



"COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 18

MAGGIO 2010

FARMACI ANTIANGINOSI

La terapia dell'angina cronica stabile

All'interno:

pag.1
Farmaci
antianginosi

pag.4
Farmaci
antiaritmici

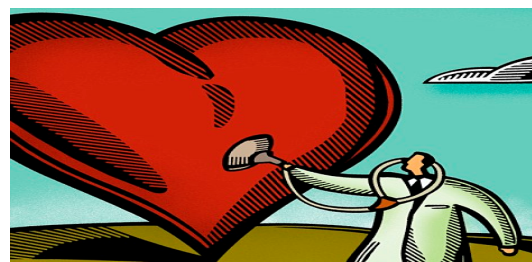
pag.7
Farmaci per
l'ipertensione
polmonare

Gli obiettivi del trattamento farmacologico dell'angina pectoris stabile sono *il miglioramento della qualità della vita*, attraverso una riduzione della severità e/o della frequenza dei sintomi e *il miglioramento della prognosi dei pazienti*. *E' da considerare che generalmente la prognosi dell'angina stabile è favorevole e che solo una minoranza dei pazienti (quelli più severamente sintomatici o a rischio più elevato) richiede un'approccio interventistico.*

Trattamento farmacologico per migliorare la prognosi del paziente con angina stabile

Per migliorare la prognosi del paziente con angina stabile, va sottolineato *il ruolo fondamentale della prevenzione dei fattori di rischio e del controllo delle patologie associate come diabete, ipertensione, dislipidemia e fumo per evitare o comunque ritardare la comparsa e la progressione della malattia*. Per questo obiettivo, oltre all'importanza di un adeguato stile di vita, le *statine* svolgono un ruolo cardine nel controllo dell'assetto lipidico, gli *ACE-inibitori* nel controllo della pressione arteriosa e gli *antiaggreganti* nei pazienti con cardiopatia ischemica documentata (farmaci già considerati ai fini dell'inserimento nel PTAV).

Gli *ACE-inibitori* sono una terapia efficace nell'ipertensione arteriosa e nello scompenso cardiaco. Negli studi Hope ed Europa su pazienti ad elevato rischio per malattia cardiovascolare (coronarica e non coronarica) il ramipril ed il perindopril rispettivamente hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di end-point combinati cardiovascolari. Il beneficio è senz'altro correlato alla riduzione della pressione arteriosa, ma rimane aperta l'ipotesi di un effetto protettivo cardiovascolare di questa classe di farmaci. In termini assoluti il beneficio è tanto maggiore quanto più elevato il rischio assoluto di eventi cardiovascolari.



L'indicazione all'utilizzo degli ACE-i nei pazienti con angina stabile appare in particolare appropriata se sono presenti coesistenti patologie come ipertensione, diabete, disfunzione ventricolare sinistra o scompenso, o pregresso infarto.

Nei pazienti di questo gruppo che non tollerano gli ACE-i, i sartani possono trovare indicazione in alternativa.

Gruppo di lavoro per la stesura del Prontuario Terapeutico di Area Vasta Giuliano-Isontina: Chairman-Prof. Fulvio Camerini, dr. Dorian Battigelli, dr. Alessandra Benettoni, dr. Pietro Broussard, prof. Renzo Carretta, prof. Luigi Cattin, dr. Fabio Chiodo Grandi, dr. Giampaolo Canciani, dr. Andrea Collareta, prof. Marco Confalonieri, dr. Alessandro Cosenzi, dr. Paolo Faleschini, dr. Andrea Di Lenarda, dr. Alberto Giammarini Barsanti, prof. Carlo Gian-sante, dr. Luisa Giove, prof. Tullio Giraldi, dr. Luca Lattuada, dr. Stefano Palcic, dr. Rossella Papparazzo, dr. Andre-a Perkan, dr. Aba Pettinelli, dr. Mario Reali, dr. Paolo Schincariol, prof. Gianfranco Sinagra, dr. Stefano Visintin.



L'utilizzo dei **beta-bloccanti** in diversi studi e meta analisi si è associato ad una significativa riduzione della mortalità in prevenzione secondaria dopo un infarto miocardico. E' da sottolineare che questi studi risalgono ad un periodo in cui la terapia con statine ed ACE-inibitori non era diffusa come oggi. Un altro limite è il fatto che questa stessa dimostrazione di efficacia sulla prognosi non è disponibile per l'angina cronica stabile.

