

DOCUMENTO SIPREC 2024

CARE FOR ME!

**PRINCIPALI NOVITÀ INTRODOTTE
DALLE LINEE GUIDA ESC 2024 NELLA
GESTIONE DELL'IPERTENSIONE
ARTERIOSA E NUOVE PROSPETTIVE
TERAPEUTICHE**



SIPREC

società italiana per la
prevenzione cardiovascolare

AstraZeneca

DOCUMENTO SIPREC 2024

CARE FOR ME!

**PRINCIPALI NOVITÀ INTRODOTTE
DALLE LINEE GUIDA ESC 2024 NELLA
GESTIONE DELL'IPERTENSIONE
ARTERIOSA E NUOVE PROSPETTIVE
TERAPEUTICHE**

SEGRETERIA SCIENTIFICA



Viale Maresciallo Pilsudski, 118
00197 Roma
Tel. 06 8543541

COORDINAMENTO EDITORIALE



Via Roma, 10 • 16121 Genova
Tel. 010 553591 • Fax 010 5535970
E-mail genova@aristeia.com
Web www.aristeia.com



SIPREC

società italiana per la
prevenzione cardiovascolare

.....

CARE FOR ME!

PRINCIPALI NOVITÀ INTRODOTTE
DALLE LINEE GUIDA ESC 2024 NELLA
GESTIONE DELL'IPERTENSIONE
ARTERIOSA E NUOVE PROSPETTIVE
TERAPEUTICHE

BOARD SCIENTIFICO

Prof. Massimo Volpe

Università di Roma Sapienza, IRCCS San Raffaele
Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

Prof.ssa Giovanna Gallo

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma
Cardiologia Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea Roma
Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)



SIPREC

società italiana per la
prevenzione cardiovascolare

.....



INTRODUZIONE

5

1



CLASSIFICAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA E DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA NELLE LINEE-GUIDA ESC 2024

6

2



ASPETTI TERAPEUTICI

10

3



PROSPETTIVE TERAPEUTICHE PER IL MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

14

4



REFERENZE

17

5



INTRODUZIONE

1

L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare, essendo associata ad un significativo aumento del rischio di malattia coronarica, ictus, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, mortalità cardiovascolare e per tutte le cause [1].

Secondo l'ultimo rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nel mondo ne sono affette oltre un miliardo di persone. Il livello di consapevolezza, trattamento e controllo dei valori pressori elevati è ancora largamente insufficiente. Infatti, a livello globale la diagnosi viene effettuata solo nel 54% dei soggetti, solo il 42% di essi riceve un trattamento e solo nel 21% dei casi viene ottenuto un adeguato controllo dei valori pressori. [2].

Negli ultimi anni, la ricerca clinica e farmacologica ha consentito di realizzare significativi progressi nella gestione terapeutica di questa patologia, anche attraverso lo sviluppo di farmaci innovativi, l'uso di terapie di combinazione a basse dosi, l'applicazione di tecnologie digitali e nuove metodiche interventistiche. Anche a livello delle conoscenze fisiopatologiche e diagnostiche sono stati realizzati significativi passi avanti che hanno contribuito a limitare le conseguenze dell'ipertensione arteriosa.

Per questi motivi, è stato necessario aggiornare frequentemente i documenti di Linee-Guida dell'ipertensione da parte delle principali società scientifiche internazionali ed anche nel 2023 la European Society of Hypertension (ESH) [3] ha sviluppato una nuova edizione di Linee-Guida.

In questo contesto, peraltro, le più recenti Linee Guida della European Society of Cardiology (ESC) sulla gestione e il trattamento dell'ipertensione arteriosa, pubblicate a settembre 2024 [4], hanno introdotto alcune sostanziali novità con lo scopo di prevenire l'insorgenza di un'ipertensione conclamata nei soggetti a rischio, di migliorare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici e infine di ridurre il rischio cardiovascolare globale. Alla luce di queste nuove Linee-Guida abbiamo ritenuto utile illustrare le principali novità di questo documento.



CLASSIFICAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA E DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA NELLE LINEE-GUIDA ESC 2024

La prima sostanziale novità delle Linee Guida ESC 2024 rispetto alle precedenti edizioni condotte in collaborazione con l'European Society of Hypertension (ESH) (2018) [5] è stata introdotta nella classificazione dei livelli pressori. Secondo questa nuova classificazione la pressione arteriosa è definita elevata già per valori $>120/70$ mmHg mentre sono indicati come valori "non elevati" (e in sostanza normali) valori di pressione arteriosa inferiori a $120/70$ mmHg (Tabella 1). Questo inquadramento rappresenta una differenza significativa rispetto alle Linee Guida ESH 2023 [3], in cui valori $<120/80$ mmHg sono definiti ottimali, fino a $130/84$ mmHg normali e normali-alti fra 130 e 139 mmHg per la pressione arteriosa sistolica (PAS) e fra 85 e 89 mmHg per la pressione arteriosa diastolica (PAD).

