

Calcioantagonisti e ipertensione arteriosa: una sfida sempre attuale

Mauro Borzi
Area di Cardiologia
Università Tor Vergata
Roma

Farmaci di largo impiego e dalla provata efficacia, i calcioantagonisti sono indicati come prima scelta in particolari condizioni, ma utilizzabili in tutti i pazienti ipertesi. Inoltre esplicano effetti particolarmente benefici anche in associazione con altre classi di antipertensivi

I calcioantagonisti sono farmaci conosciuti e impiegati nella pratica clinica ormai da moltissimi anni.

Il capostipite fu il verapamil, sintetizzato negli anni '60 ed entrato in uso come vasodilatatore coronarico selettivo.

In origine la loro indicazione fu il trattamento dell'angina pectoris, poi nel corso del tempo divennero i farmaci più indicati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, fino a diventare negli anni 80-90 i farmaci antipertensivi più venduti nel mondo. Attualmente sono tra i farmaci più indicati e più prescritti nel paziente iperteso.

Chimicamente i calcioantagonisti si dividono in due principali categorie, i derivati diidropiridinici e i derivati non-diidropiridinici; questi ultimi sono il verapamil (fenilalchilamina) e il diltiazem (benzotiazepina).

Alla nifedipina, capostipite dei derivati diidropiridinici, sono seguite numerose nuove molecole, che hanno migliorato e ampliato la loro possibilità di impiego limitando gli effetti collaterali e prolungandone l'emivita.

Oggi possiamo classificare i calcioantagonisti come farmaci di I generazione (nifedipina, nicardipina, verapamil e diltiazem), di II generazione (felodipina, gallopamil, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, isradipina e composti di I generazione a rilascio modificato e prolungato) e di III generazione (amlodipina, barnidipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina).

■ Meccanismo d'azione

Il loro meccanismo d'azione è quello di inibire l'ingresso degli ioni calcio nella cellula, bloccando il loro flusso transmembrana attraverso i canali lenti (canali L) del calcio voltaggio-dipendenti (VOC, voltage operated channels) che costituiscono una delle vie di ingresso del calcio nel citosol.

I canali L, dapprima scoperti solo a livello del miocardio, sono stati isolati anche sulla muscolatura liscia dei vasi (arterie e vene), sulla muscolatura liscia non vasale e nei tessuti non contrattili; la regolazione della loro attività varia a seconda del tessuto preso in esame.

Alcuni calcioantagonisti sembrano avere un ruolo importante nella riproduzione e crescita cellulare, inibendo la crescita delle cellule muscolari lisce dei vasi e dei fibroblasti esplicando, in ultima analisi, un ruolo protettivo nella progressione della placca aterosclerotica. Su modelli sperimentali animali, inoltre, i calcioantagonisti inibiscono la sintesi proteica, riducendo l'incorporazione della leucina e la sintesi dell'RNA, riducendo l'uptake di uridina, e quindi acquisendo un ruolo inibente la sintesi di collagene della matrice extracellulare.

I calcioantagonisti diidropiridinici agiscono prevalentemente sulle cellule della muscolatura liscia, impedendone la contrazione e, agendo prevalentemente a livello arteriolare e venulare, riducono le resistenze periferiche senza alterare il ritorno venoso.

Le recenti diidropiridine di terza generazione, tra cui manidipina, lacidipina e lercanidipina, sono composti con una lunga emivita recettoriale, cioè sono sostanze capaci di abbandonare rapidamente il flusso ematico per portarsi all'interno del tessuto vascolare, nello spessore parietale vasale, e quindi rilasciate progressivamente per agire sui canali del calcio locali.

In questo modo prolungano la loro azione anche dopo il tempo della loro emivita e inoltre, per tale motivo, si ha una riduzione degli eventi avversi tipici di queste molecole (tachicardia, rash cutaneo, cefalea) la cui comparsa è invece in genere dovuta all'interazione diretta tra la concentrazione plasmatica e la concentrazione recettoriale.

Riassumendo possiamo dire che i calcioantagonisti di terza generazione hanno delle caratteristiche innovative quali il rilascio prolungato, la lipofilia, la vasselettività e l'elevata affinità recettoriale, con evidenti benefici pratici, quali la riduzione degli effetti collaterali dovuti alla brusca vasodilatazione, il prolungamento nel tempo della durata di azione, l'eliminazione degli effetti negativi di tipo inotropo, cronotropo e domotropo e una buona efficacia con bassi livelli plasmatici.

■ Principali indicazioni

Nel trattamento del paziente affetto da ipertensione arteriosa i calcioantagonisti utilizzati sono quasi esclusivamente i diidropiridinici, mentre i non-diidropiridinici sono

usati come anti-aritmici e nel trattamento di particolari forme di cardiopatia ischemica.

Gli effetti principali dei calcioantagonisti sono la riduzione della pressione arteriosa, la vasodilatazione dell'arteriola afferente del glomerulo renale, l'aumento del flusso urinario e della escrezione di sodio, la riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante ecocardiogramma, la vasodilatazione periferica e coronarica, l'ininfluenza sui parametri metabolici.