I **calcioantagonisti** non diidropiridinici (verapamile, diltiazem), in grado di ridurre la frequenza cardiaca, sono efficaci sulla prognosi dei pazienti postinfartuati senza scompenso cardiaco. Non sono invece disponibili dimostrazioni di efficacia dei calcio antagonisti (diidropiridinici e non) sulla prognosi dei pazienti con angina stabile anche se può essere affermato il buon profilo di sicurezza di questi farmaci. In particolare il recente studio ACTION ha contribuito a fugare gli ultimi dubbi sulla sicurezza della nifedipina nella formulazione "long-acting" in questa tipologia di pazienti.

Volendo riassumere in modo sintetico **l'utilizzo di farmaci nella prevenzione e nel trattamento delle patologie concomitanti, volto al miglioramento della prognosi in pazienti con angina stabile** si elencano:

- 1) **ASA** a basse dosi in tutti i pazienti in assenza di specifiche controindicazioni (ad esempio, sanguinamento gastrointestinale, allergia o precedente intolleranza all'ASA).
- 2) **Statine**, anche ad alte dosi, in tutti i pazienti con malattia coronarica.
- 3) **ACE-inibitori** in pazienti con concomitante ipertensione, scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra, pregresso infarto miocardico con disfunzione ventricolare sinistra o diabete.
- 4) **Betabloccanti** in pazienti postinfartuati o con scompenso cardiaco.
- 5) **Clopidogrel** come farmaco antiaggregante *alternativo* in pazienti con angina stabile che non possono assumere aspirina.

Trattamento farmacologico dei sintomi e dell'ischemia

La terapia farmacologica è in primo luogo sintomatica e volta a ridurre la domanda di ossigeno al miocardio o aumentare il flusso coronario alle aree ischemiche.

Nitrati a breve durata d'azione

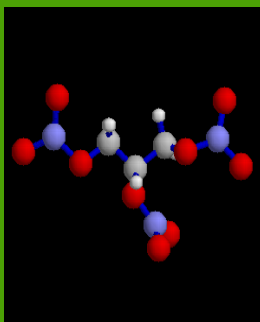
La **nitroglicerina**, in formulazione a rapido rilascio, è efficace nell'alleviare i sintomi ischemici e può essere utilizzata in caso di attacco anginoso o per la prevenzione della sua comparsa. Gli effetti antischemici e di remissione dei sintomi sono ascrivibili alla sua azione venodilatatrice ed alla conseguente riduzione del riempimento ventricolare diastolico (ridotta pressione intracardiaca) con miglioramento della perfusione sottoendocardica. A questo si aggiunge anche un'azione vasodilatatrice coronarica ed antispastica.

La somministrazione sublinguale o spray orale permette un rapido assorbimento, evita il passaggio epatico e migliora la biodisponibilità del farmaco. La nitroglicerina provoca effetti collaterali dose-dipendenti conseguenti alla vasodilatazione, quali emicrania e arrossamento cutaneo. Un eventuale sovradosaggio può causare ipotensione posturale e attivazione simpatica con tachicardia riflessa.

Nitrati a lunga durata d'azione

Il trattamento con nitrati a lunga durata d'azione riduce la frequenza e la severità degli attacchi anginosi e può aumentare la tolleranza all'esercizio fisico. Studi condotti in pazienti postinfartuati che assumevano nitrati a lunga durata d'azione *non hanno dimostrato alcun beneficio in termini prognostici*.

Per evitare lo sviluppo di tolleranza e garantire l'efficacia terapeutica del farmaco, vanno definiti per **isosorbide dinitrato o mononitrato** e nitroglicerina transdermica appropriati schemi posologici con intervalli quotidiani di sospensione del farmaco.



Beta-bloccanti

I beta-bloccanti riducono la domanda miocardica di ossigeno riducendo la frequenza cardiaca e la contrattilità miocardica e sono efficaci nella prevenzione degli episodi anginosi e dell'ischemia miocardica. I beta-bloccanti beta-1 selettivi (metoprololo, atenololo, bisoprololo) sono quelli più usati e meglio tollerati, in particolare nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Calcio-antagonisti

Anche i calcio antagonisti sono farmaci con una documentata efficacia antianginosa ed anti ischemica, ottenuta mediante dilatazione dei vasi arteriosi (e conseguente riduzione della pressione arteriosa) e coronarici (con effetto antispastico).

I calcio antagonisti non diidropiridinici (diltiazem, verapamil) determinano inoltre una significativa riduzione della frequenza cardiaca e dell'inotropismo miocardico.

I calcio antagonisti diidropiridinici (nifedipina, amlodipina, felodipina) hanno un effetto inotropo negativo minore ma possono causare attivazione simpatica riflessa.