Tabella 1.

Classificazione dei valori di pressione arteriosa secondo le Linee Guida ESC 2024

	PA clinica	PA domiciliare	ABPM PA media diurna	ABPM PA media 24 ore	ABPM PA media notturna
Non elevata	$<120/70$	$<120/70$	$<120/70$	$<115/65$	$<110/60$
Elevata	$120/70$ $<140/90$	$120/70$ – $<135/85$	$120/70$ $<135/85$	$115/65$ $<130/80$	$110/60$ $<120/70$
Ipertensione	$\geq 140/90$	$\geq 135/85$	$\geq 135/85$	$\geq 130/80$	$\geq 120/70$

Viene raccomandata la misurazione della PA clinica o "out-of-office" in maniera occasionale in tutti i soggetti di età >18 anni. Le misurazioni domiciliare e ambulatoriale della PA hanno assunto un ruolo di maggiore importanza nelle attuali Linee Guida ESC, in quanto sono raccomandate per confermare la diagnosi di ipertensione arteriosa effettuata con la misurazione clinica, soprattutto nei casi di ipertensione da camice bianco o mascherata. Le misurazioni "out-of-office" vengono anche raccomandate per valutare l'efficacia del trattamento ed effettuare eventuali modifiche della terapia in corso. L'impiego di tecnologie digitali, come "app per smartphone" e dispositivi indossabili, viene inoltre consigliato per migliorare l'aderenza terapeutica e il follow-up [4].

Al fine di indirizzare appropriatamente le decisioni terapeutiche, viene raccomandata la valutazione della stima del rischio cardiovascolare con le nuove carte SCORE2 basate sui principali fattori di rischio tradizionali (o SCORE2-OP nei pazienti più anziani) in tutti i pazienti con pressione arteriosa elevata o affetti da ipertensione arteriosa. Un'anamnesi positiva per insorgenza di complicanze in gravidanza (diabete gestazionale, ipertensione gestazionale, pre-eclampsia, uno o più aborti) va considerata come un fattore genere-specifico in grado di modificare, aumentandolo, il rischio di eventi cardiovascolari. Anche la familiarità per eventi aterotrombotici in età precoce, o un'anamnesi positiva per patologie autoimmuni, HIV e patologie psichiatriche sono considerati fattori di rischio aggiuntivi [4].



Qualora, dopo un'accurata valutazione del rischio cardiovascolare a 10 anni, la decisione di iniziare un trattamento antipertensivo dovesse rimanere incerta, la misurazione del "calcium score" coronarico mediante TC, la valutazione della presenza di placche carotidee o femorali con ecodoppler, il dosaggio di biomarcatori quali troponina ad alta sensibilità o BNP, o la misurazione della rigidità vascolare tramite la "pulse wave velocity", possono migliorare la stratificazione del rischio e supportare le eventuali decisioni terapeutiche. In queste Linee-Guida, peraltro, sembra essere ridotto il valore di significato prognostico dell'ipertrofia ventricolare sinistra e della disfunzione ventricolare [4].

Le modifiche introdotte alle Linee-Guida ESC 2024 non hanno una rilevanza esclusivamente semantica, ma hanno l'obiettivo di identificare precocemente individui a rischio di sviluppare un'ipertensione arteriosa conclamata, riducendo quindi l'incidenza di questa condizione, e di favorire interventi non farmacologici sullo stile di vita:

- Riduzione del consumo di sale: meno di 5 grammi al giorno.
- Dieta DASH o mediterranea: ricca di frutta, verdura, cereali integrali e povera di grassi saturi.
- Aumento dell'attività fisica principalmente aerobica: almeno 150 minuti di esercizio aerobico moderato a settimana.
- Limitazione del consumo di alcol: massimo 2 unità al giorno per gli uomini e 1 unità per le donne.
- Smettere di fumare.

Nei soggetti con pressione arteriosa elevata e ad aumentato rischio cardiovascolare, se i valori di PA persistono $\geq 130/80$ mmHg nonostante 3 mesi di modifiche dello stile di vita, è raccomandata la prescrizione di una terapia farmacologica (Tabella 2).

Nei soggetti ipertesi con valori confermati di $PA \geq 140/90$ mmHg, indipendentemente dalla stima del rischio cardiovascolare, viene posta diagnosi di ipertensione arteriosa e le modifiche dello stile di vita e un trattamento farmacologico devono essere prontamente intrapresi (Tabella 2).

Se ben tollerata, la terapia deve essere proseguita anche in pazienti di età >85 anni.

Nelle categorie descritte di seguito, il trattamento antipertensivo dovrebbe essere considerato solo per valori clinici di $PA \geq 140/90$ mmHg, in quanto i benefici, in termini di riduzione del rischio cardiovascolare, sono incerti a fronte di un elevato rischio di eventi avversi e scarsa tolleranza alla terapia:

- ipotensione ortostatica sintomatica;
- età ≥ 85 anni;
- elevata fragilità clinica;
- aspettativa di vita limitata < 3 anni.



