

CARMINE DARIO VIZZA, ROBERTO POSCIA, FRANCESCO FEDELE

LA TERAPIA DELL'IPERTENSIONE POLMONARE

Introduzione

La terapia dell'ipertensione polmonare (IP) ha conosciuto una rapida evoluzione negli ultimi anni grazie ai progressi ottenuti nelle forme di ipertensione arteriosa polmonare (IAP). Infatti, al trattamento "standard", si è aggiunto di recente quello specifico per la IAP, per le altre forme di IP (IP secondaria a pneumopatie, IP cronica tromboembolica, IP secondaria a cardiopatie sinistre) non sono disponibili studi clinici controllati.

Terapia medica standard

Si basa principalmente sul trattamento sintomatico dell'insufficienza cardiaca congestizia con la somministrazione di diuretici dell'ansa e anti-aldosteronici.

L'uso degli ACE-inibitori è invece controverso, dal momento che nei pazienti con IAP la pressione sistemica è mantenuta a livelli normali grazie all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA).

L'utilizzo di tali farmaci, pertanto, comporta il rischio di una vasodilatazione sistemica non compensata da un aumento delle portate cardiache per incapacità del ventricolo destro di incrementare la gittata sistolica, e quindi di un'ipotensione severa.

Il razionale della terapia anticoagulante è basato sul rilievo istologico di una trombosi in situ a livello delle lesioni arteriolarie, pertanto dovrebbe essere implementata in tutti i pazienti con IAP in assenza di rischi emorragici, mantenendo un INR tra 1.5 e 2.

Infine nella gestione del paziente devono essere considerate alcune misure generali quali: evitare l'esposizione alle alte quote e l'esercizio fisico eccessivo, trattare in modo aggressivo le infezioni, programmare una profilassi anti-influenzale, nelle donne sconsigliare la gravidanza (la mortalità raggiunge il 50%), ossigeno-terapia nei pazienti con SpO₂ inferiore al 90%.

Calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti vengono utilizzati con successo nel trattamento dei pazienti con IAP responsivi al test acuto di vasoreattività, vale a dire quei soggetti che rispondono alla somministrazione di ossido nitrico per via inalatoria (iNO) con una riduzione della pressione polmonare media di almeno 10 mmHg e con il raggiungimento di valori al di sotto dei 40 mmHg, con portata cardiaca invariata o aumentata rispetto alle condizioni basali. Tali pazienti possono beneficiare della terapia con calcio-antagonisti ad alte dosi (nifedipina 30 mg/die o diltiazem 120 mg/die aumentando sino alla massima dose tollerata), ma è fondamentale un attento follow-up perché solo il 50% dei casi risponde a lungo termine.¹

Farmaci specifici per l'ipertensione arteriosa polmonare

Il razionale delle terapie specifiche dell'ipertensione arteriosa polmonare si basa sulla correzione della disfunzione endoteliale, considerata un momento patogenetico centrale nello sviluppo della malattia.

Gli obiettivi del trattamento sono:

- la correzione del deficit di produzione della prostaciclina (prostanoidi);
- l'antagonismo dell'endotelina (antagonisti recettoriali dell'endotelina);
- la correzione del deficit di ossido nitrico (inibitori della fosfodiesterasi- 5).

Prostanoidi

I farmaci di questa classe, analoghi della prostaciclina, agiscono inducendo un aumento dell'AMPc intracellulare, mediatore di tutti gli effetti biologici dei prostanoidi (vasodilatazione, antiaggregazione piastrinica e inibizione della proliferazione cellulare).

L'*epoprostenolo* è un analogo sintetico potente della prostaciclina, a causa della sua breve emivita (circa 2 minuti) deve essere somministrato per via endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale.