Sebbene i calcioantagonisti siano sempre stati usati come antipertensivi di prima linea nelle varie situazioni di co-morbilità, il loro utilizzo in pazienti affetti da insufficienza renale era contrastante, poiché tali sostanze esercitano generalmente un effetto vasodilatatorio prevalentemente sull'arteriola afferente e quindi, apparentemente, potrebbero aggravare l'ipertensione glomerulare e l'insufficienza renale. Recentemente un nuovo calcioantagonista di terza generazione, la manidipina, ha dimostrato di possedere un effetto di vasodilatazione anche sull'arteriola efferente, che appare essere mediato in parte dal blocco dei canali T del calcio, attraverso l'inibizione dei meccanismi di rilascio del calcio intracellulare. L'azione sulle arteriole afferente ed efferente può correggere l'ipertensione glomerulare ed esercitare un'azione di beneficio nella progressione dell'insufficienza renale.

Nel trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo II vi sono evidenze che manidipina induca l'espressione di adiponectina e aumenti la sensibilità all'insulina, grazie alla sua azione agonista sui recettori PPAR- γ (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi). Manidipina, anche se in misura minore di pioglitazone, attiva il PPAR- γ , un fattore di trascrizione nucleare. Questa azione non è stata dimostrata per altri calcioantagonisti quali l'amlodipina e la lercanidipina.

I calcioantagonisti hanno dimo-

strato una buona tollerabilità e una buona efficacia anche nei pazienti anziani: lo studio MAISH, uno studio europeo multicentrico, a gruppi paralleli, ha arruolato 195 pazienti di età ≥ 60 anni con ipertensione sistolica isolata, randomizzati a manidipina 10-20 mg/die o amlodipina 5-10 mg/die dopo 2 settimane di run-in con placebo. Dopo 12 settimane di trattamento non vi sono state differenze significative nella risposta terapeutica tra i due gruppi, dimostrando l'ottima efficacia e tollerabilità delle due molecole nei pazienti anziani.

Linee guida sull'ipertensione arteriosa

Le linee guida europee sull'ipertensione arteriosa hanno sottolineato l'importanza del trattamento farmacologico attivo e hanno fornito i risultati di numerosi trial randomizzati con risultati inequivocabili. Le metanalisi degli studi clinici controllo-placebo hanno consentito di aggiungere informazioni sugli effetti specifici delle diverse classi di farmaci, anche se spesso il confronto è risultato tecnicamente difficile per le differenze di pressione arteriosa rilevate tra i gruppi dei pazienti oggetto degli studi.

Complessivamente i risultati degli studi hanno mostrato i benefici della terapia con diuretici tiazidici, betabloccanti, ACE-inibitori e calcioantagonisti sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare. Inoltre le linee guida riportano i trial clinici di confronto tra le varie categorie di farmaci attivi: i calcioantagonisti sono stati confrontati con i diuretici tiazidici, i betabloccanti e gli ACE-inibitori.

Nel confronto tra calcioantagonisti versus diuretici tiazidici e betabloccanti viene evidenziata una recente metanalisi, che ha incluso 9 trial di confronto tra la terapia antipertensiva con calcioantagonisti e la terapia convenzionale, che ha permesso di valutare circa 68.000 pazienti. A parità di riduzione pressoria non si sono osservate differenze significative tra i due regimi terapeutici.

Il rischio relativo, che esprime il possibile beneficio dei calcioantagonisti rispetto alla terapia convenzionale, è risultato vicino all'unità e comunque non significativo per la mortalità cardiovascolare e globale, per gli eventi cardiovascolari e per l'infarto del miocardio. I calcioantagonisti si sono dimostrati più efficaci, rispetto alla terapia convenzionale, nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari, ma non dello scompenso cardiaco, la cui incidenza è risultata ridotta in maniera simile nei due gruppi. I risultati sono sovrapponibili nei pazienti diabetici e non diabetici.

Anche lo studio ASCOT ha aggiunto informazioni rilevanti sull'efficacia del trattamento antipertensivo con calcioantagonisti o con terapia convenzionale. I risultati dello studio INVEST, non inclusi nella metanalisi, hanno evidenziato un'incidenza di eventi cardiovascolari simile nel gruppo di pazienti coronaropatici trattati con calcioantagonista (verapamil, spesso in associazione con un ACE-inibitore) o betabloccante (atenololo, spesso in aggiunta a un diuretico). Nello studio ASCOT il trattamento con amlodipina ha consentito di ottenere una riduzione pressoria lievemente maggiore, associata a una significativa riduzione di tutti gli endpoint cardiovascolari.