Altri farmaci

I modulatori del nodo del seno, come l'ivabradina, hanno effetti cronotropi negativi sia a riposo sia durante esercizio così come una provata efficacia antianginosa e possono essere impiegati, previa stesura di specifico piano terapeutico, come farmaci alternativi in pazienti che non tollerano i betabloccanti.

Raccomandazioni per la terapia farmacologica volta al miglioramento della sintomatologia e/o alla riduzione dell'ischemia in pazienti con angina stabile

1. Prescrivere **nitroglicerina a breve durata d'azione** per un utilizzo preventivo dell'ischemia o in caso di attacco anginoso.
2. Testare l'efficacia di un **betabloccante beta-1 selettivo (metoprololo, atenololo, bisoprololo)**, incrementando gradualmente il dosaggio fino alla dose massima tollerata.
3. In caso di intolleranza o scarsa efficacia del betabloccante, testare una **monoterapia con calcioantagonista o nitrati a lunga durata d'azione**. Possibilità alternativa è **una associazione fra betabloccante con un calcio antagonista diidropiridinico (nifedipina, amlodipina, felodipina)**.
4. In caso di intolleranza ai betabloccanti, provare un modulatore del nodo del seno come **l'ivabradina**.
5. Se la monoterapia o la terapia di associazione (calcioantagonista più betabloccante) non risulta efficace, sostituire il calcioantagonista con un nitrato a lunga durata d'azione, cercando di evitare lo sviluppo di tolleranza al nitrato.

Tutti principi attivi citati, in virtù del loro uso consolidato nella pratica medica, si intendono inseriti nel Prontuario Terapeutico di area vasta (PTAV).

Le formulazioni long-acting sono da preferire per la maggiore stabilità delle concentrazioni plasmatiche.

Gli effetti collaterali sono quelli tipici dei vasodilatatori arteriosi (cefalea, flushing, edemi arti inferiori).

Calcioantagonisti (in particolare i diidropiridinici) e beta-bloccanti possono essere associati con effetti clinici additivi.

Confronto tra nitrati associati a betabloccanti o calcio antagonisti

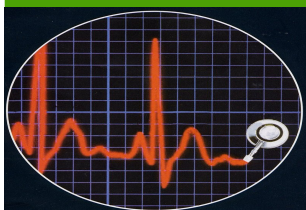
Solamente pochi studi hanno valutato l'efficacia antischemica e antianginosa dei nitrati a lunga durata d'azione associati a betabloccanti o calcioantagonisti.

La metanalisi di Heidenreich et al. ha riportato una tendenza non significativa ad una riduzione dell'uso di nitroglicerina con i betabloccanti e degli episodi anginosi settimanali con i calcioantagonisti, entrambi associati ai nitrati a lunga durata d'azione.

Ne deriva che i nitrati a lunga durata d'azione non presentano un sicuro vantaggio terapeutico rispetto ai soli betabloccanti o calcioantagonisti.

FARMACI ANTIARITMICI

La lidocaina rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento della tachicardia ed extrasistolia ventricolare conseguente ad infarto miocardico.



Flecainide e propafenone sono farmaci di 1° scelta per efficacia e tempo di ripristino del ritmo sinusale nella fibrillazione atriale.

Il trattamento farmacologico delle aritmie rappresenta una parte della terapia attuabile in tali circostanze, attribuendo la dovuta importanza, ad es., alla cardioversione elettrica, alla ablazione transcatetere o all'impianto di pacemaker-defibrillatore.

I principi attivi di cui si propone l'inserimento in prontuario sono suddivisi per gruppi secondo la classificazione di Vaughan-Williams.

GRUPPO I : riduzione della fase 0 (depolarizzazione) del potenziale d'azione, farmaci bloccanti il canale del sodio. Distinti in 3 sottogruppi in base al recupero dal canale sodico determinato dal farmaco:

Gli antiaritmici di **classe Ia**, rallentano la conduzione e prolungano la ripolarizzazione e perciò il periodo refrattario effettivo. Si ha un prolungamento, anche marcato, dell'intervallo QT.

Chinidina - presenta una modesta efficacia nel trattamento delle tachicardie sopraventricolari, una ridotta tollerabilità ed un elevato potenziale aritmogeno (farmaco di seconda scelta). Si ha blocco accessorio del canale del potassio che determina anche un allungamento del potenziale d'azione, specialmente alle basse frequenze. La chinidina, per la sua attività vagolitica, ha un effetto di accorciamento dell'intervallo PR.

Disopiramide - similmente caratterizzata dalla possibilità di somministrazione orale.

Nel trattamento della fibrillazione atriale possono essere utilizzati anche farmaci appartenenti alla classe Ia, anche se rappresentano la **seconda scelta** in quanto tali principi attivi risultano gravati da importanti effetti collaterali dovuti anche all'attività vagolitica e alle loro potenzialità aritmogene derivanti dall'allungamento del QT.

I farmaci della **classe Ib**, pur avendo scarso effetto sulla fase 0 nel tessuto cardiaco sano, la deprimono nel tessuto affetto dalla patologia, accorciano la ripolarizzazione e quindi il periodo refrattario effettivo. Presentano minimi effetti sugli intervalli PR, QRS e QT.

Lidocaina rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento della tachicardia ed extrasistolia ventricolare conseguente ad infarto miocardico (sotto attento monitoraggio). Si propone pertanto l'introduzione della lidocaina nel PTAV.

Gli antiaritmici di **classe Ic** deprimono in modo marcato la fase 0, rallentando la conduzione, mentre hanno scarso effetto sulla ripolarizzazione: alterano l'intervallo QT aumentando la durata degli intervalli PR e QRS e sono pertanto controindicati in presenza di turbe significative di conduzione atrioventricolare.

Flecainide - Ha effetto inotropo negativo e quindi è controindicata in pazienti con scompenso cardiaco e bassa frazione di eiezione.

Propafenone - oltre al blocco del canale del sodio, ha effetti di β -blocco. Le proprietà β -bloccanti determinano effetti collaterali quali bradicardia sintomatica e broncospasmo.

In sintesi, i 3 gruppi si distinguono per un differente grado di blocco della conduzione dell'impulso:

- elevato per i farmaci del gruppo Ic
 - intermedio per i farmaci del gruppo Ia,
 - scarso (solo nel tessuto normale) per i farmaci del gruppo Ib e
- per il differente effetto sulla ripolarizzazione (i.e. periodo refrattario effettivo):

- aumentato per i farmaci di classe Ia
- ridotto per quelli di classe Ib,
- poco alterato per i farmaci di classe Ic

Le sostanze appartenenti a questi tre sottogruppi trovano largo impiego nel trattamento delle aritmie sopraventricolari in assenza di compromissione ventricolare, eccezion fatta per i farmaci del gruppo Ib a causa del rapido (<1 sec) recupero dal blocco dei canali sodici.

Tutta la classe è gravata da effetti collaterali, particolarmente importanti nei pazienti con disfunzione ventricolare o tachicardie ventricolari non sostenute quali: effetto proaritmico, cardiodepressione e disturbi del SNC.

GRUPPO II: inibitori del recettore β -adrenergico (**β -bloccanti**)

Propranololo

Atenololo

Le proprietà antiaritmiche dei β -bloccanti sono attribuibili verosimilmente alla riduzione della frequenza cardiaca (decremento della corrente pace maker) e alla riduzione del sovraccarico intracellulare di calcio (decremento e più rapida inattivazione delle correnti Ca).

Nel cardiopatico e specialmente nel post-infarto l'attività antiaritmica del β -bloccanti riduce il rischio di morte improvvisa e l'incidenza di aritmie maligne; sono inoltre *efficaci nel prevenire le aritmie indotte da stress emotivi o fisici*.

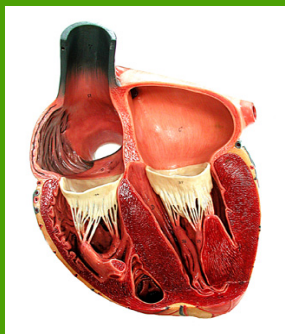
Si propone pertanto l'introduzione del propranololo e atenololo nel PTAV.

GRUPPO III: il blocco di alcuni canali del potassio coinvolti nella ripolarizzazione cardiaca prolunga il potenziale d'azione associato ad un aumento del periodo refrattario e interrompe le tachicardie rientranti.

Sotalolo – l'enantiomero "l" presenta azione β -bloccante non selettiva mentre quello "d" attività antiaritmica. In commercio, è disponibile esclusivamente il composto racemico. Viene utilizzato nelle aritmie sopraventricolari ed in casi selezionati, nelle aritmie ventricolari. Va monitorato l'intervallo QT.

Amiodarone – trova utilizzo nella fibrillazione atriale resistente ad altre terapie ed altri gravi disturbi del ritmo ventricolare. ma il suo impiego nel lungo termine può associarsi a tossicità tiroidea, cutanea, neurologica, epatica e polmonare. L'uso di tale principio attivo viene quindi riservato a pazienti nei quali altri farmaci siano inefficaci o controindicati.

Si propone pertanto l'inserimento nel PTAV della **lidocaina**, che rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento della tachicardia ed extrasistolia ventricolare conseguente ad infarto miocardico, della **flecainide e propafenone**, farmaci di 1° scelta per efficacia e tempo di ripristino del RS nella fibrillazione atriale, come pure nella prevenzione della stessa, del **propranololo** e **atenololo** indicati nel cardiopatico e specialmente nel post-infarto in quanto riducono il rischio di morte improvvisa e l'incidenza di aritmie maligne. Si propone l'introduzione del **sotalolo** (aritmie sopraventricolari) e dell'**amiodarone** nel PTAV. L'uso dell'amiodarone è limitato a pazienti nei quali altri farmaci siano inefficaci o controindicati per il pericolo di indurre seri effetti avversi.



GRUPPO IV: inibiscono la fase 0 (depolarizzazione) calcio dipendente nelle cellule miocardiche del nodo senoatriale ed atrioventricolare tramite un'azione di blocco sul canale del calcio

Verapamil

Diltiazem

L'azione di inibizione sui canali del calcio del nodo senoatriale ed atrioventricolare determina un rallentamento della frequenza cardiaca parzialmente contrastato dalla tachicardia riflessa per l'ipotensione prodotta e, rallentando la conduzione atrioventricolare, prolungano l'intervallo PR.

A livello di nodo atrioventricolare, oltre ad inibire la conduzione, aumentano la refrattarietà, pertanto possono trovare utilizzo nelle tachicardie sopraventricolari.

Si propone pertanto l'introduzione del **verapamil** e **diltiazem** nel PTAV.

L'uso di tali principi attivi viene riservato a pazienti nei quali altri farmaci siano inefficaci:

- a) nel prevenire la ricorrenza della tachicardia sopraventricolare parossistica (SVT), (dove l'adenosina trova utilizzo selettivo)
- b) nel ridurre la frequenza ventricolare nei pazienti con fibrillazione atriale (se non adeguatamente controllati con digossina).

ALTRI ANTIARITMICI:

Adenosina

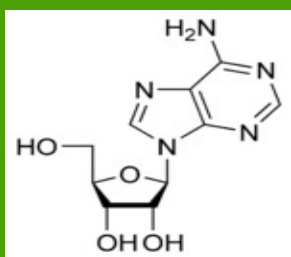
Farmaco alfa-1 agonista per uso endovenoso efficace nell'arrestare molte aritmie sopraventricolari da rientro coinvolgenti il nodo atrioventricolare. E' destinato al solo uso intraospedaliero.

Si propone pertanto l'introduzione dell'**adenosina** in PTAV.

Digossina, Metildigossina

L'impiego antiaritmico dei derivati digitali è circoscritto al controllo della frequenza ventricolare in corso della fibrillazione atriale, particolarmente nei pazienti con scompenso cardiaco. Il prevalente metabolismo epatico della metildigossina fa prediligere il suo impiego nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Si propone pertanto l'introduzione della **digossina** e della **metildigossina** in PTAV.



FARMACI PER L'IPERTENSIONE POLMONARE

Il trattamento medico dell'ipertensione polmonare (IP) è indirizzato verso due obiettivi: da un lato trattare e prevenire lo scompenso ventricolare destro, dall'altro bloccare la progressione delle lesioni della circolazione polmonare. Più precocemente viene curata l'ipertensione polmonare e migliori possono essere le risposte ai farmaci.

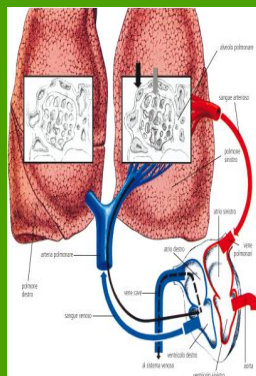
Per la cura dell'ipertensione polmonare è preferibile riferirsi a Centri Pneumologici o Cardiologici con specifico interesse a questa patologia testimoniato da attività clinica dedicata, database attivi e partecipazione attiva a sperimentazioni cliniche.

L'ipertensione polmonare è una patologia rara e gravemente evolutiva che richiede l'utilizzo da soli o in combinazione di tutti i farmaci oggi a disposizione per fare fronte alle necessità dei singoli pazienti.

L'obiettivo della terapia dei pazienti con ipertensione polmonare è quello di portare il paziente alla classe funzionale II NHYA (dispnea per sforzo da moderato a severo).

Negli ultimi anni il trattamento dell'ipertensione polmonare ha subito una straordinaria evoluzione che non solo ha portato ad un miglioramento della qualità della vita dei pazienti, ma anche della loro sopravvivenza.

Infatti, una recente meta-analisi compiuta su 23 studi clinici randomizzati e controllati (Galie N, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2009;30:394-403) ha dimostrato che le nuove terapie nel loro insieme hanno portato ad una riduzione del 43% di mortalità e del 61% di ospedalizzazione rispetto al placebo. Dati derivati da studi recenti hanno inoltre documentato l'efficacia delle nuove classi di farmaci anche nei pazienti in fase iniziale di malattia.



I farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'ipertensione polmonare sono i seguenti:

- diuretici**
- digitale**
- anticoagulanti**
- calcioantagonisti**
- ossigeno**
- prostanoidi o analoghi della prostaciclina**
- antagonisti recettoriali dell'endotelina-1**
- inibitori della fosfodiesterasi**

Sono possibili anche terapie di combinazione (associazione tra 2 o più farmaci delle seguenti categorie: antagonisti dell'endotelina-1, inibitori delle fosfodiesterasi, analoghi della prostaciclina).

Le prescrizioni delle terapie di combinazione sono riservate ai Centri di riferimento per l'ipertensione polmonare. Infatti, dato il ridotto indice terapeutico dei farmaci utilizzati in combinazione, ed in particolar modo degli analoghi della prostaciclina, è necessario che la loro prescrizione ed utilizzo avvenga sotto stretto controllo.

L'utilizzo della terapia di combinazione e/o degli analoghi della prostaciclina devono essere precoci e non tardivi (quando cioè le possibilità di guadagnare in termini di classe funzionale sono scarse o nulle).

I **diuretici** sono **farmaci estremamente efficaci** in presenza di segni clinici di scompenso cardiaco destro (edemi degli arti inferiori, epatomegalia e ascite) in quanto contrastano la ritenzione idrica favorendo l'eliminazione dei liquidi in eccesso.

Gli **anticoagulanti** sono farmaci che **possono ridurre il rischio di trombosi** specialmente nei soggetti con scompenso ventricolare destro avanzato e ridotta portata cardiaca. In tutti i pazienti trattati, il tempo di protrombina deve essere controllato periodicamente mediante la misura del valore di INR. I principali effetti indesiderati di questa terapia sono correlati al rischio di emorragia e le controindicazioni al trattamento sono rappresentate dalle condizioni cliniche che presentano un aumentato rischio di sanguinamento. I farmaci anticoagulanti sono somministrati per via orale.

La digitale è un farmaco con diversi effetti potenzialmente utili come l'aumento della contrattilità ventricolare e la riduzione della frequenza cardiaca. In realtà non ci sono studi che dimostrano che tali effetti siano clinicamente rilevanti nei pazienti con scompenso ventricolare destro e per tale ragione **nella pratica clinica la digitale viene utilizzata raramente**.

I **calcioantagonisti** sono sostanze con un forte effetto vasodilatatore. Si somministrano per via orale e sono solitamente ben tollerati. Purtroppo **funzionano solo in quel ristretto numero di pazienti positivi al test di vasoreattività polmonare** ed è assolutamente sconsigliata la somministrazione di tali farmaci nei soggetti non responder per i possibili effetti sfavorevoli.

L'**ossigenoterapia** è indicata solo in un **numero relativamente ristretto di pazienti affetti da IP**. L'ipossiemia a riposo è in genere di grado lieve ma peggiora durante l'esercizio. Nella maggior parte dei casi quindi la somministrazione cronica di ossigeno non determinerebbe benefici sostanziali e si ritiene che sia indicata solo quando è in grado di mantenere la saturazione arteriosa in ossigeno al di sopra del 90%. La somministrazione di ossigeno richiede piccoli serbatoi portatili detti stroller collegati a mascherina od "occhialini nasali". I serbatoi portatili di ossigeno permettono ai pazienti di uscire di casa e muoversi liberamente e hanno un'autonomia di alcune ore.

I **prostanoidi** sono farmaci analoghi della prostaciclina. La prostaciclina è una sostanza prodotta naturalmente dalle cellule endoteliali che esercita effetti antiproliferativi e di vasodilatazione a livello delle strutture vascolari polmonari. La ridotta produzione endoteliale di prostaciclina comporta una minore capacità dei vasi polmonari di dilatarsi e favorisce la proliferazione delle cellule della parete dei vasi. I principali prostanoidi sono: epoprostenolo, iloprost e □treprostnil.

L'**epoprostenolo** è una prostaciclina sintetica ed è il capostipite di questa classe di farmaci. È disponibile sotto forma di sale sodico che deve essere disciolto in un tampone a pH 10,2-10,8 in modo da formare una soluzione somministrabile per via endovenosa e assicurare, ai valori di pH così ottenuti, una maggior stabilità del principio attivo in soluzione.

L'epoprostenolo, una volta raggiunto il circolo ematico, viene rapidamente degradato a metaboliti non attivi e ciò è alla base della sua breve durata d'azione che è di circa 3-5 minuti; questo spiega la necessità di somministrare il farmaco per via endovenosa continua mediante l'utilizzo di pompe di infusione portatili (es. pompe CADD).

L'utilizzo di questo principio attivo richiede una gestione accurata e costante per evitare il rischio di infezioni o i malfunzionamenti del sistema che porterebbero all'interruzione della somministrazione. **Dal punto di vista pratico, è evidente come questo tipo di terapia sia associato a disagi per il paziente e a potenziali complicanze. Tuttavia, il farmaco è molto efficace ed è in grado di migliorare significativamente i sintomi e la prognosi della malattia, anche nelle fasi più avanzate; per tale ragione l'epoprostenolo è in genere molto ben tollerato dai pazienti e rappresenta ancora un trattamento ampiamente utilizzato, soprattutto quando si ha bisogno di un effetto potente e rapidamente efficace.**

I principali effetti indesiderati legati al farmaco (in genere di lieve entità) sono rappresentati da: cefalea, dolore parotideo alla masticazione, disturbi intestinali e flushing cutaneo (prevalentemente al volto) e in genere sono più marcati nei primi giorni dopo l'inizio del trattamento e diminuiscono di intensità e frequenza nel corso delle settimane successive (possono ripresentarsi transitoriamente in occasione di successivi aumenti del dosaggio del farmaco).

L'iloprost è un analogo stabile della prostaciclina somministrabile per via inalatoria. Questa via di somministrazione permette di evitare gli effetti indesiderati correlati alla presenza di un catetere e, in secondo luogo, garantisce un certo grado di selettività polmonare e ciò determina una minor incidenza di effetti indesiderati sistemici come cefalea, flushing cutaneo e dolore parotideo alla masticazione. La terapia con iloprost determina effetti favorevoli nei pazienti trattati: **migliora i sintomi, la capacità di esercizio e i parametri emodinamici e riduce l'incidenza di complicanze della malattia e la necessità di ricoveri ospedalieri.** La somministrazione richiede uno specifico apparecchio aerosolizzatore capace di sincronizzare l'emissione del farmaco con gli atti inspiratori e in grado di produrre particelle di farmaco delle dimensioni adeguate da garantirne la deposizione intraalveolare. Gli apparecchi utilizzati per altri tipi di aerosol non devono essere utilizzati in quanto determinano una deposizione di farmaco a livello dei bronchi, del tutto inutile. L'iloprost non determina effetti indesiderati di rilievo.

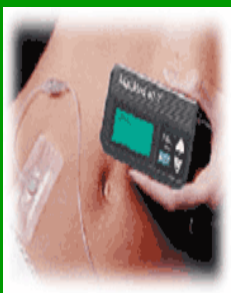
La scelta finale del tipo di prostanoide più appropriato è frutto della valutazione medica, delle preferenze del paziente e della successiva conferma di efficacia e tollerabilità. Sono allo studio formulazioni orali dei farmaci prostanoidei che potrebbero in un futuro rendere più facile la cura dell'ipertensione polmonare con questa classe di farmaci efficaci.

Si propone pertanto l'inserimento nel PTAV dell'**epoprostenolo** e dell'**iloprost**

Il **treprostnil** è un analogo della prostaciclina che, rispetto all'epoprostenolo, possiede una maggior stabilità chimica che permette di mantenerlo a temperatura ambiente in una soluzione fisiologica, un'emivita più lunga (3-4 ore), che garantisce la possibilità di somministrare il farmaco per via sottocutanea.

La somministrazione sottocutanea del treprostnil viene effettuata tramite piccole pompe a micro-infusione collegate a sottili cateteri sottocutanei. Il farmaco è contenuto in minuscole siringhe posizionate all'interno della pompa; la siringa è collegata al catetere da infusione che viene inserito dal paziente nel tessuto sottocutaneo dell'addome. Questo sistema di infusione permette di evitare i rischi legati alla presenza di un catetere venoso centrale a permanenza, come le infezioni e presenta una maggior semplicità e maneggevolezza. Tuttavia presenta alcuni effetti indesiderati e in particolare determina la comparsa di infiammazione e prurito nel sito di infusione. L'entità di tale reazione infiammatoria locale è variabile da paziente a paziente: in alcuni casi può essere molto limitante e scarsamente tollerata e può impedire di raggiungere dosi di farmaco efficaci o richiedere la sospensione del trattamento.

Il **treprostnil** è considerato di **seconda scelta** (grado di raccomandazione I-B secondo le linee guida ESC/ERS), ma può risultare utile in quei pazienti che non riescono per vari motivi ad utilizzare una corretta terapia inalatoria con iloprost o non sono idonei all'infusione continua di epoprostenolo.



Antagonisti Endotelina-1.

Sono farmaci orali che contrastano l'effetto dell'endotelina-1 (ET-1) che è una proteina che determina un potente effetto di vasocostrizione ed è in grado di indurre proliferazione delle cellule della pareti vascolari. Nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare sono stati documentati elevati livelli plasmatici di ET-1. La modalità farmacologica più efficiente per bloccare gli effetti dell'ET-1 è rappresentata dall'utilizzo di antagonisti recettoriali dell'ET-1, in modo tale che non possa esercitare la sua azione sulle strutture vascolari polmonari. Gli antagonisti recettoriali dell'endotelina-1 attualmente disponibili sono: bosentan, sitaxsentan e ambrisentan.

Il **bosentan** è il farmaco orale per il quale esiste la maggior esperienza. Gli studi clinici hanno documentato che il farmaco esercita effetti favorevoli nella IP: **miglioramento dei sintomi, della capacità funzionale, del profilo emodinamico, dei parametri ecocardiografici e riduzione degli eventi clinici, come le ospedalizzazioni.** L'efficacia del farmaco è stata documentata in varie forme di IP. Il farmaco è metabolizzato a livello epatico e, in una percentuale di pazienti pari a circa il 8-10%, può determinare un incremento significativo dei valori di transaminasi. L'aumento delle transaminasi è dose-dipendente e regredisce completamente entro pochi giorni dalla riduzione della posologia o dalla sospensione del trattamento.

Il **sitaxsentan** è un antagonista selettivo dei recettori dell'ET-1 attivo per via orale. Gli studi clinici condotti nei pazienti affetti da IP hanno dimostrato un miglioramento della capacità funzionale, dei parametri emodinamici e degli eventi clinici.

L'**ambrisentan** è un antagonista selettivo dei recettori A dell'ET-1 attivo per via orale.

Gli effetti clinici ed emodinamici documentati negli studi condotti sono sovrapponibili a quelli ottenuti con gli altri farmaci della famiglia degli antagonisti dell'endotelina-1.

Il principale effetto collaterale dei farmaci anti-endotelina è rappresentato dall'aumento degli enzimi epatici (transaminasi), e ciò avviene nell' 8-10% per bosentan, nel 3-4% per sitaxsentan e ancora più raramente per ambrisentan.

Per tutti gli antagonisti recettoriali dell'ET-1 rimane comunque l'indicazione di effettuare mensilmente il dosaggio delle transaminasi per identificare precocemente eventuali elevazioni.

Si propone l'inserimento di tutti e tre i principi attivi (**bosentan, sitaxsentan e ambrisentan**, classe di evidenza IA secondo le linee guida ESC/ERS) nel PTAV.

Inibitori della fosfodiesterasi5 (PDE-5).

La PDE-5 è un enzima coinvolto nel metabolismo dell'ossido nitrico, che è una sostanza prodotta dalle cellule endoteliali che determina un potente effetto di vasodilatazione. L'inibizione farmacologica di questi enzimi, in particolare del tipo 5 (PDE-5) che è particolarmente rappresentato nei vasi polmonari, impedisce che venga degradato il cGMP e, di conseguenza, ne potenzia gli effetti vascolari (vasodilatazione e inibizione della proliferazione cellulare).

Il **sildenafil** è attivo per via orale e il trattamento prevede tre somministrazioni al giorno (ogni 6-8 ore). Negli studi clinici condotti è stato documentato che **il trattamento con sildenafil è in grado di migliorare i sintomi, la capacità funzionale e il profilo emodinamico dei pazienti con ipertensione polmonare.**

Si propone pertanto l'inserimento del **sildenafil** nel PTAV. Il tadalafil (classe C) è utilizzabile nei pazienti con IP solo a scopo di ricerca scientifica e non viene inserito nel PTAV.



Referente per il "Così è se vi pare":
dr. Stefano Palcic

S.C. Assistenza Farmaceutica
Direzione Sanitaria – ASS1



Per segnalazioni, integrazioni, contributi culturali:

Strada della Rosandra 24 - Tel. 0403995978 - Email: stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it

Il presente numero è stato redatto con l'indispensabile apporto di:

Prof. Gianfranco Sinagra, Prof. Andrea Di Lenarda, Prof. Marco Confalonieri

Si ringrazia per la supervisione: **prof. Fulvio Camerini**

Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti.

-Bibliografia disponibile a richiesta-