L'*epoprostenolo* è stato il primo farmaco disponibile per la terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare ed è stato approvato per il trattamento dei soggetti con IAP in III-IV classe NYHA, avendo dimostrato di migliorare in tali pazienti non solo la tolleranza allo sforzo e le condizioni emodinamiche, ma anche la sopravvivenza.²

Sono stati inoltre confermati gli effetti emodinamici e sulla capacità di esercizio anche nei pazienti con IAP associata a sclerodermia in III-IV classe NYHA.³ Il trattamento con *epoprostenolo* deve essere condotto in centri specializzati per la complessità della gestione del farmaco e delle possibili complicazioni connesse con l'accesso venoso a permanenza (infezioni locali, sepsi). E' bene inoltre sottolineare che tale terapia, pur essendo indicata nei pazienti con patologia avanzata (III-IV classe NYHA), non deve essere instaurata troppo tardi, in quanto i pazienti che iniziano in III classe hanno una sopravvivenza nettamente migliore rispetto a quelli che iniziano in IV.

L'*iloprost* è un analogo stabile della prostaciclina con un'emivita di circa 50 minuti, somministrato per via inalatoria allo scopo di renderne selettiva l'azione a livello del circolo polmonare. Il farmaco ha avuto l'indicazione per il trattamento della IAP idiopatica in III-IV classe NYHA, avendo dimostrato un miglioramento della tolleranza allo sforzo e dello stato clinico più significativo in questa forma di IP rispetto alle altre studiate (IAP associata a connettiviti, ipertensione polmonare cronica tromboembolica).⁴ Il dosaggio iniziale è di 2.5 mcg 6-9 volte al giorno, da aumentare sino a 5 mcg 9 volte al giorno.

Con l'*iloprost* per via inalatoria gli effetti collaterali tipici dei prostanoidi per via sistemica (dolori muscolari, rossore cutaneo, diarrea) sono meno importanti, ma può verificarsi broncospasmo. I limiti di questa terapia sono le frequenti inalazioni (6-9 al giorno) e la necessità di associare un altro farmaco per mantenere una risposta clinica soddisfacente. Inoltre, dagli studi condotti fino ad oggi, sono emersi dati contrastanti sull'efficacia del trattamento a lungo termine.^{5,6}

Il *treprostinil* è un prostanoido chimicamente stabile e con una lunga emivita (circa 4 ore), sviluppato, grazie a queste caratteristiche, per la somministrazione sottocutanea. Il farmaco è stato approvato per il trattamento della IAP in classe funzionale II, III, IV (forme idiopatiche e associate a malattie del connettivo o a un shunt sistematico-polmonare). La terapia con treprostinil sottocutaneo deve essere iniziata alla dose di 1.25 ng/kg/min ed aumentata progressivamente sino alla massima dose tollerata nelle settimane successive (per ottenere un risultato clinicamente significativo è necessario arrivare almeno a 14 ng/kg/min). Tuttavia, l'effetto dimostrato su capacità di esercizio e ed emodinamica⁷ è dose-correlato, e non tutti i pazienti possono aumentare adeguatamente il farmaco a causa degli eventi avversi locali (dolore e flogosi nel sito di infusione), che si aggiungono agli effetti collaterali tipici dei prostanoidi per via sistemica (diarrea, dolori muscolari, arrossamento cutaneo) e che tendono comunque a durare solo per primi giorni dal cambiamento del sito di infusione. Per la gestione del dolore locale è possibile utilizzare preparati topici (cortisonici, antidolorifici) o farmaci per via sistemica (FANS, steroidi, oppiacei).

Nei pazienti con IAP idiopatica il treprostinil ha dimostrato una sopravvivenza a lungo termine sovrapponibile a quella ottenuta con l'*epoprostenolo*.⁸ Negli US, inoltre, il farmaco è stato approvato anche per la somministrazione endovenosa e ha dimostrato di poter ottenere gli stessi risultati clinici dell'*epoprostenolo*, ma con una dose di farmaco più alta (circa il doppio).⁹

Antagonisti recettoriali dell'endotelina

L'endotelina-1 (ET-1) costituisce uno dei più potenti vasoconstrittori endogeni e svolge le sue funzioni biologiche attraverso l'interazione con due recettori: ET_A, che induce vasoconstrizione e proliferazione cellulare, ed ET_B, che ha un effetto diverso a seconda che si trovi sulle cellule endoteliali (vasodilatazione mediata dalla liberazione di ossido nitrico) o sulle cellule muscolari lisce (vasocostrizione).