Tabella 2.

Indicazioni al trattamento e obiettivi terapeutici in base ai valori pressori e al profilo di rischio cardiovascolare

PA (mmHg)	PA non elevata (<120/70 mmHg)	PA elevata (da 120/70 a 139/89 mmHg)		Ipertensione (≥140/90 mmHg)
Rischio		- Individui con PAS 120–129 mmHg - PAS 130–139 mmHg e rischio cardiovascolare a 10 anni <10% senza ulteriori fattori di rischio	- PAS 130–139 mmHg, danno d'organo e altre condizioni ad alto rischio (diabete, insufficienza renale) - PAS 130–139 mmHg e rischio cardiovascolare a 10 anni ≥10% - PAS 130–139 mmHg e rischio cardiovascolare 5–10% e modificatori del rischio)	Tutti gli individui ipertesi devono essere considerati a rischio tale da beneficiare di un trattamento farmacologico
Trattamento	Stile di vita adeguato per mantenere normali valori di PA. Misurazioni occasionali dei valori di PA e valutazione del rischio cardiovascolare	Modifiche dello stile di vita. Misurazione della PA e valutazione del rischio cardiovascolare ogni anno	Modifiche dello stile di vita, se non efficaci entro 3 mesi impostare terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico immediato
Obiettivo terapeutico (mmHg)	Mantenere PA <120/70 mmHg	PAS 120–129 mmHg, PAD 70–79 mmHg		

Figura 1.

Classificazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione secondo le Linee Guida ESH 2023 e ESC 2024

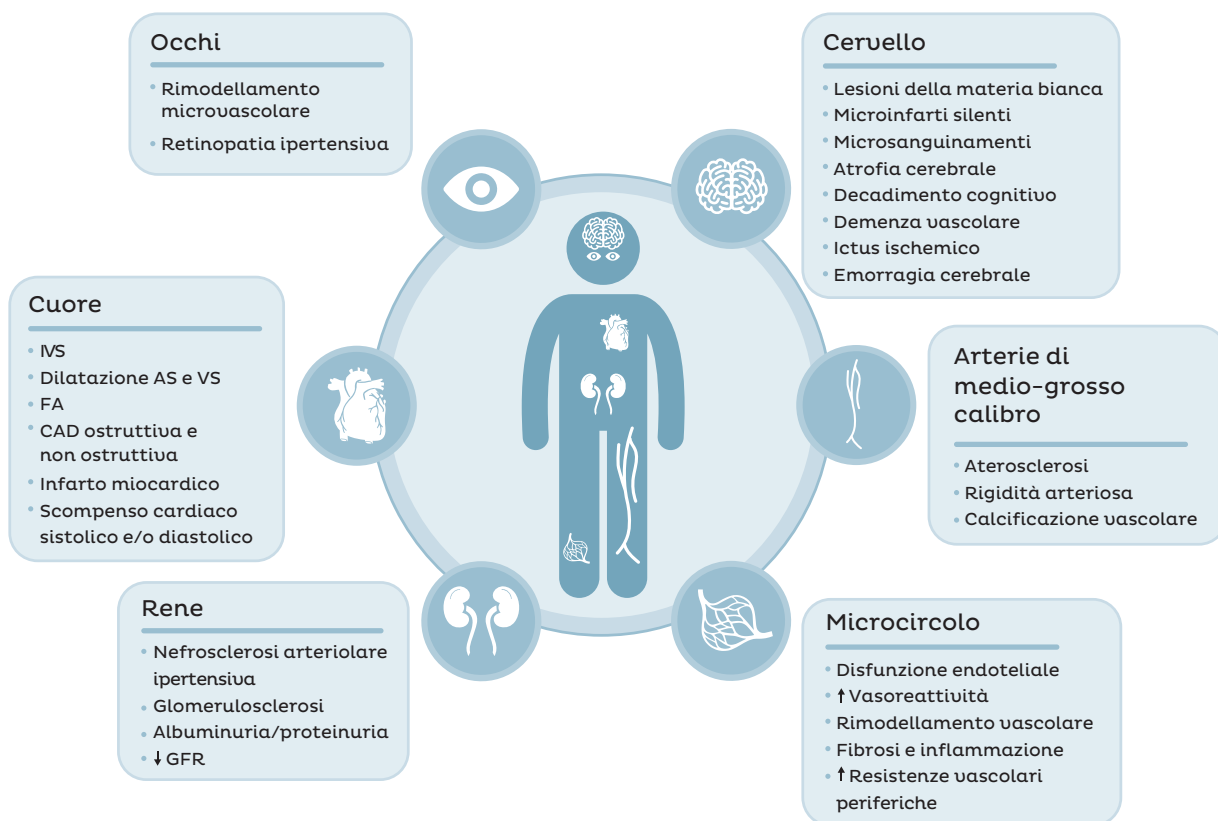
DANNO D'ORGANO MEDIATO DALL'IPERTENSIONE