Il confronto tra ACE-inibitori versus calcioantagonisti è stato effettuato nell'ambito della metanalisi BPLTT, analizzando circa 26.000 pazienti arruolati in 6 studi clinici. Non sono emerse differenze significative tra le due classi di farmaci in termini di eventi cardiaci, mortalità cardiovascolare e globale o eventi coronarici. Si è peraltro notata una maggiore protezione cerebrovascolare nel gruppo trattato con calcioantagonisti e una maggior protezione nei confronti dello scompenso cardiaco da parte degli ACE-inibitori.

In conclusione, i trial clinici randomizzati finalizzati a confrontare gli effetti dei diversi regimi terapeutici hanno evidenziato come, a parità di riduzione pressoria, le differen-

Tabella 1

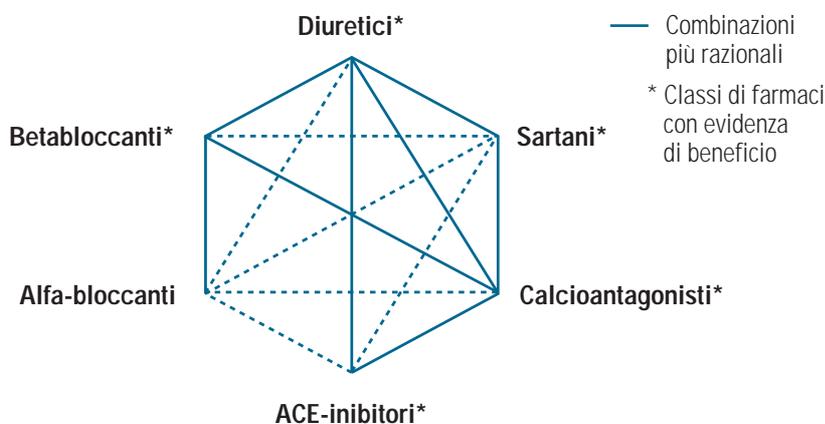
Farmaci di scelta per la terapia antipertensiva

Danno d'organo subclinico	
Ipertrofia ventricolare sinistra	ACE-inibitori, calcioantagonisti, bloccanti recettoriali dell'angiotensina II
Aterosclerosi asintomatica	Calcioantagonisti, ACE-inibitori
Microalbuminuria	ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina II
Danno renale	ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina II
Eventi patologici	
Pregresso ictus	Qualsiasi farmaco dotato di efficacia antipertensiva
Pregresso IM	Betabloccanti, ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina II
Angina pectoris	Betabloccanti, calcioantagonisti
Scompenso cardiaco	Diuretici, betabloccanti, ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, anti-aldosteronici
Fibrillazione atriale	Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, ACE-inibitori, Betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici
• Parossistica	
• Permanente	
Insufficienza renale/proteinuria	ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, diuretici dell'ansa
Vasculopatia periferica	Calcioantagonisti
Condizioni particolari	
Iperensione sistolica isolata (anziano)	Diuretici, calcioantagonisti
Sindrome metabolica	ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, calcioantagonisti
Diabete mellito	ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina II
Gravidanza	Calcioantagonisti, metildopa, betabloccanti
Razza nera	Diuretici, calcioantagonisti

Linee guida Iperensione Arteriosa, ESH/ESC 2007

Figura 1

Possibili combinazioni tra diverse classi di farmaci antipertensivi



Linee guida Iperensione Arteriosa, ESH/ESC 2007

ze tra farmaci in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare siano molto modeste, confermando l'importanza della riduzione pressoria in sé.

Per tutti questi motivi le recenti linee guida indicano i farmaci calcioantagonisti in tutte le varie situazioni di co-morbilità (tabella 1).

Inoltre sono ottimi farmaci che presentano una considerata e facile possibilità di associazione con le altre categorie comunemente usate come antipertensivi (figura 1).

I calcioantagonisti rappresentano a tutt'oggi un'ottima sfida all'ipertensione arteriosa, sono farmaci di largo impiego, di grande efficacia, indicati come prima scelta in particolari condizioni, ma utilizzabili in tutti i pazienti ipertesi, eccetto le specifiche controindicazioni, anche in associazione con le altre categorie farmacologiche.

BIBLIOGRAFIA

- Cosentino ER, Borghi C. Calcium-antagonists and end-organ protection. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 3: 213-23.
- Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. IX ed. Milano: McGraw-Hill, 1999: 755-61.
- Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. *Progr Cardiovasc Dis* 2004; 47: 34-57.
- Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K et al. Role of actions of calcium antagonist on efferent arterioles - with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003; 23: 229-44.
- McKeage K, Scott LJ. Manidipina. Una revisione del suo uso nel trattamento dell'ipertensione. *Adis Drug Evaluation Drugs* 2004; 64: 1923-40.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
- Nakami T. PPAR-γ activation by manidipine mediates enhanced adiponectin production and insulin sensitivity. *J Hypertens* 2006; 24: S1-S465.
- Payeras AC, Sladek K, Lembo G et al. Antihypertensive efficacy and safety of manidipine versus amlodipine in elderly subjects with isolated systolic hypertension: MAISH Study. *Clin Drug Invest* 2007; 27: 623-32.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.