Il *bosentan* è un antagonista competitivo non selettivo dei recettori ET_A e ET_B dell'endotelina attivo per via orale, approvato per il trattamento dei pazienti con IAP idiopatica e associata a connettivopatie in III-IV classe NYHA grazie a due studi che hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel migliorare l'emodinamica,¹⁰ la tolleranza allo sforzo e lo stato clinico.¹¹ Tali risultati sono stati confermati anche in pazienti con IAP associata a cardiopatie congenite¹² ed in II classe NYHA,¹³ mentre uno studio recente, non ancora pubblicato, ha dimostrato l'efficacia del farmaco in pazienti con IP cronica tromboembolica non suscettibili di trattamento chirurgico. I dati a lungo termine dimostrano, inoltre, che iniziare il bosentan, associandolo eventualmente ad altre terapie in caso di deterioramento clinico, migliora la sopravvivenza rispetto a quella attesa.¹⁴ Il farmaco è generalmente ben tollerato; si inizia con la dose di 62.5 mg due volte al giorno, aumentandola dopo 4 settimane a 125 mg x 2. Durante il trattamento con bosentan è necessario sottoporre i pazienti ad un monitoraggio mensile delle transaminasi, in quanto nel 10% circa dei casi si osserva un aumento degli enzimi epatici, che si normalizza riducendo il dosaggio o interrompendo il trattamento. Il farmaco, come gli altri antagonisti recettoriali dell'endotelina (sitaxentan e ambrisentan), è inoltre teratogeno, pertanto nelle donne fertili è importante utilizzare un metodo anticoncezionale sicuro. Da segnalare interazioni farmacologiche con la glibenclamide e la ciclosporina che controindicano l'uso contemporaneo di tali farmaci.

Il *sitaxentan* è un antagonista selettivo di ET_A, avendo una affinità circa 6500 volte maggiore per questo recettore rispetto all'ET_B, con un'efficacia clinica del tutto sovrapponibile a quella del bosentan. Attualmente il farmaco è approvato in Italia con il dosaggio di 100 mg/die per il trattamento pazienti con IAP idiopatica o associata a malattie del connettivo in III e IV classe funzionale.

Anche il trattamento con sitaxentan richiede il monitoraggio mensile degli enzimi epatici, pur avendo mostrato una minor incidenza di aumento delle transaminasi rispetto al bosentan. Il farmaco ha inoltre un'azione inibente il CYP2C9 (il principale enzima epatico responsabile del metabolismo del warfarin), pertanto il dosaggio degli anticoagulanti orali deve essere ridotto di circa la metà per ottenere lo stesso valore di INR terapeutico.

L'*ambrisentan* è un antagonista selettivo per il recettore ET_A con emivita lunga (circa 15 ore), senza importanti interazioni farmacologiche, approvato negli US per il trattamento di pazienti con IAP in II-IV classe funzionale. Il farmaco ha dimostrato di essere efficace nel migliorare la tolleranza allo sforzo, lo stato clinico

e l'emondinamica in soggetti con IAP idiopatica, associata a malattie del connettivo e cardiopatie congenite con shunt, e la sopravvivenza e lungo termine nei pazienti con IAP idiopatica.

Anche nei pazienti trattati con ambrisentan è richiesto il monitoraggio del danno epatico, sebbene l'incidenza di aumento delle transaminasi sia risultata piuttosto bassa negli studi sul farmaco (circa il 2.5% dei casi), mentre un effetto collaterale frequente è stato la comparsa di edemi declivi.

L'ambrisentan è somministrabile in unica dose giornaliera, iniziando con 5 mg e aumentando a 10 mg se tollerato. Al momento la commercializzazione in Europa del farmaco è attesa per il 2009.

Inibitori della fosfodiesterasi-5

Questa classe di farmaci agisce bloccando la fosfodiesterasi-5, l'enzima che promuove la trasformazione del GMPc in GMP. L'aumento del GMPc intracellulare (mediatore degli effetti dell'ossido nitrico) causa acutamente vasodilatazione e cronicamente un effetto antiproliferativo sulle cellule muscolari lisce.

Il *sildenafil* ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento di pazienti con IAP idiopatica, associata a malattie del connettivo e cardiopatie congenite in II-IV classe NYHA,¹⁵ e i risultati a lungo termine suggeriscono un miglioramento della sopravvivenza rispetto a quella attesa. Alcuni lavori rilevano inoltre un effetto favorevole nelle forme di IP secondaria a pneumopatie¹⁶ e nelle forme tromboemboliche croniche distali.¹⁷ Il farmaco è risultato molto ben tollerato, senza effetti avversi maggiori.

Il sildenafil è stato approvato per il trattamento della IAP al dosaggio di 20 mg tre volte al giorno, ma i maggiori effetti emodinamici si ottengono con la dose di 80 mg tre volte al giorno.

Sono tuttora in corso studi controllati con il *tadalafil*, i cui risultati sono previsti per l'inizio del 2009.

Terapia di combinazione

In una malattia gravata da morbilità e mortalità così alte appare razionale tentare una terapia di associazione che utilizzi farmaci che hanno come target diversi meccanismi patogenetici. Numerosi studi pilota hanno esplorato tutte le possibili combinazioni tra le tre categorie di farmaci che abbiamo a disposizione per il trattamento della IAP, con risultati che sembrano favorevoli.

Attualmente sono in corso studi che approfondiscono l'aspetto più interessante, ovvero la terapia di combinazione orale (inibitore della PDE-5 + antagonista recettoriale dell'endotelina).

Procedure di emodinamica interventistica

Nei casi di IAP refrattari alla terapia medica si può tentare una *settosomia atriale* con pallone nel corso di una procedura di cateterismo cardiaco. Questo trattamento palliativo ha lo scopo di ridurre il sovraccarico delle sezioni destre e consentire un adeguato ritorno venoso a livello delle sezioni sinistre.

Conclusioni

Nella scelta della strategia terapeutica nel paziente con IP, un ruolo fondamentale è svolto dalla valutazione emodinamica. Essa, infatti, è innanzitutto utile per riconoscere i soggetti responsivi al test acuto di vasoreattività, che possono beneficiare del trattamento con calcio-antagonisti ad alte dosi. L'esame emodinamico è inoltre una tappa importante nella stratificazione prognostica del paziente: la pressione atriale destra e l'indice cardiaco, insieme alla classe funzionale NYHA e ad altri parametri, quali la rapidità di progressione clinica e la capacità di esercizio, ci aiutano a riconoscere i soggetti che dovrebbero iniziare precoceamente una terapia aggressiva con prostanoidi, piuttosto che un trattamento orale (pazienti in III classe NYHA avanzata o con rapida progressione della malattia).¹⁸

Per quanto riguarda i farmaci specifici per os, la scelta di quale molecola usare nel singolo paziente deve essere stabilita in relazione all'efficacia documentata in particolari sottopopolazioni, alla tollerabilità, all'aspetto economico (il trattamento con sildenafil risulta essere il più conveniente) e, nel caso dei prostanoidi, alla capacità del paziente di accettare o gestire dei farmaci con sistemi di erogazione piuttosto complessi.

In ogni caso, dopo aver impostato il trattamento iniziale, il paziente deve essere rivalutato periodicamente per ottimizzare la terapia, al fine di raggiungere dei risultati clinici ed emodinamici soddisfacenti (II classe NYHA, normalizzazione dell'indice cardiaco e della pressione atriale destra).¹⁹