Linee Guida ESC 2023

- Aumento della rigidità vascolare: pressione differenziale (negli anziani) ≥60 mmHg
- PWV carotide-femorale >10 m/s
- Presenza di stenosi non emodinamicamente significative rilevate con metodiche di imaging
- Segni elettrocardiografici e/o ecografici ipertrofia ventricolare sinistra
- Danno renale: albuminuria (30–300 mg/24 h) o UACR elevato (30–300 mg/g); IRC stadio 3 (eGFR 30–59 ml/min/1.73m²)
- Indice caviglia-braccio <0.9
- Retinopatia avanzata: emorragie o essudati, pappilledema



Linee Guida ESC 2024



In maniera concorde con questa nuova classificazione, viene suggerito di perseguire obiettivi pressori più stringenti. Il target di PAS compreso tra 120 e 129 mmHg, precedentemente raccomandato solo per i soggetti fino a 65 anni di età, viene infatti esteso alla maggior parte dei pazienti, inclusi gli anziani in buone condizioni in grado di tollerare la terapia antipertensiva. Nei pazienti anziani fragili, o in presenza di comorbidità, viene tuttavia sottolineato come gli obiettivi terapeutici debbano essere personalizzati per evitare eventi avversi correlati al trattamento farmacologico e ipotensione.

Nel caso in cui l'obiettivo terapeutico di PAS tra 120 e 129 mmHg non sia perseguibile, il target deve essere spostato al più basso valore che è possibile ragionevolmente ottenere.

Nel caso in cui i valori di PAS siano inferiori al target terapeutico ma la PAD non sia controllata (≥ 80 mmHg), può essere considerato opportuno implementare la terapia antipertensiva, se tollerata.

Al di là delle incertezze cliniche che possono generare queste nuove linee guida in cui la nuova classificazione non è sostenuta in modo inequivocabile dalla letteratura disponibile, un indubbio merito va attribuito al tentativo di spostare la distribuzione dei valori pressori nella popolazione verso livelli più bassi che probabilmente hanno effetti benefici in molti individui.



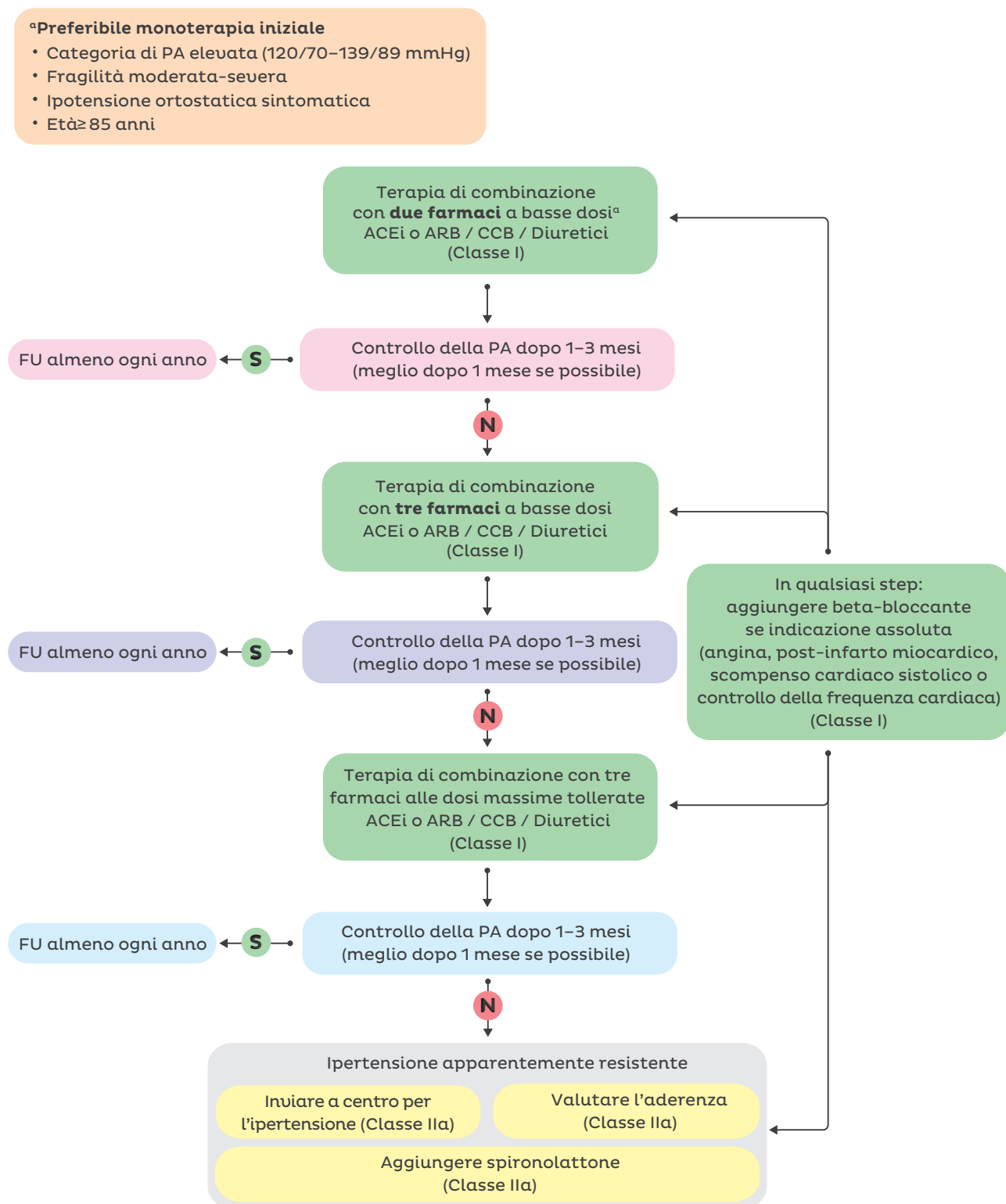
ASPETTI TERAPEUTICI

3

Come già precedentemente raccomandato dalle Linee Guida ESC/ESH 2018 [5], nella maggior parte dei pazienti viene raccomandato di iniziare il trattamento farmacologico con una combinazione di due farmaci in singola pillola, piuttosto che con una monoterapia [4]. Questo tipo di approccio si è infatti dimostrato più efficace nel raggiungimento dei goal terapeutici, con un incremento dell'aderenza terapeutica legato all'impiego di formulazioni precostituite in pillola singola ed al minor numero di somministrazioni quotidiane. Le eccezioni sono rappresentate da pazienti con età ≥ 85 anni, fragili, con ipotensione ortostatica sintomatica, o con PA moderatamente elevata e una concomitante indicazione al trattamento farmacologico. In questi pazienti l'approccio iniziale suggerito è la monoterapia, in cui il dosaggio è titolato in base alle caratteristiche dei pazienti e ai valori pressori e può successivamente essere "upgraded" a terapia di combinazione.

Nei pazienti che non ottengano un efficace controllo dei valori pressori con due farmaci viene raccomandata l'aggiunta di un terzo principio attivo, preferibilmente prediligendo comunque le associazioni in singola pillola. Se l'associazione di tre farmaci non fosse sufficiente a raggiungere l'obiettivo terapeutico, andrebbe prioritariamente considerata l'aggiunta di spironolattone. Se quest'ultimo non è efficace o non tollerato, può essere valutata la terapia con eplerenone, o con un beta-bloccante se non già impiegato per altre indicazioni, o infine un alfa-bloccante o l'idralazina.

L'associazione consigliata nella maggior parte dei pazienti è rappresentata da un ACE inibitore/ARB + un calcio antagonista diidropiridinico o un diuretico tiazidico/simil-tiazidico (clortalidone o indapamide), in quanto queste classi farmacologiche hanno dimostrato la maggiore efficacia nel ridurre i valori di PA e nel ridurre gli eventi cardiovascolari conseguenti all'ipertensione arteriosa in numerosi trial clinici randomizzati.

**Figura 2.***Algoritmo terapeutico per la gestione dell'ipertensione arteriosa non complicata*



I farmaci beta-bloccanti sono raccomandati in combinazione con le altre classi farmacologiche nelle condizioni in cui vi sia un'indicazione per il loro impiego indipendente dalla presenza di ipertensione arteriosa, quali angina, infarto miocardico, scompenso cardiaco a ridotta frazione d'eiezione, aritmie ad elevata frequenza cardiaca.

Beta-bloccanti e inibitori del sistema renina angiotensina sono raccomandati nei pazienti con storia di infarto miocardico che richiedono una terapia antipertensiva.

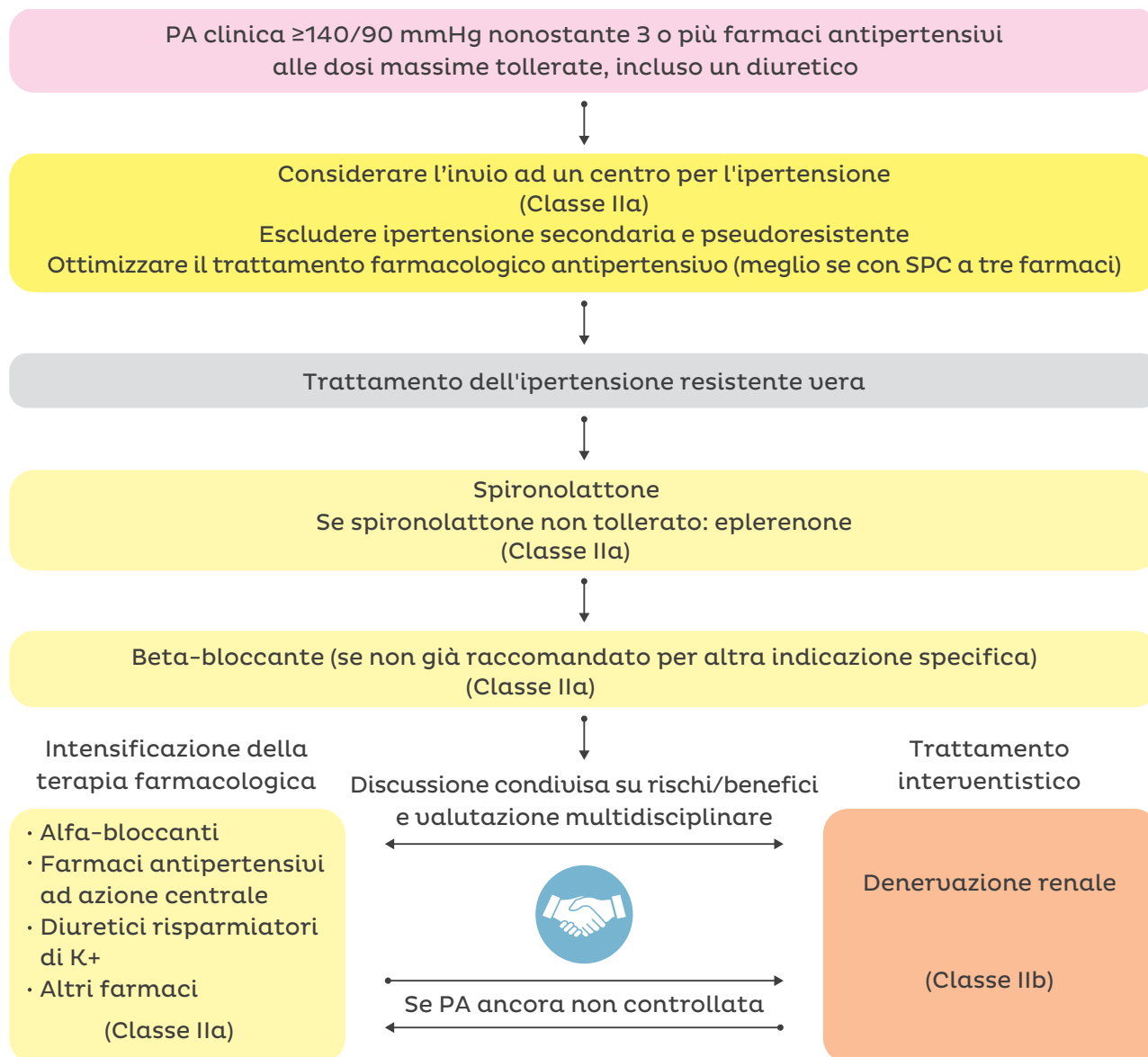
Beta-bloccanti e/o calcio-antagonisti sono raccomandati nei pazienti sintomatici per angina.

Nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta farmaci di prima scelta sono i beta-bloccanti, ACE inibitori o ARNi (inibitori del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II e della neprilisina), antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), (gliflozine) in considerazione dei benefici in termini di riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni.

Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata è raccomandato l'impiego di SGLT2i.

Le attuali Linee Guida ESC 2024 [4] riconsiderano il ruolo della denervazione simpatica delle arterie renali, quando effettuata in centri ad alto volume, in pazienti con ipertensione resistente (non controllata nonostante l'impiego di tre farmaci comprensivi di un diuretico tiazidico/simil-tiazidico) o che esprimano la preferenza di sottoporsi a questa procedura, rispetto all'assunzione della terapia farmacologica, dopo una discussione condivisa e multidisciplinare circa i rischi e i benefici correlati alla procedura [6]. Recenti studi hanno infatti dimostrato l'efficacia della procedura quando eseguita con cateteri a radiofrequenza o ultrasuoni di seconda generazione. Inoltre, dati raccolti negli studi Global Symplicity Registry, Symplicity HTN-3 [7], Spyral HTN-ON MED [8], RADIANCE-HTN SOLO [9] hanno dimostrato una riduzione a lungo termine dei valori pressori. Inoltre, il follow-up a 3 anni ha evidenziato l'assenza di un significativo peggioramento della funzione renale. Tuttavia, i principali studi effettuati hanno escluso pazienti con severa riduzione del filtrato glomerulare (eGFR <40 ml/min/1.73 m²). Va comunque sottolineato come spesso i pazienti sottoposti a denervazione delle arterie renali richiedano comunque la prosecuzione di una terapia farmacologica per raggiungere gli obiettivi terapeutici [10,11].

Inoltre, al momento non si dispone di evidenze sufficienti circa i benefici della procedura in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari.

**Figura 3.***Algoritmo terapeutico dell'ipertensione resistente*



PROSPETTIVE TERAPEUTICHE PER IL MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

4

Negli ultimi anni, dopo un lungo periodo di rallentamento nella ricerca, si sta assistendo ad un significativo sviluppo di nuovi approcci farmacologici per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Ciò soprattutto in relazione al fatto che il controllo efficace dei valori pressori appare ancora non del tutto soddisfacente in relazione ai presidi disponibili e che il trattamento dell'ipertensione resistente appare ancora "sfidante". [12]. Tra questi nuovi approcci, un ruolo promettente è ricoperto dagli inibitori dell'aldosterone sintetasi. Tradizionalmente, il blocco degli effetti sfavorevoli sulla pressione arteriosa e sul danno d'organo determinati dall'aldosterone è stato realizzato mediante l'impiego di MRA, come spironolattone ed eplerenone. Tuttavia, questi farmaci possono presentare effetti avversi significativi, tra cui iperpotassiemia e ginecomastia e interferenze con altri "pathways" recettori steroidei. Per questi motivi, malgrado l'indubbia efficacia antipertensiva, il posizionamento degli MRA si colloca in terza linea o è riservato alle forme di ipertensione più difficili da trattare o nelle forme resistenti nell'algoritmo terapeutico delle principali linee guida internazionali. La possibile interferenza con gli ormoni sessuali e corticosteroidi ha rappresentato un ulteriore punto debole dei MRA soprattutto in termini di maneggevolezza in ambito clinico e nell'impiego cronico [13].

Tra gli inibitori dell'aldosterone sintasi (ASI) in fase di sviluppo, risultati significativi sono stati ottenuti con baxdrostat e il lorundrostat.

In studi di fase 1 il baxdrostat ha dimostrato un'elevata selettività per l'enzima, riducendo significativamente i livelli plasmatici di aldosterone ma non di cortisolo. Un recente studio multicentrico ha arruolato 248 pazienti con ipertensione arteriosa resistente, randomizzati a ricevere baxdrostat (0.5 mg, 1 mg, o 2 mg) o placebo per 12 settimane [14]. La riduzione dei valori di PAS ottenuta è stata di 20.3 mmHg, 17.5 mmHg, 12.1 mmHg e 9.4 mmHg rispettivamente con baxdrostat 2 mg, 1 mg e 0.5 mg e con placebo. La riduzione dei livelli pressori rispetto al placebo è risultata significativa nei gruppi trattati con baxdrostat 2 mg e 1 mg. Non sono state registrate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi, compresa l'insufficienza adrenocorticale, rispetto al placebo. Un'iperpotassiemia con livelli >6 mmol/L è stata riscontrata soltanto in 3 pazienti (2 pazienti (3%) trattati con baxdro 1mg e 1 paziente (2%) trattati con baxdro 2mg). La reintroduzione del farmaco successiva ad un periodo di interruzione non ha causato recidive. [14].

Un ulteriore studio ha arruolato 200 pazienti con PA non controllata nonostante trattamento con due o più farmaci, con elevati valori di aldosterone plasmatico (≥ 1.0 ng/dL) [15]. Nella coorte di 163 pazienti con soppressione dell'attività della renina (≤ 1.0 ng/mL/h) è stata effettuata una randomizzazione con placebo o cinque diversi dosaggi di lorundrostat (12.5 mg, 50 mg, o 100 mg una volta al giorno, 12.5 mg o 25 mg due volte al giorno). Nella coorte di 37 pazienti senza soppressione dell'attività della renina la randomizzazione è stata effettuata 1:6 con placebo o lorundrostat 100 mg una volta al giorno.



Dopo 8 settimane di trattamento, nella coorte con soppressione dell'attività della renina la riduzione dei valori di PAS ottenuta è stata di 14.1 mmHg, 13.2 mmHg, 6.9 mmHg e 4.1 mmHg rispettivamente con lorundrostat 100 mg, 50 mg e 12.5 mg una volta al giorno e placebo, e di 10.1 mmHg e 13.8 mmHg con lorundrostat 25 mg e 12.5 mg due volte al giorno. La differenza rispetto al placebo è risultata significativa nei gruppi trattati con 50 mg e 100 mg una volta al giorno. Nella coorte senza soppressione dell'attività della renina, una riduzione di 11.4 mmHg dei valori di PAS è stata ottenuta con lorundrostat 100 mg, simile a quella ottenuta con lo stesso dosaggio nell'altra coorte. Un aumento dei valori di potassio >6.0 mmol/L è stata riscontrata in 6 pazienti (3.6%), risolti con la riduzione del dosaggio di lorundrostat o con la sospensione della terapia. In nessun caso si è verificata insufficienza surrenalica [15].

Gli inibitori dell'aldosterone sintasi (ASI) potrebbero pertanto rappresentare una valida alternativa o un complemento agli MRA nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente, in forme di ipertensione arteriosa secondaria a iperaldosteronismo e nel ridurre lo sviluppo di danno d'organo correlato all'ipertensione come l'ipertrofia ventricolare sinistra o la progressione della nefropatia soprattutto in soggetti diabetici [13,16]. Attualmente sono in corso studi di fase III con i nuovi inibitori dell'aldosterone sintasi baxdrostat e lorundrostat (rispettivamente BaxdroHTN e Launch-HNT) che valuteranno l'efficacia degli ASI in termini di riduzione della PA in pazienti con forme di ipertensione non controllata e resistente.

Tuttavia, ulteriori studi clinici sono necessari per valutare l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine di questa nuova classe farmacologica e gli eventuali benefici nel ridurre gli eventi cardiovascolari.

Sempre nell'ambito dell'antagonismo dell'aldosterone e del suo impiego in patologie cardiovascolari ed in particolare nell'ipertensione arteriosa si iscrivono gli studi condotti con un antagonista non steroideo dei recettori dei mineralocorticoidi, il finerenone. Nei principali studi condotti a termine (FIGARO, FIDELIO) sono stati riportati effetti di riduzione della pressione arteriosa che ne prospettano un futuro possibile impiego sull'ipertensione arteriosa [17,18].

Altre classi farmacologiche in via di sviluppo sono rappresentate da:

1. antagonisti dei recettori dell'endotelina A e B; Nello studio PRECISION la terapia con apocritentan 12.5 mg e 25 mg si è dimostrata ben tollerata e superiore rispetto al placebo nel ridurre i valori di PAS a 4 settimane in pazienti con ipertensione resistente, con un effetto sostenuto a 40 settimane [19].
2. agonisti selettivi del recettore MAS per l'angiotensina 1-7, mediatore di effetti vasodilatatori, anti-infiammatori, anti-fibrotici [20];
3. analoghi dei peptidi natriuretici, tra cui il MANP (M-atrial natriuretic peptide), un analogo dell'ANP, che ha dimostrato di determinare una significativa riduzione dei valori di PAS in studi preclinici [21,22].

Inoltre, anche gli ARNi, impiegati come farmaci di prima scelta nel trattamento dello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta, hanno dimostrato una significativa riduzione dei valori pressori in pazienti affetti da ipertensione arteriosa resistente [23].



Infine, le terapie basate sull'interferenza con l'RNA, ad esempio il siRNA zilebesiran, che interferisce con la funzione epatica dell'angiotensinogeno, substrato precursore dell'angiotensina, che di fatto inibisce "upstream" il sistema Renina-Angiotensina riveste un certo interesse, soprattutto alla luce del lungo effetto terapeutico che dura per molti mesi dopo la somministrazione [24].

Altre terapie geniche e tecnologie basate su RNA interfering, volte a modulare l'espressione di geni chiave nella regolazione della PA quali il recettore dell'angiotensina o l'endotelina, stanno emergendo come opzioni terapeutiche innovative nel trattamento dell'ipertensione arteriosa [12].

Tabella 3.

Riassunto dei più recenti studi pubblicati in questo ambito e gli studi "ongoing"

Trial	Disegno dello studio	Popolazione	Fase dello studio	Risultati
PRECISION	Aprocitan (bloccante recettori endotelina A e B) Vs. placebo	730 pazienti con ipertensione resistente	III	Significativa riduzione della PAS a 4 settimane
Freeman MW et al.	Baxdrostat (inibitore aldosterone sintasi) vs. placebo	248 pazienti con ipertensione resistente	II	Riduzione dei valori di PAS dose dipendente
TARGET- HTN	Lorundrostat (inibitore aldosterone sintasi) vs. placebo	200 pazienti con ipertensione resistente	II	Riduzione dei valori di PAS a 8 settimane
Chen HH et al.	MANP (analogo ANP)	12 ipertesi in wash-out farmacologico da 2 settimane	I	Efficacia nella riduzione dei valori di PA, ben tollerato
KARDIA-1	Zilebesiran (siRNA angiotensinogeno) vs. placebo	394 ipertesi in wash-out farmacologico	II	Riduzione della PAS delle 24 ore a 3 e 6 mesi
NCT05562934	XXB750 (agonista di NPR1)	Pazienti con ipertensione resistente	I	In corso

Una promettente classe farmacologica è rappresentata anche dagli agonisti del recettore per il glucagon like peptide di tipo 1 (GLP1-RA) soprattutto nei pazienti con profilo dismetabolico. Oltre al loro effetto ipoglicemizzante i GLP1-RA si sono infatti dimostrati in grado di ridurre l'attività del sistema renina angiotensina, di migliorare la funzione endoteliale, di ridurre la progressione del danno renale e lo sviluppo di albuminuria e di produrre una significativa riduzione del peso corporeo in pazienti obesi. Inoltre, diversi studi hanno evidenziato una significativa riduzione di eventi cardiovascolari in pazienti trattati con GLP1-RA, tra cui infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco, mortalità cardiovascolare.



REFERENZE

5

1. Malik R, Georgakis MK, Vujkovic M, Damrauer SM, Elliott P, Karhunen V, Giontella A, Fava C, Hellwege JN, Shuey MM, Edwards TL, Rogne T, Åsvold BO, Brumpton BM, Burgess S, Dichgans M, Gill D. Relationship Between Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease: