA, McMurray JV, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de Werf F, et al. VALsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *Eur J Heart Fail*. 2003 Aug;5(4):537–44.
27. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13;349(20):1893–906.
28. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'oro R. Sympathetic activation in congestive heart failure: evidence, consequences and therapeutic implications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009 Apr;7(2):137–45.
29. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*. 2005 Sep 6;112(10):1428–34.
30. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16;40(8):1414–21.
31. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2005 Mar;149(3):548–57.
32. Webb RL, de Gasparo M. Role of the angiotensin II receptor blocker valsartan in heart failure. *Exp Clin Cardiol*. 2001 Winter;6(4):215–21. PMID: 20428262; PMCID: PMC2859003.

I Sartani nel trattamento dell'ipertensione: focus su Olmesartan

Arrigo F.G. Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna, Ospedale Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Olmesartan, con effetto antagonista altamente selettivo per il recettore dell'angiotensina II di tipo 1, è efficace e sicuro nel controllo della pressione arteriosa non solo in adulti, bambini e adolescenti, ma anche negli anziani ipertesi.

1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) e ipertensione

Il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) è un meccanismo ormonale di vitale importanza per la regolazione della pressione sanguigna e l'omeostasi idroelettrolitica. Il sistema viene innescato dalla secrezione dell'enzima renina, prodotto dai reni in risposta a stimoli quali ridotta pressione sanguigna, ipovolemia o scarsità di sodio (1). Al suo rilascio, consegue una reazione a catena che conduce alla produzione di **angiotensina II** ad opera dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), presente nelle cellule endoteliali dei piccoli e grandi vasi. Angiotensina II è un potente vasocostrittore, attiva il sistema simpatico e stimola la secrezione surrenalica di aldosterone con conseguente ritenzione di sodio (1). L'angiotensina II può essere sia circolante che tissutale e si lega a due tipi di recettore definiti **recettore dell'angiotensina II di tipo 1 e 2** (AT1 e AT2). Dei due, AT1 – localizzato in tessuti quali muscolatura liscia, cuore, reni, aorta, cervello, adipociti e placenta – è il principale responsabile dell'aumento della pressione sanguigna (3). Al contrario, AT2 controbilancia AT1 favorendo la vasodilatazione, ma la sua

espressione sembra essere limitata allo sviluppo fetale o in particolari condizioni di stress, e non è ancora ben chiaro come funzioni l'equilibrio tra l'azione di questi due recettori (4,5). Fondamentale è anche l'azione dell'aldosterone, ormone terminale del SRAA, che regola l'equilibrio dei liquidi corporei e di vari elettroliti, tra cui sodio e potassio (1). Il SRAA regola dunque la pressione sanguigna, mantiene la tonicità vascolare e l'omeostasi idroelettrolitica corporea fondamentale per un corretto funzionamento di cuore e reni, senza rispettivi sovraccarichi (2). Tuttavia, la sua attivazione cronica, in molteplici patologie, comporta svariati effetti negativi, soprattutto a livello cardiovascolare.

L'iperattivazione del SRAA ha un'azione fortemente vasocostrittiva, ipertrofica, pro-fibrotica e pro-infiammatoria, a livello della muscolatura liscia, e conduce all'ipertensione sistemica e al rimodellamento dei tessuti cardiovascolari e renali. Inoltre favorisce l'insorgenza e la progressione del danno cardiovascolare in patologie quali ipertensione, infarto miocardico acuto e insufficienza cardiaca cronica. L'attivazione cronica del SRAA è anche coinvolta nello sviluppo di malattie renali croniche, complicazioni epatiche (alimentate

dall'azione pro-infiammatoria), obesità (per l'azione sugli adipociti), diabete e disturbi del sistema nervoso (2). Di fatto, la disregolazione del SRAA alimenta il rischio cardiovascolare e di danno d'organo a cui conseguono eventi clinici anche fatali. Per questa ragione, sono molti i farmaci ideati per agire sull'iperattivazione del SRAA: gli ACE-inibitori impediscono la conversione di angiotensina I in angiotensina II; i sartani bloccano il legame dell'angiotensina II al suo recettore AT1 (per questo noti in inglese come ARBs, *Angiotensin II Receptor Blockers*); e, infine, gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi agiscono a valle, frenando le conseguenze dell'azione dell'aldosterone.

2. Farmaci antipertensivi: antagonisti del recettore dell'angiotensina II o sartani

Il primo antagonista del recettore dell'angiotensina II ad essere approvato è stato Losartan, poi seguito da diversi altri quali Valsartan, Olmesartan, Irbesartan e Candesartan. Come anche gli ACE-inibitori, questi farmaci vengono assunti per via orale ma le differenze nella loro struttura molecolare si traduce in una diversa affinità di legame al recettore e in differenti profili farmacocinetici. I sartani si legano al recettore AT1 impedendo l'interazione con il ligando naturale e **riducendo la pressione sanguigna** attraverso il rilasciamento della muscolatura liscia dei vasi, l'escrezione di sale e acqua e la riduzione del volume del plasma (6). Nella loro azione antipertensiva, i sartani non alterano gittata e frequenza cardiaca e, nonostante l'abbassamento della pressione, non sembrano indurre ipotensione posturale (3). La dissociazione dal recettore è molto lenta, fattore da tenere in considerazione nella farmacocinetica del principio attivo (7). La maggior parte dei sartani commercialmente disponibili controlla la pressione sanguigna sulle 24 ore anche con una singola somministrazione giornaliera, senza alterare il ritmo circadiano, e la loro efficacia persiste nei trattamenti a lungo termine, senza evidenze di tachifilassi (6). I sartani apportano svariati benefici cardiovascolari tra cui: 1) riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, 2) miglioramento della funzione diastolica, 3) riduzione della dispersione anomala del QT nell'elettrocardiogramma, 4) miglioramento della disfunzione endoteliale e 5) miglioramento della capacità delle grandi arterie (6). I sartani sono infatti raccomandati nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta intolleranti agli ACE-inibitori. Lo studio Val-HeFT ha mostrato come l'aggiunta di

Valsartan alla terapia standard riducesse le ospedalizzazioni per scompenso e, nello studio CHARM-Alternative, Candesartan ha ridotto sia le ospedalizzazioni per scompenso che la mortalità cardiovascolare. L'unico dei sartani ad essere impiegato nella gestione dei pazienti che hanno subito un recente infarto del miocardio è Valsartan, che nello studio VALIANT ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile a quella di un ACE-inibitore. I sartani sono stati sviluppati per **superare alcuni limiti del meccanismo d'azione degli ACE-inibitori**, che infatti modulano la produzione di angiotensina II, impedendo la conversione da angiotensina I, ma falliscono nel sopprimerne la produzione da parte di vie enzimatiche alternative (3). Inoltre, gli ACE-inibitori sono causa di un aumento della concentrazione plasmatica di bradichinina, fattore correlato ad alcuni degli effetti collaterali tipici quali tosse secca e rischio di angioedema. Quest'ultima è una reazione rara, ma comunque pericolosa, che può manifestarsi nelle prime settimane di terapia. Rispetto agli ACE-inibitori, i sartani agiscono più a valle e sono associati ad un minor rischio – ma non nullo – di tosse secca e angioedema (7). L'efficacia dei sartani è pari a quella degli ACE-inibitori nel trattamento contro l'ipertensione, sia moderata che severa, e cresce all'aumentare della dose. A inizio terapia, i sartani possono apparire meno efficaci degli ACE-inibitori, in cui però il rischio di ipotensione iniziale è maggiore (7).

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono generalmente farmaci **ben tollerati**: non compromettono la regolazione del flusso ematico cerebrale, il metabolismo del glucosio o dei lipidi, non provocano alterazioni clinicamente significative delle misure di laboratorio di chimica del siero, ematologia e analisi delle urine (6). Il trattamento con sartani prevede l'impiego di una dose iniziale che va poi titolata a raggiungimento della dose target o del massimo dosaggio tollerato. Il loro utilizzo richiede attenzione nei pazienti affetti da malattia renale cronica e insufficienza cardiaca, o diabete, e che ricevono diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio, poiché possono causare iperkaliemia (7). Nei pazienti trattati con sartani da lungo tempo, è importante considerare che l'interruzione brusca della terapia può causare un improvviso aumento della pressione. Alcuni effetti collaterali comuni sono mal di testa, vertigine, astenia e infiammazione delle vie respiratorie superiori (5). I sartani sono infine sconsigliati in gravidanza a causa della loro tossicità fetale.

3. Olmesartan

OLMESARTAN A COLPO D'OCCHIO:

- 

INDICATO PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE IN ADULTI, BAMBINI E ADOLESCENTI (6-18 ANNI)
- 

SICURO ED EFFICACE ANCHE NEGLI ANZIANI CON IPERTENSIONE
- 

EFFICACE NEL CONTROLLARE LA PRESSIONE NELLE 24 ORE
- 

RITARDA LO SVILUPPO DI MICROALBUMINURIA RIDUCENDO LA MORTALITÀ PER EVENTI CARDIOVASCOLARI
- 

RALLENTA LA PROGRESSIONE DELLA NEFROPATIA DIABETICA GRAZIE AI SUOI EFFETTI NEFROPROTETTIVI

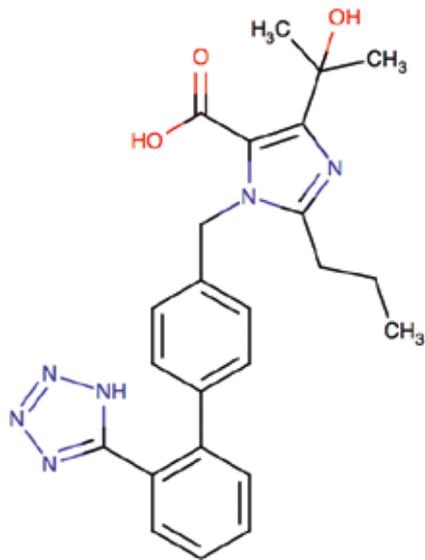
3.1 Indicazioni e posologia

Olmesartan medoxomil, sviluppato all'inizio degli anni '90 e in uso da circa un decennio dopo (8) (Figura 1), appartiene alla famiglia degli antagonisti del recettore AT1. Questi inibiscono l'azione sul sistema SRAA, che ha un ruolo cruciale nella patogenesi dell'ipertensione (9,10). Olmesartan medoxomil è un profarmaco rapidamente convertito in Olmesartan che ne è il metabolita farmacologicamente attivo. La caratteristica principale di Olmesartan è che si lega al recettore AT1, ma non ad AT2, con un **grado di selettività e di affinità più alto di molti degli altri sartani** (8). Agendo sul SRAA, Olmesartan svolge un ruolo importante nell'emostasi e nella regolazione delle funzioni cardiache, vascolari e renali. Nello specifico, tra gli effetti fisiologici principali di Ol-

mesartan vanno annoverati la riduzione della pressione sanguigna – cui controllo è sostenuto durante l'intervallo di dosaggio di 24 ore, comprese le ultime 4 ore di questo periodo (9) –, la riduzione dei livelli di aldosterone, la riduzione dell'attività cardiaca e una maggiore escrezione di sodio. Oltre che essere comunemente usato per la gestione dell'ipertensione, Olmesartan è anche indicato nel trattamento della nefropatia associata al diabete di tipo 2, in particolare nei pazienti che non sono in grado di tollerare gli ACE-inibitori, rallentandone la progressione grazie ai suoi **effetti nefroprotettivi** (9). Diversi studi clinici hanno dimostrato la migliore efficacia di Olmesartan – in monoterapia – rispetto a Losartan, e un'uguale efficacia rispetto a Valsartan, con un inizio d'azione più rapido di altri sartani in termini di riduzioni dal basale della pressione diastolica e, nella maggior parte dei casi, della pressione sistolica (9). La terapia di combinazione con Olmesartan più idroclorotiazide (un diuretico) è altrettanto efficace di quella con Losartan più idroclorotiazide (9). Ad ogni modo, l'efficacia antipertensiva costante durante l'intero intervallo di dosaggio di 24 ore – compreso il periodo ad alto rischio del mattino/risveglio – rende Olmesartan una valida opzione per il trattamento dei pazienti adulti con ipertensione, compresi gli anziani (9). Olmesartan ha un effetto protettivo a livello cardiovascolare, compresa la riduzione del rischio di infarto del miocardio, di ictus, di progressione dell'insufficienza cardiaca e di ospedalizzazione (Figura 2).

Come tutti i sartani, Olmesartan si somministra oralmente e si raccomanda, per una migliore aderenza al trattamento, l'assunzione approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, indipendentemente se a digiuno o a stomaco pieno. Olmesartan è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti, e per il trattamento dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni. Come da raccomandazioni dell'Agenzia del Farmaco Italiana (AIFA), **negli adulti la dose iniziale consigliata è di 10 mg una volta al giorno**. Se questo dosaggio non riesce a garantire un adeguato controllo pressorio, la dose può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno come dose ottimale. Nell'eventualità in cui sia richiesta un'ulteriore riduzione dei valori pressori, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 40 mg al giorno o può essere associata a terapia con idroclorotiazide. Quando è necessario pianificare un aggiustamento posologico, qualunque sia la tipologia del paziente, biso-

Struttura chimica dell'Olmesartan



Formula chimica: $C_{24}H_{26}N_6O_3$

Modificato da <https://go.drugbank.com/drugs/DB00275>

Figura 1

gnà tenere in considerazione che l'effetto antipertensivo viene raggiunto entro circa 2 settimane dall'inizio del trattamento, mentre sono necessarie circa 8 settimane per raggiungere il livello massimo. In generale, non sono necessari aggiustamenti posologici negli anziani (≥ 65 anni), e comunque si applicano gli stessi accorgimenti posologici dei pazienti con compromissione renale. Nel caso fosse necessaria la somministrazione della dose massima di 40 mg al giorno, si raccomanda di monitorare attentamente la pressione arteriosa. A causa della limitata esperienza clinica con dosaggi maggiori, nei **pazienti con compromissione renale lieve** o moderata (*clearance* della creatinina compresa tra 20 e 60 ml/min) si raccomanda un dosaggio massimo di Olmesartan di 20 mg una volta al giorno, mentre non è raccomandato nei pazienti con grave compromissione renale (*clearance* della creatinina < 20 ml/min).

Nei **pazienti con compromissione epatica lieve**, non sono necessari aggiustamenti posologici; in quelli con compromissione epatica moderata la dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al gior-

no; in quelli con compromissione epatica che assumono diuretici e/o altri farmaci antipertensivi si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale; nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, invece, l'uso di Olmesartan non è raccomandato a causa della scarsa esperienza clinica con questi pazienti; infine, Olmesartan non deve essere utilizzato in pazienti con ostruzione biliare.

Nella **popolazione pediatrica** di età compresa tra 6 e 18 anni, la dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. In bambini la cui pressione arteriosa non riesce a essere adeguatamente controllata con tale dose, questa può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno. Nel caso in cui fosse necessario una ulteriore riduzione della pressione arteriosa, nei bambini di peso ≥ 35 kg la dose può essere aumentata fino a un massimo di 40 mg, mentre nei bambini di peso < 35 kg non è raccomandato un aggiustamento e quindi la dose non deve essere superiore a 20 mg. Infine, per quanto riguarda i bambini di età compresa tra 1 e 5 anni, ma anche quelli al di sotto di 1 anno di età, la sicurezza e l'efficacia di Olmesartan non sono state stabilite e quindi, a causa degli scarsi dati a disposizione, non esiste ancora alcuna raccomandazione sulla posologia.

L'utilizzo di Olmesartan non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Ci sono evidenze che Olmesartan è escreto nel latte materno degli animali da laboratorio, ma non sono disponibili dati in merito al latte umano e di conseguenza non è raccomandato.

3.2 Meccanismo d'azione

Come menzionato prima, Olmesartan, un sartano non peptidico, si lega con alta selettività ai recettori AT1 e blocca il legame dell'angiotensina II, che gioca un ruolo cruciale nella regolazione della pressione sanguigna e dell'equilibrio elettrolitico, ma non si lega al recettore di tipo 2 (AT2). Così facendo, Olmesartan antagonizza in maniera **dose-dipendente** le contrazioni indotte dall'angiotensina II nel tessuto aortico e inibisce la risposta pressoria all'angiotensina II (11). Detto altrimenti, Olmesartan blocca gli effetti vasocostrittori dell'angiotensina II bloccandone selettivamente il legame al recettore AT1 nella muscolatura liscia vascolare. La sua azione è, quindi, indipendente dalle vie di sintesi dell'angiotensina II. Nel complesso, gli effetti

fisiologici di Olmesartan portano a una riduzione della pressione sanguigna, a livelli più bassi di aldosterone, a una ridotta attività cardiaca e a una maggiore escrezione di sodio. Olmesartan ha effetti sul SRAA che svolge un ruolo importante nell'emostasi e nella regolazione delle funzioni renali, vascolari e cardiache. Il blocco farmacologico del SRAA attraverso il blocco del recettore AT1 inibisce il *feedback* regolatorio negativo all'interno del SRAA, fattore che contribuisce alla patogenesi e alla progressione delle malattie cardiovascolari, dell'insufficienza cardiaca e della malattia

renale. In particolare, l'insufficienza cardiaca è associata all'attivazione cronica del SRAA, che porta alla ritenzione inappropriata di liquidi, alla vasocostrizione e, infine, a un ulteriore declino della funzione ventricolare sinistra. È stato dimostrato inoltre che i sartani hanno un effetto protettivo sul cuore migliorando la funzione cardiaca, riducendo il postcarico, aumentando la portata cardiaca e prevenendo l'ipertrofia ventricolare e il rimodellamento. Infine, Olmesartan **riduce o inverte lo sviluppo di un numero di indicatori di danno agli organi bersaglio**, e queste azioni sembrano essere



Figura 2

parzialmente indipendenti dagli effetti del farmaco nel ridurre la pressione arteriosa (9).

3.3 Farmacocinetica

Olmesartan (medoxomil) si somministra oralmente ed è completamente metabolizzato – metabolismo di primo passaggio – nella sua forma attiva Olmesartan dalle esterasi della mucosa gastrointestinale, del sistema circolatorio portale e del fegato dopo essere stato assorbito dal tratto gastrointestinale (12). La biodisponibilità assoluta dopo una singola dose orale di Olmesartan (20mg) in soggetti sani è del 25,6%–26% (13), e **tale biodisponibilità non è influenzata dall'assunzione di cibo**. In seguito all'assorbimento, Olmesartan non è ulteriormente metabolizzato (13) e non vi è traccia di Olmesartan intatto nel plasma o negli escreti. Il picco medio di concentrazione plasmatica (0,22–2,1 mg/L) viene raggiunto in media entro circa 1–3 ore dalla somministrazione e la concentrazione plasmatica aumenta in modo approssimativamente lineare all'aumentare della monodose fino a circa 80 mg (14,15).

Olmesartan è altamente legato alle proteine plasmatiche ($\geq 99\%$), ma il potenziale per interazioni di spostamento del legame proteico clinicamente significative tra Olmesartan e altri farmaci co-somministrati altamente legati è basso. Il legame di Olmesartan con le cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è di limitata entità (16–29 L). La *clearance* plasmatica totale è pari a 1,3 L/h (CV 19%), relativamente ridotta se confrontata al flusso epatico (circa 90 L/h). La principale via di eliminazione di Olmesartan è nella forma invariata attraverso le feci (~60%) (16). Dopo assunzione singola, dalla dose sistemicamente biodisponibile, circa il 10-16% viene eliminato nelle urine (in gran parte entro le 24 ore successive alla somministrazione) (14,15). In base a una biodisponibilità sistemica del 25,6%, è possibile calcolare quanto Olmesartan assorbito viene eliminato per escrezione renale (~40%) e epatobiliare (~60%). Poiché una grande quantità di Olmesartan è eliminata per via biliare, **l'uso in pazienti con ostruzione biliare è controindicato**. L'emivita di eliminazione terminale di Olmesartan varia tra le 10 e le 15 ore dopo somministrazioni ripetute per via orale. Lo stato di equilibrio viene raggiunto dopo le prime 3–5 somministrazioni e nessun ulteriore accumulo viene rilevato dopo 14 giorni di somministrazione ripetuta. La *clearance* renale risulta essere di circa 0,5–0,7 L/h ed è indipendente dalla dose. Infine, non sono state osservate

L'efficacia di Olmesartan nella regolazione della pressione è rilevabile nell'intero arco delle 24 ore, in particolare nelle ultime 6 ore dall'assunzione e quindi al risveglio, quando il rischio di eventi cardiovascolari è più alto.

differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di Olmesartan dipendenti dal sesso del paziente (14,15).

3.4 Sicurezza e tollerabilità

Nei casi di ipertensione, Olmesartan determina una riduzione a lungo termine, dose-dipendente, della pressione arteriosa. Non sono riportati casi di ipotensione dopo la prima somministrazione, di tachifilassi nel corso di trattamenti prolungati o di ipertensione da *rebound* all'interruzione della terapia. La somministrazione monodose giornaliera assicura un'efficace e costante riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva, e lo stesso vale a parità di dosaggio complessivo. Con un trattamento continuato, la riduzione massima della pressione arteriosa viene raggiunta entro le **8 settimane** successive all'inizio della terapia, sebbene una sostanziale diminuzione della pressione arteriosa venga già osservata dopo 2 settimane di trattamento. Se utilizzato in associazione con idroclorotiazide, si registra un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa e la co-somministrazione è ben tollerata. Le reazioni avverse più comunemente segnalate (sia pur assai poco frequenti) durante il trattamento con Olmesartan sono la cefalea (7,7%), i sintomi simil-influenzali (4,0%) e i capogiri (3,7%).

Numerosi studi clinici e più recenti metanalisi hanno confermato l'efficacia antipertensiva e il buon profilo di tollerabilità di Olmesartan, sia in monoterapia che in combinazione con idroclorotiazide (9,15,17–21). In particolare, è stato dimostrato che Olmesartan viene generalmente ben tollerato, fino a 24 settimane, nei pazienti con ipertensione o con ipertensione sistolica isolata. Il verificarsi di eventi avversi nei pazienti trattati con Olmesartan risulta simile a quella dei pazienti trattati con placebo (42,2% e 42,7%, rispettivamente) (18). Tra i più comuni eventi avversi riportati in entrambi i gruppi, vanno menzionati mal di testa, infezioni del tratto respiratorio superiore e sintomi simil-influenzali. L'iperglicemia è stata rilevata più comunemente nei pazienti trattati con placebo che in quelli trattati con

Olmesartan (2,7% vs 1,3%; $p = 0,02$) mentre, viceversa, le vertigini erano più comuni nel gruppo trattato con Olmesartan che nel gruppo trattato con placebo (2,8% vs 0,9%; $p = 0,01$). Invero, un altro studio ha invece rilevato un uguale tasso di vertigini nel gruppo Olmesartan e nel gruppo placebo, come anche per altri sartani, inclusi il Losartan e il Valsartan (19). È quindi possibile affermare che Olmesartan sia **generalmente ben tollerato** nei pazienti ipertesi e che gli eventi avversi emergenti dal trattamento sono generalmente di natura e frequenza simili a quelli che si verificano nei destinatari del placebo e sono di lieve intensità, transitori, senza alcuna relazione dose-risposta. L'unico evento avverso che si è verificato con una frequenza $> 1\%$ dei pazienti e con una maggiore incidenza nella monoterapia con Olmesartan rispetto al gruppo placebo è stato il capogiro.

Il profilo di sicurezza complessivo di Olmesartan nei pazienti pediatrici non differisce significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti, anche se epistassi, capogiri e cefalea sono riportati più frequentemente.

3.5 Studi clinici più rilevanti

• Lo studio ESPORT (2010) (22): Olmesartan è efficace e sicuro nei pazienti anziani con ipertensione essenziale da lieve a moderata

Considerando che lo sviluppo e la progressione dell'ipertensione essenziale ha una prevalenza di ben oltre il 50% in donne e uomini al di sopra dei 65 anni, il gruppo di studio italiano multicentrico ESPORT (22) ha reclutato un totale di $n = 1.998$ pazienti ipertesi di età compresa tra i 65 e gli 89 anni, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Olmesartan in confronto agli ACE-inibitori. Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, consisteva in un periodo di *wash-out* di 2 settimane con placebo, seguito da 12 settimane di trattamento con Olmesartan o di un ACE-inibitore alle dosi iniziali di 10 mg o 2,5 mg somministrate una volta al giorno (tra le 9:00 e le 11:00). Dopo le prime 2 e 6 settimane di trattamento attivo, la dose del farmaco è stata raddoppiata se la pressione sistolica era ≥ 140 mmHg o se la pressione diastolica era ≥ 90 mmHg nei pazienti non diabetici, e se la pressione sistolica era ≥ 130 mmHg o se la pressione diastolica era ≥ 80 mmHg nei pazienti diabetici, fino a un massimo di 40 mg per Olmesartan e 10 mg per ACE-inibitore. A ogni visita sono stati effettuati l'esame fisico e la misurazione della pressione sanguigna e della frequenza cardia-

Olmesartan ritarda lo sviluppo della microalbuminuria, attualmente considerata non solo *marker* importante della nefropatia diabetica ma anche della mortalità da eventi cardiovascolari.

ca, mentre un ecocardiogramma (ECG) e campioni di sangue sono stati prelevati alla randomizzazione e alle visite finali.

Il risultato primario emerso è che, al momento della valutazione finale (12 settimane dopo la randomizzazione), la **riduzione media della pressione** sistolica da seduti in ufficio, aggiustata al basale, ottenuta con Olmesartan era significativamente maggiore, nei **pazienti di 65–69 anni**, di quella osservata con l'ACE-inibitore (17,8 vs 15,7; $p = 0,01$), e lo stesso valeva per la pressione diastolica (9,2 vs 7,7; $p = 0,01$). Nei **pazienti più anziani (≥ 70)** una riduzione significativa a opera di Olmesartan è stata rilevata solo nella pressione diastolica. Olmesartan, inoltre, ha indotto un più elevato tasso di normalizzazione della pressione, e anche la riduzione della pressione media nelle 24 ore era maggiore rispetto all'ACE-inibitore. La proporzione di pazienti con eventi avversi correlati al farmaco è risultata essere comparabile nei due gruppi (3,6% vs 3,6%), così come il numero di pazienti che hanno interrotto il farmaco in studio a causa di un effetto collaterale (14 vs 19).

Una recente analisi osservazionale (23) su un campione di 156.682 pazienti ipertesi provenienti da 20 studi diversi ha valutato la sicurezza di Olmesartan monitorando le reazioni avverse al farmaco. In generale, il 43,8% dei pazienti ha ricevuto Olmesartan in monoterapia, il 29% Olmesartan con idroclorotiazide e il 27,2% Olmesartan in combinazione con altri antipertensivi. Olmesartan è risultato essere molto ben tollerato e **gli eventi avversi erano comparabili nei pazienti < 65 anni e nei pazienti ≥ 65 anni**. Inoltre, i tassi di risposta a Olmesartan erano alti, anche se gli obiettivi di pressione sanguigna sono stati raggiunti solo in una minoranza di pazienti ad alto rischio, con disfunzione renale o che assumevano farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Infine, la Figura 3 mostra una panoramica delle principali evidenze cliniche degli ultimi anni a supporto dell'uso della terapia a lungo termine a base di Olmesartan nei pazienti anziani con ipertensione, rielaborata da un articolo di revisione ancora più recente (24).

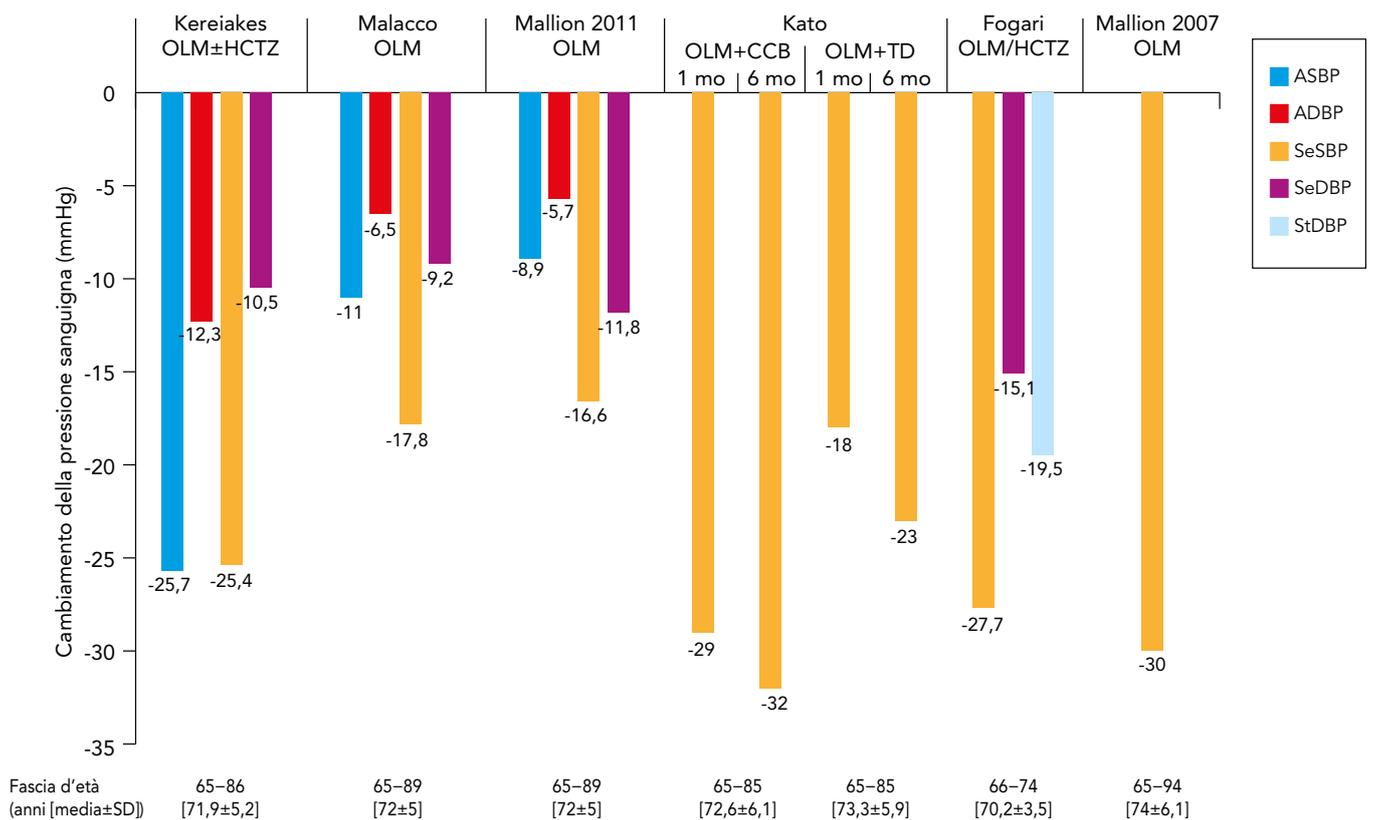
• **Olmesartan è efficace nel controllare la pressione nelle 24 ore, in particolare nelle ultime 6 ore dall'assunzione del farmaco e durante il risveglio, quando il rischio di eventi cardiovascolari è più alto**

Nei pazienti ipertesi, e in particolare negli anziani, il mantenimento del controllo della pressione arteriosa per l'intero arco della giornata è fondamentale al fine di evitare una pressione eccessivamente elevata durante la notte e al risveglio (picco mattutino), quando il rischio di eventi cardiovascolari è molto elevato (25).

La scelta di agenti antipertensivi a lunga durata d'azione, e che forniscono un controllo costante durante un

intervallo di dosaggio di 24 ore, è quindi particolarmente importante in questa categoria di età ad alto rischio, ancor più che nei giovani pazienti ipertesi. Il monitoraggio ambulatoriale della pressione sanguigna, effettuato attraverso un dispositivo oscillometrico convalidato, è necessario per verificare se tale controllo della pressione è raggiunto nelle 24 ore (26). Rispetto agli altri sartani, Olmesartan, sia esso somministrato in monoterapia che in associazione ad altri farmaci, risulta avere un'efficacia superiore agli altri farmaci (ad esempio gli ACE-inibitori) in termini di controllo della pressione sanguigna **nelle 24 ore, e in particolare nelle ultime**

Riduzioni della pressione sanguigna dopo la somministrazione di Olmesartan (OLM) in pazienti anziani in diversi studi



Note. **ADBP**: pressione sanguigna diastolica ambulatoriale; **ASBP**: pressione sanguigna sistolica ambulatoriale; **BP**: pressione sanguigna; **CCB**: calcioantagonista; **DEL**: delapril; **HCTZ**: idroclorotiazide; **MAN**: manidipina; **NIT**: nitrendipina; **RAM**: ramipril; **SeDBP**: pressione sanguigna diastolica da seduti; **SeSBP**: pressione sanguigna sistolica da seduti; **StDBP**: pressione sanguigna diastolica in piedi; **TD**: diuretico tiazidico.

Dati da ref. (24)

Figura 3

Controllo della pressione sanguigna tramite Olmesartan nelle ventiquattro ore

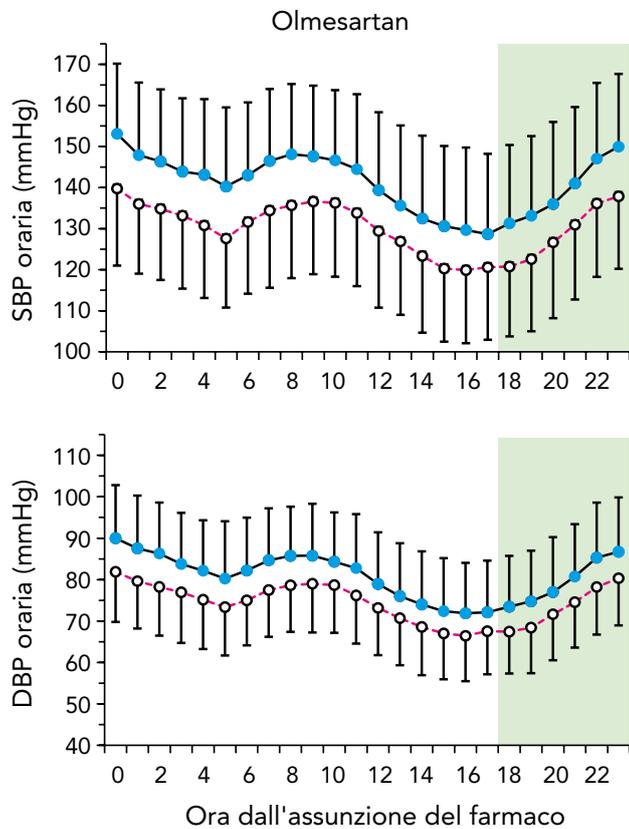


Figura 4

6 ore dall'assunzione del farmaco e durante il risveglio (picco mattutino) dove il rischio di eventi cardiovascolari è più alto (Figura 4). È importante notare come questo risultato sia emerso in particolare nei pazienti anziani ipertesi, a riprova dell'efficacia generale di Olmesartan in questa popolazione, come menzionato in precedenza. Olmesartan, inoltre, si è rivelato superiore in efficacia ad altri trattamenti in pazienti ipertesi sostenuti che presentavano il verificarsi concomitante di un'elevata pressione sanguigna sia da ufficio (pressione sistolica ≥ 140 mmHg e/o pressione diastolica \geq

90 mmHg) che ambulatoriale (24 ore: pressione sistolica ≥ 130 mmHg e/o pressione diastolica ≥ 80 mmHg) (26,27). Dopo 8 settimane di trattamento, è emerso che Olmesartan riduce significativamente, dal basale, la pressione diastolica media ambulatoriale di 24 ore (di 11,2 mmHg) e la pressione sistolica media ambulatoriale (di 14,6 mmHg), la pressione diastolica diurna (di 11,8 mmHg) e la pressione sistolica diurna (di 15,0 mmHg), e la pressione diastolica notturna (di 9,7 mmHg) e la pressione sistolica notturna (di 13,7 mmHg). L'efficacia superiore di Olmesartan nell'attività antipertensiva, in aggiunta alla comprovata maggiore sicurezza e a bassi tassi di interruzione sono fondamentali per considerare Olmesartan come un utile agente antipertensivo non soltanto nei pazienti anziani ma anche in altre categorie a rischio (e.g. pazienti diabetici e pazienti con sindrome metabolica) (27).

Questa capacità di controllare in modo robusto ed efficace la pressione nelle 24 ore, sia di giorno che di notte che nei periodi di intervallo di fine dosaggio, sarebbe da attribuirsi alla maggiore selettività ed efficacia, rispetto agli altri sartani, di Olmesartan nel bloccare i recettori AT1 in maniera dose-dipendente (28), che si accompagna a un aumento delle concentrazioni di renina e angiotensina II nel plasma (16).

• **Gli studi ROADMAP e ROADMAP-OFU (2011-2014) (29,30): Olmesartan ritarda lo sviluppo della microalbuminuria, un marker importante sia di nefropatia diabetica che di mortalità da eventi cardiovascolari**

L'ipertensione rappresenta, per i pazienti con diabete mellito, un importante fattore di rischio di malattie cardiovascolari e nefropatia. Tra i pazienti con diabete, infatti, quelli con ipertensione hanno un rischio maggiore di sviluppare sia malattie cardiovascolari che malattia renale, rispetto a quelli senza ipertensione (31). Il primo segno clinico della nefropatia diabetica, responsabile della maggior parte delle malattie renali allo stadio finale in molti paesi (29,32), è la comparsa di albumina nelle urine – albuminuria –, e il suo progressivo peggioramento è associato a significativi aumenti del tasso di mortalità, in particolare per eventi cardiovascolari. Di conseguenza, **la microalbuminuria costituisce un fattore di rischio anche per la mortalità e la mortalità cardiovascolare**. È stato suggerito che questa stretta relazione tra microalbuminuria e malattia cardiovascolare rifletta un disturbo vascolare generalizzato con aumento della permeabilità vascolare e disfunzione delle cellule endoteliali (29,32).

Lo studio multicentrico *Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention* (ROADMAP) è uno studio di prevenzione primaria progettato per determinare se Olmesartan possa prevenire lo sviluppo iniziale della microalbuminuria e se, a sua volta, la prevenzione della microalbuminuria possa proteggere dalle complicazioni cardiovascolari e renali. In questo studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e a gruppi paralleli, sono stati inclusi quasi 4.500 pazienti con diabete mellito di tipo 2 con almeno un fattore di rischio cardiovascolare e normoalbuminuria. In particolare, nell'arco di circa 3,2 anni, sono stati confrontati due gruppi di cui uno ha ricevuto una dose giornaliera di 40 mg di Olmesartan e l'altro una dose giornaliera di

placebo (un ulteriore farmaco antipertensivo non-RAS che ha permesso ai pazienti di raggiungere l'obiettivo pressione sanguigna di < 130/80 mmHg, in linea con le raccomandazioni dell'epoca) (29,32). Lo studio ROADMAP ha dimostrato che il trattamento con Olmesartan **ritardava significativamente (del 23%) il tempo di insorgenza della microalbuminuria** a fronte di un ottimo controllo della pressione sanguigna in entrambi i gruppi di studio. Questo risultato è stato interpretato come un effetto di Olmesartan nel diminuire la resistenza vascolare intrarenale e nell'aumentare la perfusione renale nonostante una significativa riduzione della pressione sanguigna (29,32).

Successivamente, lo studio longitudinale di follow-up

Insorgenza di eventi cardio-/cerebrovascolari e di altri eventi durante il follow-up longitudinale (ROADMAP-OFU) in pazienti con o senza microalbuminuria durante lo studio ROADMAP

	MA - No (n=1626)	MA - Si (n=132)	Odds Ratio (95%-CI)	p-value
Morbilità e mortalità cardio-/cerebrovascolare,	138 (8,5)	21 (15,9)	1,766 (1,029; 3,030)	0,039*
Morbilità cardio-/cerebrovascolare, n (%)	138 (8,5)	21 (15,9)	1,766 (1,029; 3,030)	0,039*
Morbilità cardiovascolare, n (%)	114 (7,0)	17 (12,9)	1,607 (0,887; 2,913)	0,118
Sindrome coronarica acuta	40 (2,5)	7 (5,3)	1,974 (0,814; 4,784)	0,132
Rivascolarizzazione coronarica	38 (2,3)	4 (3,0)	0,940 (0,290; 3,046)	0,918
Infarto miocardico silente	4 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Insufficienza cardiaca congestizia ^o	11 (0,7)	4 (3,0)	3,168 (0,877; 11,451)	0,079
Nuova insorgenza di fibrillazione atriale	36 (2,2)	5 (3,8)	1,837 (0,662; 5,096)	0,243
Malattia vascolare periferica ^o	14 (0,9)	2 (1,5)	1,449 (0,285; 7,359)	0,655
Morbilità cerebrovascolare, n (%)	31 (1,9)	5 (3,8)	2,070 (0,729; 5,881)	0,172
Ictus non fatale	23 (1,4)	2 (1,5)	1,389 (0,293; 6,594)	0,679
Attacco ischemico transitorio	9 (0,6)	3 (2,3)	3,389 (0,809; 14,207)	0,091
Mortalità cardio-/cerebrovascolare [†] , n (%)	2 (0,1)	0 (0,0)		
Insufficienza cardiaca congestizia	1 (0,1)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Ictus fatale	1 (0,1)	0 (0,0)		
Mortalità non correlata a CV, n (%)	7 (0,4)	1 (0,8)	1,098 (0,089; 13,507)	0,942
Morte non correlata ai CV	5 (0,3)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Morte per causa sconosciuta	2 (0,1)	1 (0,8)	4,310 (0,301; 61,702)	0,282
Mortalità totale, n (%)	9 (0,6)	1 (0,8)	0,838 (0,067; 13,507)	0,891
Altri endpoint, n (%)				
Malattia renale allo stadio terminale	2 (0,1)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Retinopatia diabetica di nuova insorgenza	27 (1,7)	4 (3,0)	1,758 (0,551; 5,605)	0,340

CV, eventi cardio-/cerebrovascolari; MA, microalbuminuria; n.d., non disponibile; ROADMAP, Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention; OFU, observational follow-up.

^oRichiede un trattamento ospedaliero.

[†]Non sono stati riportati decessi dovuti a morte cardiaca improvvisa, infarto del miocardio o durante un intervento cardiovascolare.

*Valore significativo

Adattato da ref. (30)

Tabella 1

osservazionale (ROADMAP-OFU) (30), ha valutato se il trattamento prolungato con Olmesartan durante lo studio ROADMAP avesse indotto effetti benefici sostenuti (*legacy*). Quasi 1.800 pazienti dello studio ROADMAP originale sono stati visitati in due ulteriori momenti: in media 2,3 anni (fascia: 1,4–5,1 anni) e 3,3 anni (fascia: 2,1–6,7 anni) dopo l'ultima visita ROADMAP. I parametri misurati includevano la microalbuminuria, morbilità e mortalità cardiovascolare e cerebrovascolare, la mortalità totale, la malattia renale, la retinopatia diabetica e altri segni vitali. La microalbuminuria è stata diagnosticata in circa il 20%–25% dei pazienti dopo la fine dello studio ROADMAP. Fino al terzo anno di follow-up la prevalenza di microalbuminuria era più bassa nel gruppo che era stato trattato con Olmesartan (rispetto al gruppo trattato con placebo) nella coorte totale e nella coorte senza pazienti che avevano sviluppato microalbuminuria durante lo studio principale. I pazienti che avevano sviluppato microalbuminuria durante lo studio ROADMAP sono risultati avere un rischio 1,8 volte maggiore di sviluppare complicazioni cardio-/cervobrosculari durante il follow-up rispetto ai pazienti che non avevano sviluppato microalbuminuria (Tabella 1). L'insufficienza cardiaca congestizia con necessità di ricovero e gli attacchi ischemici transitori (TIA) sono risultati essere statisticamente più comuni nel gruppo di pazienti (del follow-up) che avevano precedentemente sviluppato microalbuminuria durante lo studio ROADMAP. Anche la retinopatia diabetica era significativamente ridotta nei pazienti trattati con Olmesartan (Tabella 1). In conclusione, questo studio mostra (i) come la comparsa di microalbuminuria sia un buon predittore di morbilità cardiovascolare e (ii) che un **beneficio clinico sostenuto** può essere osservato dopo il trattamento con 40 mg giornalieri di Olmesartan per 3,2 anni. Questo beneficio in termini di riduzione degli eventi macrovascolari (significativa per ictus e insufficienza cardiaca congestizia) e di riduzione degli eventi microvascolari (significativa per comparsa di retinopatia diabetica) nel gruppo trattato in precedenza con Olmesartan è stato documentato **fino a 3 anni dopo l'interruzione del farmaco** (30).

3.6 Conclusioni

I sartani si legano al recettore AT1 impedendo l'interazione con il ligando naturale e riducendo la pressione sanguigna attraverso il rilassamento della muscolatura liscia dei vasi, l'escrezione di sale e acqua e la riduzione

del volume del plasma (6). Tra i sartani, Olmesartan è quello che si lega con più alta selettività ai recettori AT1, e non si lega al recettore AT2. Così facendo, Olmesartan **antagonizza** in maniera dose-dipendente le contrazioni indotte dall'angiotensina II nel tessuto aortico e inibisce la **risposta pressoria** all'angiotensina II (11). Agendo sul SRAA, Olmesartan è efficace nel ridurre la pressione sanguigna, la riduzione dei livelli di aldosterone, la riduzione dell'attività cardiaca e una maggiore escrezione di sodio. Oltre che essere comunemente usato per la gestione dell'ipertensione, Olmesartan è anche indicato nel trattamento della nefropatia associata al diabete di tipo 2, in particolare nei pazienti che non sono in grado di tollerare gli ACE-inibitori, rallentandone la progressione grazie ai suoi effetti nefroprotettivi (9). Olmesartan è indicato, oltre che negli adulti ipertesi, anche in bambini e adolescenti (6–18 anni), ma ha rivelato efficacia accompagnata a tollerabilità e sicurezza soprattutto negli anziani con ipertensione da lieve a moderata. Olmesartan è particolarmente efficace, rispetto agli altri sartani, nel controllare la pressione nelle 24 ore, in particolare nelle ultime 6 ore dall'assunzione del farmaco e durante il risveglio (picco mattutino), quando il rischio di eventi cardiovascolari è più alto. Olmesartan, inoltre, ritarda lo sviluppo della microalbuminuria, che è attualmente considerata non solo un *marker* importante della nefropatia diabetica ma anche della mortalità da eventi cardiovascolari.

Bibliografia

1. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2019;33(2):363-382. doi:10.1111/jvim.15454
2. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017;94:317-325. doi:10.1016/j.biopha.2017.07.091
3. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacological Research*. 2017;124:116-125. doi:10.1016/j.phrs.2017.07.026
4. Ram CVS. Angiotensin Receptor Blockers: Current Status and Future Prospects. *American Journal of Medicine*. 2008;121(8):656-663. doi:10.1016/j.amjmed.2008.02.038
5. Hernández-Hernández R, Sosa-Canache B, Velasco M, Armas-Hernández MJ, Armas-Padilla MC, Cammarata R. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2002;(1):93-99. doi:10.1038/sj/jhh/1001352
6. Israili ZH. Clinical Pharmacokinetics of Angiotensin II (AT

- 1) Receptor Blockers in Hypertension, 2000; 14(1),573-586. doi:10.1038/sj.jhh.1000991
7. Dina R, Jafari M. Angiotensin II-Receptor Antagonists: An Overview. Vol 57.; 2000. <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/57/13/1231/5150491>
8. Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK. A Review of the Structural and Functional Features of Olmesartan Medoxomil, An Angiotensin Receptor Blocker. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005; 46(5) 585-593. doi: 10.1097/01.fjc.0000180902.78230.fd
9. Scott LJ, McCormack PL, Achard JM. ADIS DRUG EVALUATION Olmesartan Medoxomil A Review of Its Use in the Management of Hypertension. Vol 68.; 2008.
10. Warner GT, Jarvis B. Olmesartan Medoxomil.; 2002.
11. Mizuno M, Sada T, Ikeda M, et al. Pharmacology of CS-866, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology*. 1995;285(2):181-188. doi:10.1016/0014-2999(95)00401-6
12. Ma SF, Anraku M, Iwao Y, et al. hydrolysis of angiotensin ii receptor blocker prodrug olmesartan medoxomil by human serum albumin and identification of its catalytic active sites. *Drug Metabolism and Disposition*. 2005;33(12):1911-1919. doi:10.1124/DMD.105.006163
13. Laeis P, Püchler K, Kirch W. The pharmacokinetic and metabolic profile of olmesartan medoxomil limits the risk of clinically relevant drug interaction. *Journal of Hypertension*. 2001;19. https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2001/06001/The_pharmacokinetic_and_metabolic_profile_of.4.aspx
14. Brunner HR. Olmesartan medoxomil: current status of its use in monotherapy. *Vascular Health and Risk Management*. 2006;2(4):327. doi:10.2147/VHRM.2006.2.4.327
15. Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *Journal of Human Hypertension* 2002 16:2. 2002;16(2):S13-S16. doi:10.1038/sj.jhh.1001391
16. Brunner HR. Olmesartan medoxomil: current status of its use in monotherapy. *Vascular Health and Risk Management*. 2006;2(4):327-340.
17. Neutel JM, Elliott WJ, Izzo JL, Chen CL, Masonson HN. Antihypertensive Efficacy of Olmesartan Medoxomil, a New Angiotensin II Receptor Antagonist, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Measurements. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2002;4(5):325-331. doi:10.1111/J.1524-6175.2002.01051.X
18. Neutel JM. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. *Am J Cardiol*. 2001;87(8A):37-43. doi:10.1016/S0002-9149(01)01510-7
19. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative Efficacy of Olmesartan, Losartan, Valsartan, and Irbesartan in the Control of Essential Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2001;3(5):283-318. doi:10.1111/J.1524-6175.2001.01136.X
20. Püchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens Suppl*. 2001;19(1). doi:10.1097/00004872-200106001-00006
21. Stumpe K, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *Journal of Human Hypertension*. 2002;(2):24-28. doi:10.1038/sj/jhh/1001395
22. Malacco E, Omboni S, Volpe M, Auteri A, Zanchetti A. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: The ESPORT study. *Journal of Hypertension*. 2010;28(11):2342-2350. doi:10.1097/HJH.0b013e32833e116b
23. Scholze J, Schaefer A, Kreutz R. Safety and efficacy of olmesartan: An observational pooled-analysis of 156,682 hypertensive patients. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2011;10(2):185-196. doi:10.1517/14740338.2011.552426
24. Volpe M, Tocci G. Olmesartan in the treatment of hypertension in elderly patients: A review of the primary evidence. *Drugs and Aging*. 2013;30(12):987-998. doi:10.1007/s40266-013-0130-8
25. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401-1406. doi:10.1161/01.CIR.0000056521.67546.AA
26. Omboni S, Malacco E, Mallion JM, Volpe M, Zanchetti A. Twenty-four hour and early morning blood pressure control of olmesartan vs. ramipril in elderly hypertensive patients: Pooled individual data analysis of two randomized, double-blind, parallel-group studies. *Journal of Hypertension*. 2012;30(7):1468-1477. doi:10.1097/HJH.0b013e32835466ac
27. Omboni S, Volpe M. Angiotensin Receptor Blockers Versus Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors for the Treatment of Arterial Hypertension and the Role of Olmesartan. *Advances in Therapy*. 36. doi:10.6084/m9.figshare.7423655
28. Kreutz R. Olmesartan/amlodipine: A review of its use in the management of hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7(1):183-192. doi:10.2147/VHRM.S16852
29. Haller H, Ito S, Izzo JL, et al. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2011; 364:907-917. doi:10.1056/NEJMoa1007994
30. Menne J, Ritz E, Ruilope LM, Chatzikyrkou C, Viberti G, Haller H. The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: benefits of RAS blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2). doi:10.1161/JAHA.114.000810
31. van Buren PN, Toto R. Hypertension in Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Mechanisms, and Management. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2011;18(1):28-41. doi:10.1053/j.ackd.2010.10.003
32. Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al. Preventing Microalbuminuria in Patients with Diabetes: Rationale and Design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) Study. *J Hypertens*, 2006; 24:403-408. doi:10.1097/01.hjh.0000202820.56201.e6

I Sartani nel trattamento dell'ipertensione: focus su Losartan

Claudio Ferri

Università dell'Aquila - Dipartimento MeSVA

Ospedale San Salvatore - UOC Medicina Interna e Nefrologia, L'Aquila

Losartan è consigliato nel trattamento dell'ipertensione e nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco non eleggibili al trattamento con ACE-inibitori. Inoltre, riduce il rischio di complicanze cardiovascolari severe nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra e nefropatia diabetica.

1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) e ipertensione

Il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) è un meccanismo ormonale di vitale importanza per la regolazione della pressione sanguigna e l'omeostasi idroelettrolitica. Il sistema viene innescato dalla secrezione dell'enzima renina, prodotto dai reni in risposta a stimoli quali ridotta pressione sanguigna, ipovolemia o scarsità di sodio (1). Al suo rilascio, consegue una reazione a catena che conduce alla produzione di **angiotensina II** ad opera dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), presente nelle cellule endoteliali dei piccoli e grandi vasi. Angiotensina II è un potente vasocostrittore, attiva il sistema simpatico e stimola la secrezione surrenalica di aldosterone con conseguente ritenzione di sodio (1). L'angiotensina II può essere sia circolante che tissutale e si lega a due tipi di recettore definiti **recettore dell'angiotensina II di tipo 1 e 2** (AT1 e AT2). Dei due, AT1 – localizzato in tessuti quali muscolatura liscia, cuore, reni, aorta, cervello, adipociti e placenta – è il principale responsabile dell'aumento della pressione sanguigna (3). Al contrario, AT2 controbilancia AT1 favorendo la vasodilatazione, ma la sua

espressione sembra essere limitata allo sviluppo fetale o in particolari condizioni di stress, e non è ancora ben chiaro come funzioni l'equilibrio tra l'azione di questi due recettori (4,5). Fondamentale è anche l'azione dell'aldosterone, ormone terminale del SRAA, che regola l'equilibrio dei liquidi corporei e di vari elettroliti, tra cui sodio e potassio (1). Il SRAA regola dunque la pressione sanguigna, mantiene la tonicità vascolare e l'omeostasi idroelettrolitica corporea fondamentale per un corretto funzionamento di cuore e reni, senza rispettivi sovraccarichi (2). Tuttavia, la sua attivazione cronica, in molteplici patologie, comporta svariati effetti negativi, soprattutto a livello cardiovascolare.

L'iperattivazione del SRAA ha un'azione fortemente vasocostrittiva, ipertrofica, pro-fibrotica e pro-infiammatoria, a livello della muscolatura liscia, e conduce all'ipertensione sistemica e al rimodellamento dei tessuti cardiovascolari e renali. Inoltre favorisce l'insorgenza e la progressione del danno cardiovascolare in patologie quali ipertensione, infarto miocardico acuto e insufficienza cardiaca cronica. L'attivazione cronica del SRAA è anche coinvolta nello sviluppo di malattie renali croniche, complicazioni epatiche (alimentate

dall'azione pro-infiammatoria), obesità (per l'azione sugli adipociti), diabete e disturbi del sistema nervoso (2). Di fatto, la disregolazione del SRAA alimenta il rischio cardiovascolare e di danno d'organo a cui conseguono eventi clinici anche fatali. Per questa ragione, sono molti i farmaci ideati per agire sull'iperattivazione del SRAA: gli ACE-inibitori impediscono la conversione di angiotensina I in angiotensina II; i sartani bloccano il legame dell'angiotensina II al suo recettore AT1 (per questo noti in inglese come ARBs, *Angiotensin II Receptor Blockers*); e, infine, gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi agiscono a valle, frenando le conseguenze dell'azione dell'aldosterone.

2. Farmaci antipertensivi: antagonisti del recettore dell'angiotensina II o sartani

Il primo antagonista del recettore dell'angiotensina II ad essere approvato è stato Losartan, poi seguito da diversi altri quali Valsartan, Olmesartan, Irbesartan e Candesartan. Come anche gli ACE-inibitori, questi farmaci vengono assunti per via orale ma le differenze nella loro struttura molecolare si traduce in una diversa affinità di legame al recettore e in differenti profili farmacocinetici. I sartani si legano al recettore AT1 impedendo l'interazione con il ligando naturale e **riducendo la pressione sanguigna** attraverso il rilasciamento della muscolatura liscia dei vasi, l'escrezione di sale e acqua e la riduzione del volume del plasma (6). Nella loro azione antipertensiva, i sartani non alterano gittata e frequenza cardiaca e, nonostante l'abbassamento della pressione, non sembrano indurre ipotensione posturale (3). La dissociazione dal recettore è molto lenta, fattore da tenere in considerazione nella farmacocinetica del principio attivo (7). La maggior parte dei sartani commercialmente disponibili controlla la pressione sanguigna sulle 24 ore anche con una singola somministrazione giornaliera, senza alterare il ritmo circadiano, e la loro efficacia persiste nei trattamenti a lungo termine, senza evidenze di tachifilassi (6). I sartani apportano svariati benefici cardiovascolari tra cui: 1) riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, 2) miglioramento della funzione diastolica, 3) riduzione della dispersione anomala del QT nell'elettrocardiogramma, 4) miglioramento della disfunzione endoteliale e 5) miglioramento della capacità delle grandi arterie (6). I sartani sono infatti raccomandati nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta intolleranti agli ACE-inibitori. Lo studio Val-HeFT ha mostrato come l'aggiunta di

Valsartan alla terapia standard riducesse le ospedalizzazioni per scompenso e, nello studio CHARM-Alternative, Candesartan ha ridotto sia le ospedalizzazioni per scompenso che la mortalità cardiovascolare. L'unico dei sartani ad essere impiegato nella gestione dei pazienti che hanno subito un recente infarto del miocardio è Valsartan, che nello studio VALIANT ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile a quella di un ACE-inibitore. I sartani sono stati sviluppati per **superare alcuni limiti del meccanismo d'azione degli ACE-inibitori**, che infatti modulano la produzione di angiotensina II, impedendo la conversione da angiotensina I, ma falliscono nel sopprimerne la produzione da parte di vie enzimatiche alternative (3). Inoltre, gli ACE-inibitori sono causa di un aumento della concentrazione plasmatica di bradichinina, fattore correlato ad alcuni degli effetti collaterali tipici quali tosse secca e rischio di angioedema. Quest'ultima è una reazione rara, ma comunque pericolosa, che può manifestarsi nelle prime settimane di terapia. Rispetto agli ACE-inibitori, i sartani agiscono più a valle e sono associati ad un minor rischio – ma non nullo – di tosse secca e angioedema (7). L'efficacia dei sartani è pari a quella degli ACE-inibitori nel trattamento contro l'ipertensione, sia moderata che severa, e cresce all'aumentare della dose. A inizio terapia, i sartani possono apparire meno efficaci degli ACE-inibitori, in cui però il rischio di ipotensione iniziale è maggiore (7).

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono generalmente farmaci **ben tollerati**: non compromettono la regolazione del flusso ematico cerebrale, il metabolismo del glucosio o dei lipidi, non provocano alterazioni clinicamente significative delle misure di laboratorio di chimica del siero, ematologia e analisi delle urine (6). Il trattamento con sartani prevede l'impiego di una dose iniziale che va poi titolata a raggiungimento della dose target o del massimo dosaggio tollerato. Il loro utilizzo richiede cautela nei pazienti affetti da malattia renale cronica e insufficienza cardiaca, o diabete, e che ricevono diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio, poiché possono causare iperkaliemia (7). Nei pazienti trattati con sartani da lungo tempo, è importante considerare che l'interruzione brusca della terapia può causare un improvviso aumento della pressione. Alcuni effetti collaterali comuni sono mal di testa, vertigine, astenia e infiammazione delle vie respiratorie superiori (5). I sartani sono infine sconsigliati in gravidanza a causa della loro tossicità fetale.

3. Losartan

LOSARTAN A COLPO D'OCCHIO:

- EFFICACE ANCHE IN MONOTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE IN UN'AMPIA FASCIA D'ETÀ**
- RIDUCE IL RISCHIO DI ICTUS NEI PAZIENTI CON IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA**
- E' INDICATO NEL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO NEI PAZIENTI NON ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO ACE-INIBITORI**
- ECCELLENTE NELLA PROTEZIONE RENALE NEI PAZIENTI DIABETICI CON NEFROPATIA DIABETICA**
- CONTRASTA EFFICACEMENTE L'IPERURICEMIA**

3.1. Indicazioni e posologia

Losartan è stato il primo farmaco bloccante del recettore AT1 ad essere sintetizzato, alla fine degli anni '90, a partire da un gruppo di molecole con debole attività antagonista nei confronti di questo recettore (Figura 1) (3,8). Il suo utilizzo è indicato per il **trattamento dell'ipertensione essenziale** in adulti, anziani, bambini e adolescenti (6-18 anni). Nel contesto della terapia antipertensiva, Losartan è adoperato per la protezione renale in pazienti con diabete di tipo 2 con proteinuria $\geq 0,5$ g/die e la riduzione del rischio di ictus nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra. Questo farmaco è inoltre adeguato al trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica nei pazienti adulti non eleggibili al trattamento con ACE-inibitori, purché questi non siano stati precedentemente stabilizzati con

un ACE-inibitore, abbiano una frazione d'eiezione sinistra $\leq 40\%$ e siano clinicamente stabili. Infine, Losartan è in grado di ridurre i livelli sierici dell'acido urico – un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e renali – attraverso la sua azione sul trasporto dell'urato nel tubulo renale che avviene indipendentemente dal blocco di AT1 (9–11).

Come si evince dal riassunto delle caratteristiche del farmaco fornite da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), Losartan viene abitualmente somministrato con una **monodose giornaliera** ed è efficace nell'arco delle 24 ore. Nei pazienti ipertesi, il trattamento iniziale è di 50 mg e raggiunge la massima efficacia dopo 3-6 settimane. Alcuni pazienti possono trarre ulteriore beneficio con un aumento della dose a 100 mg (assunzione mattutina). Losartan può essere somministrato parallelamente ad altri agenti ipertensivi (calcio-antagonisti, alfa o beta bloccanti, farmaci a meccanismo d'azione centrale) e, in particolare, diuretici (e.g. idroclorotiazide) per ottenere un effetto sinergico sull'ipertensione. Questo stesso protocollo di trattamento può essere applicato per la riduzione del rischio di complicazioni nei pazienti ipertesi con accertata ipertrofia ventricolare sinistra o con diabete di tipo 2 e proteinuria $\geq 0,5$ g/die. Nel caso di pazienti diabetici, non vi è controindicazione nell'utilizzo di Losartan parallelamente a insulina e farmaci ipoglicemizzanti (sulfaniluree, glitazoni e inibitori della glicosidasi), si consiglia però di attendere un mese dall'inizio del trattamento per aumentare la dose a 100 mg. Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, Losartan viene abitualmente fornito in una monodose iniziale di 12,5 mg/giorno. Il dosaggio va poi titolato ad intervalli settimanali fino ad un massimo di 150 mg, in base alla tollerabilità del paziente.

Sono presenti tre **categorie speciali** che richiedono attenzione particolare nell'utilizzo di questo sartano: 1) i pazienti con deplezione di volume intravascolare, in cui si consiglia una dose iniziale di 25 mg; 2) i pazienti con compromissione renale e in emodialisi, in cui non è necessario alcun aggiustamento iniziale ma è raccomandato uno stretto monitoraggio della funzionalità dei reni; e 3) i pazienti con problematiche epatiche, in cui il farmaco è controindicato se il danno presente è grave, o se ne consiglia un abbassamento della dose se il paziente ha storia di compromissione epatica. Nei casi di cirrosi epatica, c'è rischio di un aumento della concentrazione plasmatica di Losartan, si consiglia dunque di considerare un dosaggio inferiore.

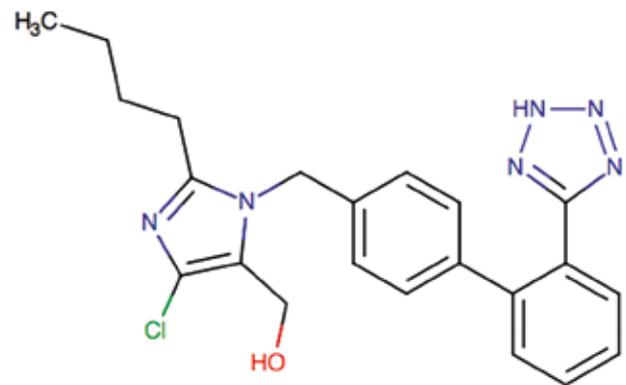
Nei **pazienti pediatrici** dai 6 ai 18 anni si può sommini-

strare Losartan in dosi proporzionate al peso: 25 mg tra i 20 e i 50 kg e 50 mg oltre i 50 kg (in casi eccezionali la dose può essere raddoppiata per entrambe le categorie). Dosaggi superiori a 1,4 mg/kg o superiori a 100 mg non sono stati studiati nei pazienti pediatrici e non è stata stabilita la sicurezza del farmaco per bambini tra i 6 mesi e i 6 anni. Losartan non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica o con tasso di filtrazione glomerulare < 30 mL/min/1,73 m². Nei pazienti anziani non è generalmente necessario un aggiustamento del dosaggio, ma si può valutare di ridurre la terapia iniziale a 25 mg se di età superiore ai 75 anni.

3.2. Meccanismo d'azione

Losartan è un antagonista competitivo, reversibile e selettivo del recettore AT1 che coopera con il suo metabolita attivo E-3174 per indurre un **potente effetto antipertensivo**. Si tratta di una molecola non peptidica con una struttura tetrazolo-bifenilica (Figura 1), simile a Valsartan (6). La concentrazione di Losartan necessaria a inibire il 50% del bersaglio (IC50) corrisponde a 20 nmol/L (8). Dopo 24 ore dalla somministrazione, la sua efficacia antipertensiva è pari al 70-80% dell'effetto osservato a 5-6 ore, viene perciò assunto in monodose giornaliera. L'abbassamento della pressione avviene in misura simile a farmaci quali enalapril, atenololo e felodipina a rilascio prolungato (12). Il **metabolita attivo** è un acido carbossilico che agisce come antagonista reversibile non competitivo del recettore AT1 e la cui attività, a parità di peso, è dalle 10 alle 40 volte maggiore a quella di Losartan (13). Entrambi mostrano un'elevata affinità per il recettore AT1, di molto maggiore a quella per AT2, impedendo l'interazione con l'angiotensina II e la conseguente vasocostrizione, il rilascio di aldosterone e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Losartan è in grado di mantenere un blocco efficace del recettore AT1 nonostante l'incremento plasmatico dell'angiotensina II dovuto al mancato feedback negativo sull'attività della renina, enzima a monte della cascata di reazioni del SRAA. A seguito dell'interruzione di una terapia con Losartan, i valori di renina e angiotensina II tornano normali entro 3 giorni. **Losartan non agisce su ACE**, eludendo gli effetti collaterali mediati dall'aumento di bradichina tipici degli ACE-inibitori, e non ha effetto agonista su recettori ormonali o canali ionici implicati nella regolazione cardiovascolare. Alcuni studi hanno invece riportato un effetto inibitorio di Losartan sull'attivazione e sull'aggregazione piastrinica attraverso l'antagonismo dei recettori del trombossano A2 (13).

Struttura chimica di Losartan



Formula chimica: C₂₂H₂₃ClN₆O

Modificato da
<https://go.drugbank.com/structures/DB00678/image.svg>

Figura 1

3.3. Farmacocinetica

Losartan è un farmaco a somministrazione orale che può essere assunto indipendentemente dai pasti e rapidamente **assorbito** a livello gastrointestinale. Losartan subisce un metabolismo di primo passaggio e il 14% della dose viene trasformata nel metabolita farmacologicamente attivo E-3174; questa conversione è assente solo nell'1% degli individui (6). La farmacocinetica dei due principi farmacologicamente attivi è lineare, proporzionale alla dose e non cambia sostanzialmente con la somministrazione ripetuta (12). La biodisponibilità sistemica di Losartan in compresse è di ~33% (intervallo 29-43%) con picchi medi di concentrazione di 1 ora per Losartan e 3-4 ore per il suo metabolita attivo (6). Il volume di **distribuzione** di Losartan è di 34 L e si lega abbondantemente alle proteine plasmatiche (≥ 99%), in particolare all'albumina. Il metabolismo di Losartan passa attraverso gli isoenzimi del citocromo P450 (CYP) 3A4, 2C9 e 2C10 (12). L'inibizione dell'isoforma CYP2C9 con fluconazolo diminuisce del 50% l'esposizione al metabolita attivo, mentre il trattamento con rifampicina (induttore degli enzimi metabolici) riduce del 40% la concentrazione plasmatica del metabolita attivo, senza rilevanze cliniche conosciute. Oltre al metabolita attivo, Losartan viene biotrasformato in altri metaboliti però inattivi. L'**eliminazione** di Losartan e i suoi metaboliti avviene per via biliare e urinaria; nello

specifico, il 4-5% di Losartan viene escreto in forma invariata tramite le urine, mentre il suo metabolita attivo mostra il 6-8% di eliminazione per questa via (6). Tra il 50 e il 58% del farmaco, in tutti i suoi sottoprodotti, fuoriesce per via fecale quando somministrato per via intravenosa; questa percentuale sale al 65% se assunto oralmente (6). La *clearance* di Losartan e del suo metabolita attivo sono rispettivamente 610 mL/min e 50 mL/min per quella plasmatica, e 72 mL/min e 25,9 mL/min per quella renale (13). Nei pazienti con *clearance* di creatinina > 10 mL/min le concentrazioni plasmatiche di Losartan rimangono invariate mentre, se i pazienti sono in emodialisi, l'AUC del farmaco è due volte maggiore (senza variazioni per il metabolita attivo). Nei pazienti con cirrosi alcolica, la

biodisponibilità di Losartan aumenta inducendo un incremento dalle 4 alle 5 volte della concentrazione plasmatica (13). L'emivita di Losartan e del suo metabolita attivo corrispondono a 2 e 6-9 ore rispettivamente, con una riduzione poliesponenziale della loro concentrazione plasmatica dal momento dell'assunzione orale. Losartan non presenta interazioni farmacocinetiche con l'idroclorotiazide, la digossina o la warfarina (13).

3.4. Sicurezza e tollerabilità

Losartan è un farmaco molto **ben tollerato** nei pazienti ipertesi e, stando al riassunto delle caratteristiche di questo farmaco fornite da AIFA, gli effetti avversi più frequentemente riportati ($\geq 1\%$) sono solo capogiri e

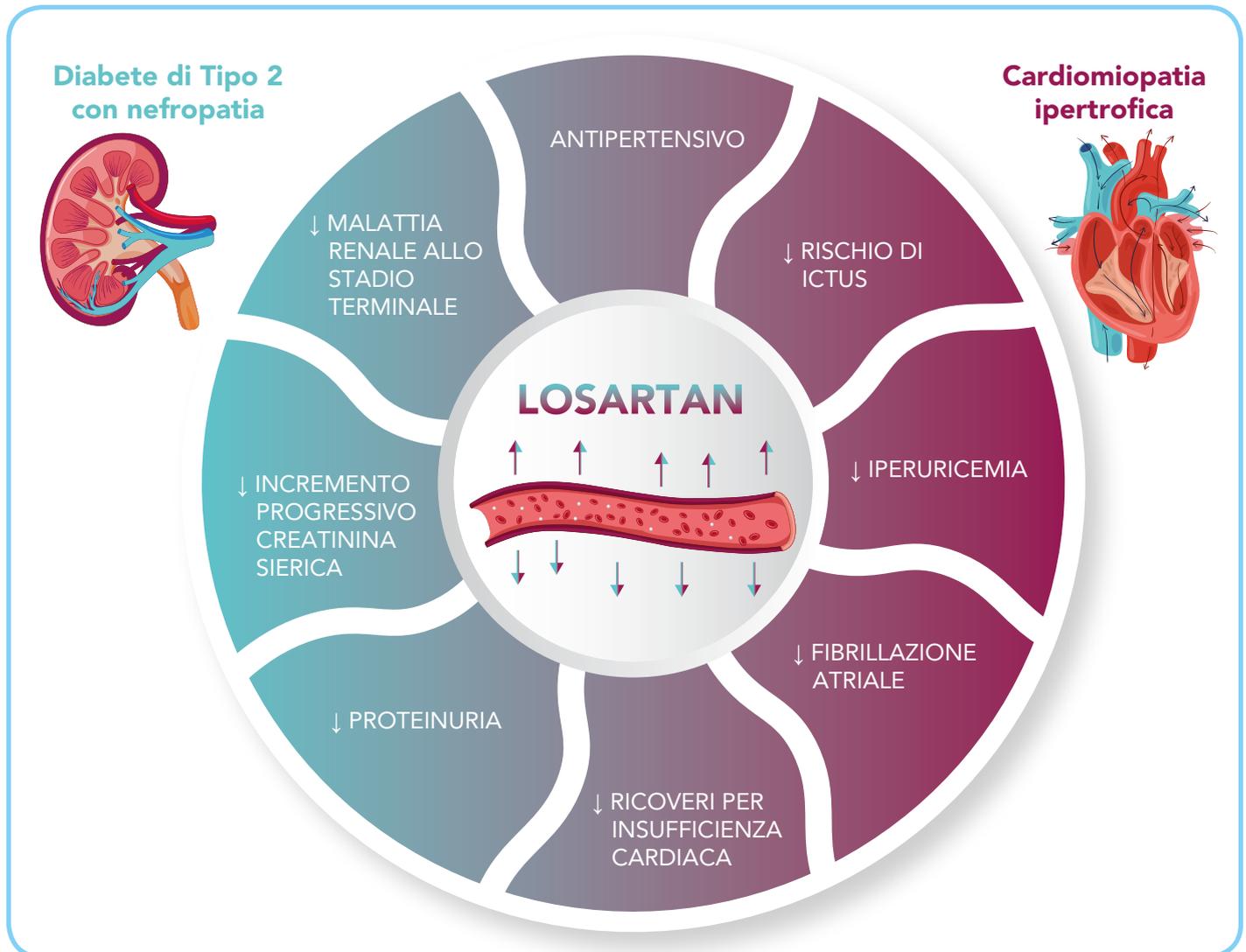


Figura 2

Losartan riduce efficacemente i livelli sierici di acido urico, un importante fattore di rischio cardiovascolare, nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra.

vertigini; è inoltre raro osservare ipotensione da prima dose. È stata segnalata una riduzione di emoglobina ed ematocrito nella terapia con Losartan, senza comportare particolari effetti clinici (9). Altri effetti secondari – come anemia, astenia, affaticamento e compromissione renale – possono emergere con più frequenza in popolazioni con problematiche cardiovascolari o metaboliche. Sono anche stati segnalati alcuni casi di angioedema coincidenti all'utilizzo di Losartan.

Losartan è **controindicato** 1) in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno dei suoi eccipienti, 2) nel secondo e terzo trimestre di gravidanza a causa della sua tossicità fetale e neonatale, 3) nei casi di grave compromissione epatica e 4) nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale che ricevono medicinali contenenti aliskiren a causa dell'aumento degli effetti avversi osservati in occasione dello studio ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) (14).

A causa dell'azione di Losartan sul SRAA, si consiglia di prestare attenzione a tutte quelle condizioni che comportano uno **squilibrio elettrolitico**, in particolar modo in presenza di compromissione renale, con o senza diabete. Poiché c'è rischio si verifichi ipotensione sintomatica in pazienti volume- e/o sodio-depleti, si raccomanda di correggere questa condizione prima di somministrare Losartan oppure di introdurlo ad un dosaggio più basso. La concentrazione plasmatica di potassio va tenuta monitorata, come anche i livelli di *clearance* della creatinina, in particolare nei pazienti con scompenso cardiaco. Come per altri sartani, l'uso concomitante con sostanze che favoriscono la ritenzione del potassio o ne aumentano i livelli sierici (e.g. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti dei sale contenenti potassio ma anche eparina) non è raccomandato. Sono inoltre stati riportati aumenti sierici reversibili della concentrazione e tossicità del litio in utilizzo concomitante di Losartan e ACE-inibitori.

L'azione sul SRAA attuata da Losartan può inoltre riverberare sulla **funzionalità renale** fino a causare – nei casi più gravi – insufficienza renale anche acuta, in particolar modo nei pazienti con scompenso cardiaco o disfunzione

renale pregressa. Per questa ragione, si consiglia prudenza in questi casi oltre che in presenza di febbre e disidratazione. Sono stati riportati aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o dell'arteria tributaria di un rene unico, Losartan va dunque utilizzato con cautela in tali pazienti. Losartan, come anche altri medicinali che agiscono sul SRAA, può causare **ipotensione** grave nei pazienti con ischemia cardiovascolare, malattia cerebrovascolare e scompenso cardiaco – specie se concomitanti a condizioni di compromissione renale grave o aritmie cardiache sintomatiche. L'azione simultanea di Losartan e antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene e amifostina può anch'essa causare ipotensione sintomatica. Contrariamente, l'utilizzo concomitante di FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) può attenuare l'effetto antipertensivo, oltre che aumentare il rischio di problematiche renali ed elettrolitiche. Nei pazienti di etnia africana è stata riportata un'inferiore efficacia antipertensiva dei sartani probabilmente dovuta a una ridotta espressione della renina. Infine, l'interruzione di Losartan può portare a una brusca ipertensione da rebound con pericolose conseguenze cardiovascolari.

Studi più rilevanti:

- **Losartan riduce il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra**

Lo studio LIFE (*Losartan Hypertension Survival Study*) è stato uno degli studi portanti della terapia con Losartan. Iniziato negli anni '90, ha coinvolto 9.193 partecipanti di età compresa tra i 55 e gli 88 anni e con ipertensione essenziale e segni d'ipertrofia ventricolare sinistra. Lo scopo dello studio era quello di determinare se il blocco del recettore AT1, attuato da Losartan, riducesse il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare in questi pazienti (15). Il farmaco comparativo utilizzato in questo studio è l'atenololo, un beta-bloccante in prima linea nel trattamento dell'ipertensione. La terapia antipertensiva, randomizzata con Losartan o atenololo, poteva ricevere un'aggiunta di idroclorotiazide o un raddoppiamento della dose al fine di raggiungere valori pressori target < 140/90 mmHg (sistolica/diastolica). Il follow-up medio dei pazienti è stato di 4,8 anni e sono stati confrontati il numero di eventi cardiovascolari primari (morte, infarto o ictus) nei due gruppi. Si è innanzitutto osservato un abbassamento della pressione sistolica/diastolica simile tra Losartan e atenololo (-30,2/-16,6 mmHg vs -29,1/-16,8 mmHg) che ha portato ad una media finale di 144,1/81,3

mmHg e 145,4/80,9 mmHg, rispettivamente). I valori pressori target sono stati raggiunti dal 48% dei pazienti nel caso di Losartan, e dal 45% nel caso di atenololo. **Losartan ha mostrato il 13% di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari primari rispetto a atenololo, di cui il più evidente risulta essere il rischio di ictus, ridotto del 24,9%** ($P < 0,001$), mentre la mortalità per altre cause cardiovascolari e il rischio di infarto miocardico fatale e non fatale erano simili nei due gruppi (Figura 3) (15). L'utilizzo di Losartan si è rivelato estremamente utile **per ridurre i livelli sierici di acido urico** ($P = 0,004$), risultati del 29% inferiori rispetto al gruppo con atenololo. I pazienti con ipertensione e iperuricemia hanno un rischio da 3 a 5 volte maggiore di andare incontro a malattia coronarica o cerebrovascolare rispetto ai pazienti con livelli normali di acido urico (4). È stata, infine, osservata una **riduzione d'insorgenza di diabete del 25% e di fibrillazione atriale del 21% nel gruppo trattato con Losartan** (15,16). Si è perciò dedotto che Losartan, a parità di efficacia anti-

ipertensiva, è più efficace del beta-bloccante di confronto nel ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare in questa popolazione. È inoltre rilevante menzionare che Losartan ha mostrato un miglior profilo di tollerabilità rispetto a atenololo, con un'inferiore incidenza di effetti avversi. Poiché la scelta del farmaco ipertensivo dipende anche dall'età del paziente, si è approfondita l'efficacia del trattamento confrontando gli esiti di pazienti di età inferiore/superiore a 67 anni (17). Losartan ha mostrato un maggiore effetto antipertensivo nel gruppo di pazienti più anziani indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari. Un'approfondita analisi dello studio LIFE e di altre pubblicazioni successive afferma che Losartan attenua il rischio tromboembolico agendo su una pluralità di meccanismi quali il rimodellamento/ingrandimento cardiaco e vascolare, la disfunzione endoteliale, la fibrillazione atriale e la formazione di trombi (18). Proiettando gli esiti di Losartan sulla popolazione europea stimata di pazienti con ipertensione e ipertrofia ventricolare sinistra, si è ri-

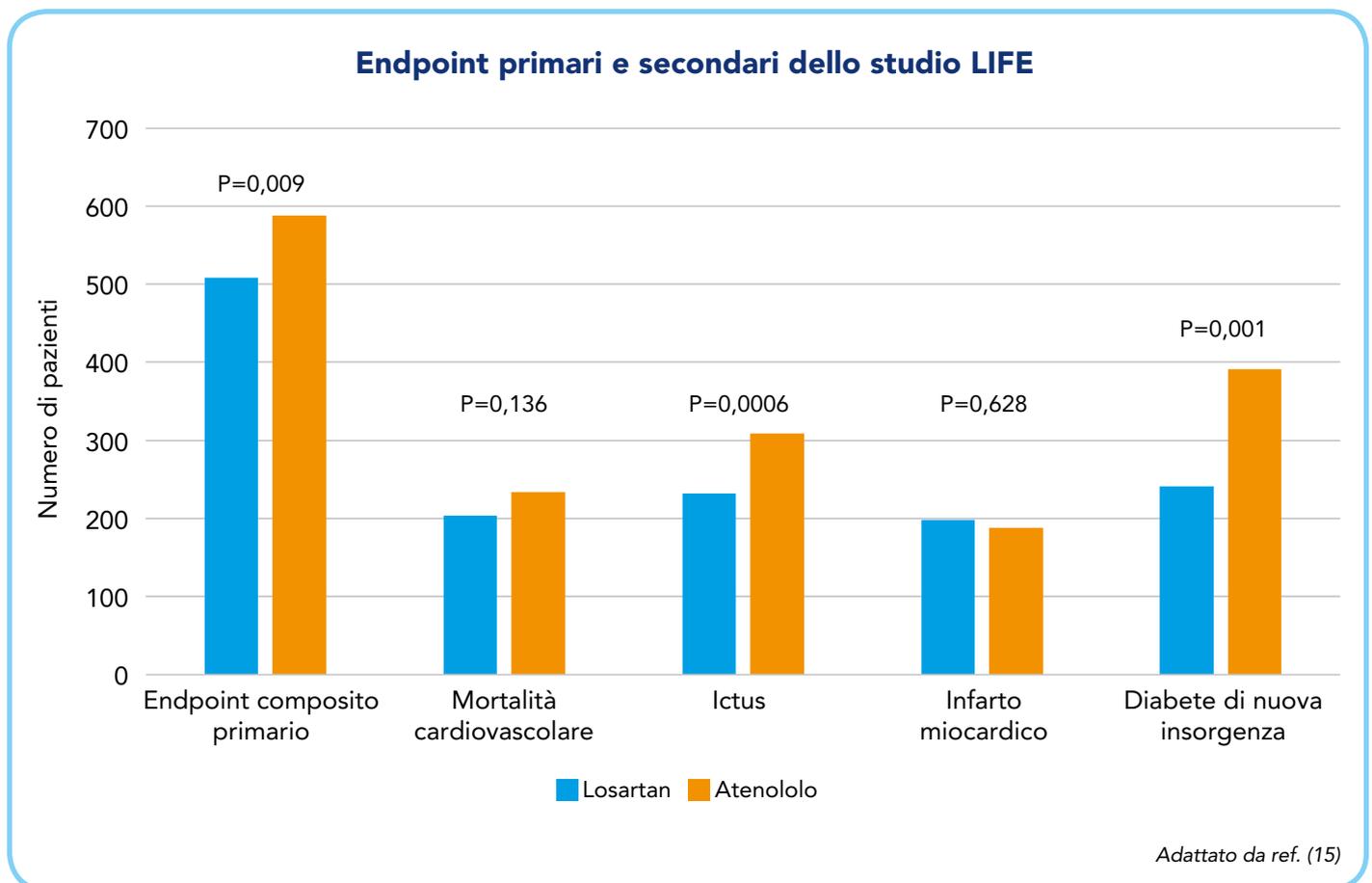


Figura 3

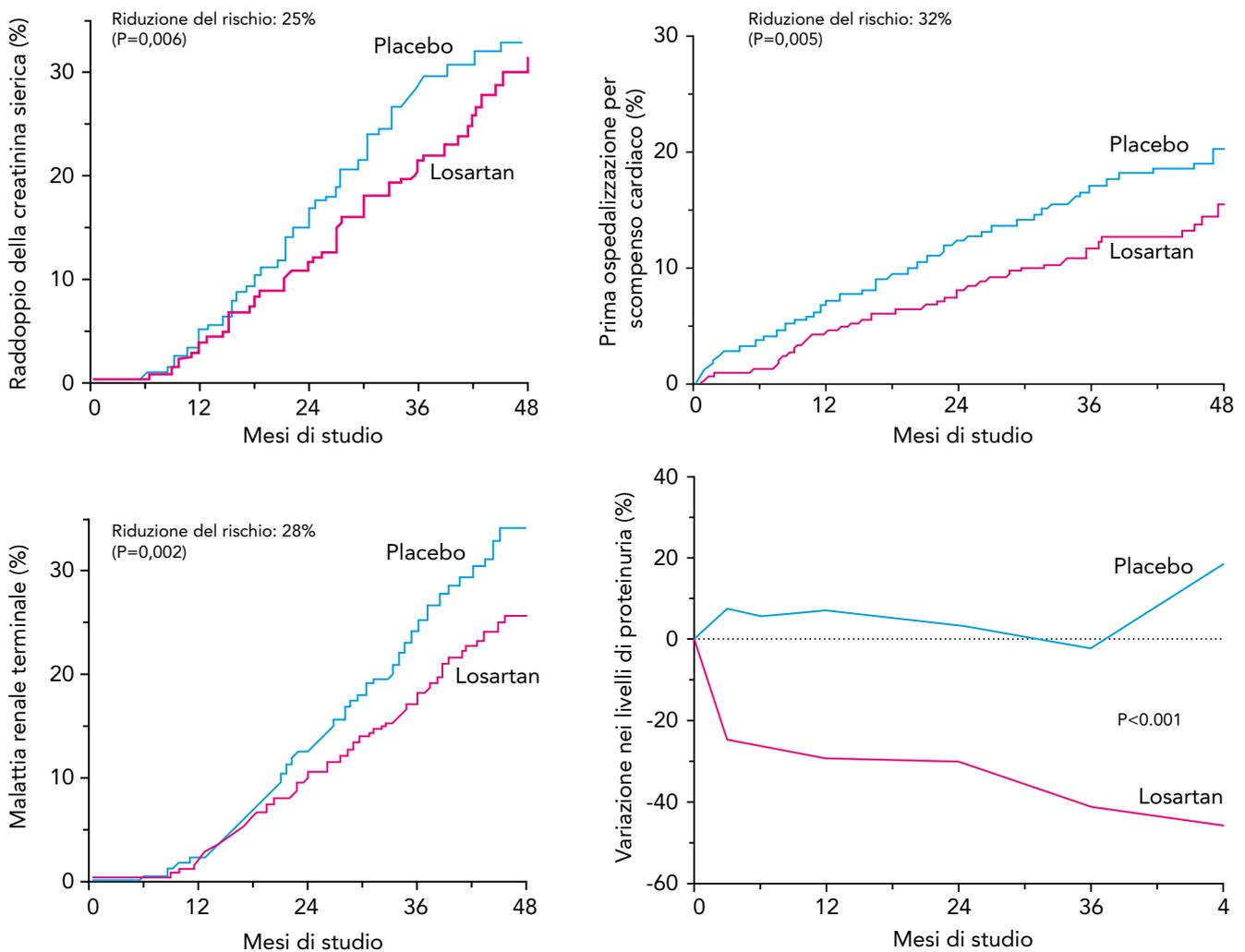
scontrato che Losartan fosse potenzialmente in grado di prevenire quasi 125.000 primi ictus entro 5,5 anni (19).

• **Studio RENAAL: la protezione dal danno renale di Losartan nei pazienti diabetici con nefropatia**

Lo studio RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM - Non Insuline Dependent Diabetes Mellitus - with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) è stato ideato per valutare l'efficacia di Losartan nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 e conseguente nefropatia diabetica (20). Sono stati coinvolti 1.513 pazienti, randomizzati in una terapia

con Losartan o placebo (da 50 a 100 mg una volta al giorno), in aggiunta al trattamento antipertensivo convenzionale (calcio antagonisti, diuretici, alfa e beta-bloccanti e altri agenti ad azione centrale), e seguiti per una media di 3,4 anni. Sebbene a fine studio i tassi di mortalità non differissero tra i due gruppi, **Losartan si è dimostrato in grado di ridurre del 25% l'incidenza del raddoppio della creatinina sierica** ($P=0,006$), **del 35% il livello di proteinuria** ($P<0,001$) e **del 28% il rischio di malattia renale allo stadio terminale** ($P=0,002$) (Figura 4). Gli autori hanno poi stimato che una tale riduzione del rischio re-

Effetti di Losartan nei pazienti con nefropatia diabetica



Adattato da ref. (20)

Figura 4

nale comportasse un ritardo medio di due anni nella necessità di dialisi o trapianto (20). È stata inoltre riscontrata una piccola differenza negli esiti di pressione arteriosa tra Losartan e placebo (140/74 mmHg vs 142/74 mmHg a fine studio), ma la correzione statistica ha confermato che la protezione renale osservata non fosse attribuibile a tale differenza. La morbilità e la mortalità per cause cardiovascolari sono risultate simili nei due gruppi, anche se il **tasso di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è risultato inferiore del 32% nel gruppo trattato con Losartan** ($P=0,005$) (Figura 4). Questo dato è stato poi riconfermato anche da una successiva meta-analisi che integra allo studio RENAAL i dati di pazienti diabetici dello studio LIFE (21). Per quanto riguarda la tollerabilità del farmaco, Losartan e placebo, entrambi sommati alla terapia antipertensiva convenzionale, hanno mostrato simile frequenza d'interruzione del trattamento a causa di effetti avversi (7,5% vs 7,8%). L'aggiunta di Losartan al regime di trattamento antipertensivo convenzionale non ha aumentato l'incidenza di eventi avversi. In sintesi, nei pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia, Losartan ha portato a un significativo miglioramento e protezione renale che va oltre quello attribuibile al controllo della pressione arteriosa e con un eccellente profilo di tollerabilità.

• **Losartan nel trattamento dello scompenso cardiaco: esiti di tre studi**

L'utilizzo terapeutico di Losartan nel trattamento allo scompenso cardiaco, in particolare nei pazienti con frazione di eiezione $\leq 40\%$, è stato approfondito tramite vari studi. Il primo di questi è lo studio ELITE (*Evaluation of Losartan in the Elderly*), attuato in una coorte di 722 pazienti anziani con insufficienza cardiaca sintomatica (22). Lo scopo era quello di comparare gli esiti di un farmaco ACE-inibitore, captopril, a Losartan in pazienti che non avevano mai assunto alcuno dei due farmaci. Lo studio, della durata di 48 settimane, ha mostrato una significativa riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni con l'utilizzo dell'antagonista del recettore AT1 rispetto a captopril, esito che ha motivato gli autori ad ampliare lo studio in quello che è stato poi definito lo studio ELITE II. ELITE II ha arruolato 3.152 pazienti (> 60 anni) con insufficienza cardiaca di classe II-IV e frazione d'eiezione $\leq 40\%$ (23). I pazienti sono stati randomizzati a Losartan 50 mg/giorno ($n=1.578$) o captopril 50 mg tre volte al giorno ($n=1.574$). Il tempo mediano di follow-up è stato di 1,5 anni per ciascun gruppo. Nonostante gli esiti dello studio pilota, **ELITE II non ha mostrato significative differenze**

nel tasso di mortalità media annuale per tutte le cause tra i due gruppi (11,7% vs 10,4%) o nell'insieme di morte improvvisa e arresti per rianimazione (9,0% vs 7,3%). È possibile che questa differenza tra ELITE e ELITE II derivasse dal ristretto numero di morti osservate nel primo studio; lo studio ELITE II ha valutato 4 volte più pazienti e 10 volte il numero di eventi (23). Un risultato importante di questo studio è stato quello di valutare i benefici della terapia con Losartan a livello di effetti collaterali. Infatti, **il tasso di abbandono dello studio per effetti avversi è risultato significativamente inferiore nel gruppo Losartan** (9,7% vs 14,7; $P<0,001$), questo includeva anche la tosse, conseguenza tipica del trattamento con ACE-inibitori (Figura 5). In luce a questi risultati, si è concluso che Losartan sia consigliato nei pazienti con scompenso cardiaco nei casi di incompatibilità d'utilizzo degli ACE-inibitori.

Un altro studio successivo, chiamato HEAAL (*Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*), ha valutato gli effetti di Losartan a varie dosi

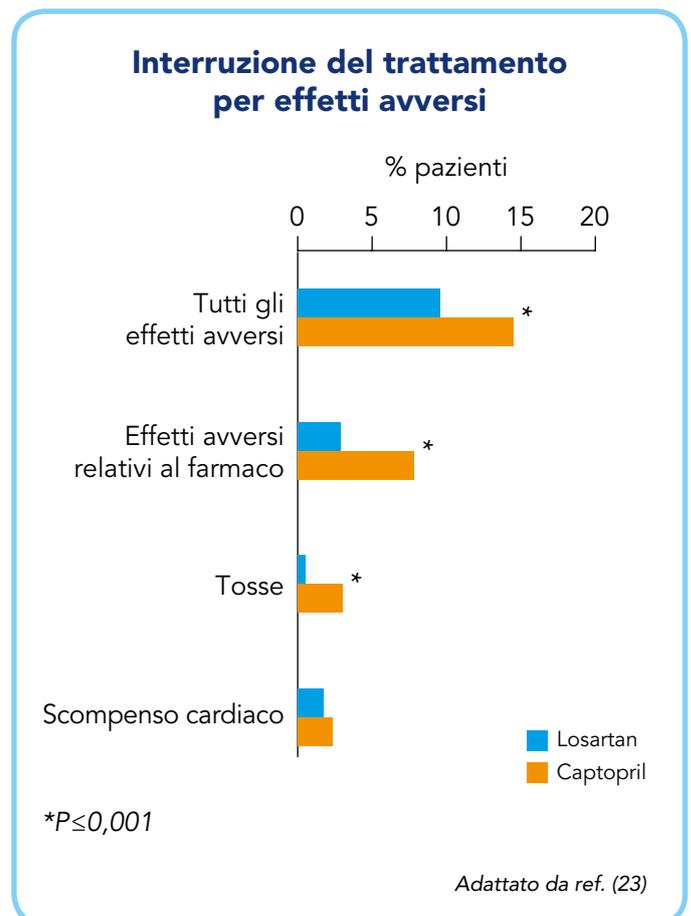


Figura 5

nei pazienti con scompenso cardiaco, frazione d'eiezione ridotta e intolleranza agli ACE-inibitori (24). 1.927 pazienti sono stati randomizzati alla dose di 150 mg e 1.919 alla dose di 50 mg; la mediana di follow-up è stata di 4,7 anni in ciascun gruppo. I pazienti deceduti sono stati 635 durante il trattamento con la dose a 150 mg e 665 per la dose a 50 mg (HR: 0,94; 95% CI: 0,84–1,04; $p=0,24$). **I pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca sono risultati essere il 13% meno nella terapia con 150 mg** (450 vs 503; HR: 0,87; 95% CI: 0,76–0,98; $P=0,025$), questa percentuale aumentava al 72% nei pazienti trattati parallelamente con beta-bloccanti (24). È fondamentale sottolineare che l'incidenza di ipotensione, iperkaliemia e insufficienza renale siano anch'essi risultati maggiori nella terapia con Losartan a 150 mg, sebbene questo non abbia causato un aumento significativo dell'abbandono della terapia. Questo studio evidenzia come **l'aumento della dose di Losartan migliori gli esiti clinici dei pazienti con scompenso cardiaco intolleranti agli ACE-inibitori ma sia necessario monitorare con attenzione i livelli di pressione sanguigna, gli elettroliti nel siero e la funzionalità renale.**

Conclusioni

Losartan è un efficace farmaco antipertensivo che ha fatto da apripista nella terapia con antagonisti del recettore AT1. Grazie alla sua azione a lunga durata, può essere somministrato in monosomministrazione giornaliera sia ad adulti che giovani (da 6 anni) e anziani. Ha un'eccellente profilo di tollerabilità e può essere usato nei pazienti che soffrono d'intolleranza verso gli ACE-inibitori, mentre si consiglia cautela nei pazienti con problematiche renali e epatiche. Losartan è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza per possibile tossicità fetale. Losartan ha mostrato notevoli capacità cardio e nefroprotettive in varie popolazioni. Ad esempio, a parità di azione antipertensiva, lo studio LIFE ha mostrato che Losartan riduce del 25% il rischio di ictus nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra rispetto al trattamento con un beta-bloccante, riduce inoltre l'incidenza di fibrillazione atriale del 21% e l'insorgenza di diabete del 25% (15-16). Questo studio ha anche mostrato una riduzione del 29% per livelli sierici di acido urico, un importante fattore di rischio cardiovascolare. Nei pazienti con diabete di tipo 2, Losartan protegge la funzionalità renale contrastando l'aumento della creatinina sierica e la proteinuria; il rischio di malattia renale terminale in tali pazienti risulta ridotta del 28% e

la probabilità di prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco scende del 32% (20). Losartan può essere infine utilizzato nel trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ridotta, quando intolleranti agli ACE-inibitori, con esiti simili a livello di prevenzione della mortalità cardiaca (23). In tali pazienti un aumento della dose da 50 a 150 mg può apportare benefici cardiovascolari prestando attenzione ai parametri degli elettroliti sierici e di funzionalità renale (24).

Bibliografia

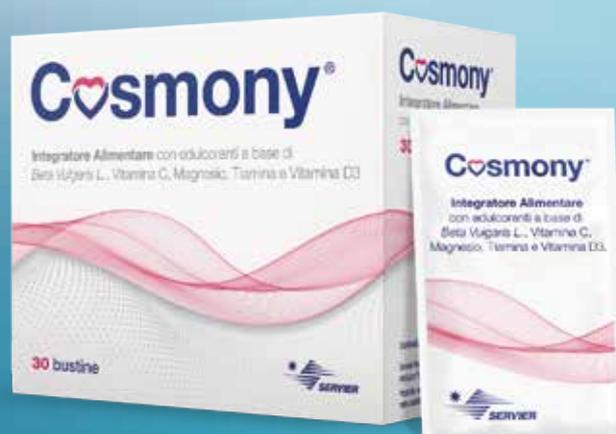
- Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019 Mar;33(2):363–82.
- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017 Oct;94:317–25.
- Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res.* 2017 Oct;124:116–25.
- Ram CVS. Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects. *Am J Med.* 2008 Aug;121(8):656–63.
- Hernández-Hernández R, Sosa-Canache B, Velasco M, Armas-Hernández MJ, Armas-Padilla MC, Cammarata R. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002 Mar;16 Suppl 1:S93-99.
- Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000 Apr;14 Suppl 1:S73-86.
- Dina R, Jafari M. Angiotensin II-receptor antagonists: an overview. *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Jul 1;57(13):1231–41.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet.* 2000 Feb 19;355(9204):637–45.
- Sica DA, Gehr TWB, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):797–814.
- Alderman M, Aiyer KJV. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curr Med Res Opin.* 2004 Mar;20(3):369–79.
- Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation.* 2001 Feb 13;103(6):904–12.
- Al-Majed ARA, Assiri E, Khalil NY, Abdel-Aziz HA. Losartan: Comprehensive Profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2015;40:159–94.
- Moen MD, Wagstaff AJ. Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Drugs.* 2005;65(18):2657–74.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2012 Dec 6;367(23):2204–13.
- Dahlöf 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 Mar 23;359(9311):995–1003.
16. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Mar 1;45(5):712–9.
 17. Ruwald ACH, Westergaard B, Sehested T, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Wachtell K, et al. Losartan versus atenolol-based antihypertensive treatment reduces cardiovascular events especially well in elderly patients: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hypertens*. 2012 Jun;30(6):1252–9.
 18. Devereux RB, Dahlöf B. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Curr Med Res Opin*. 2007 Feb;23(2):443–57.
 19. Katsiki N, Tsioufis K, Ural D, Volpe M. Fifteen years of LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)—Lessons learned for losartan: An “old dog playing good tricks.” *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20(8):1153–9.
 20. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861–9.
 21. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol*. 2005 Dec 1;96(11):1530–6.
 22. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997 Mar 15;349(9054):747–52.
 23. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1582–7.
 24. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 Nov 28;374(9704):1840–8.

PRESSIONE NORMALE-ALTA?

Da oggi
si cambia

Cosmony®



Integratore alimentare per la regolare
funzionalità dell'apparato cardiovascolare

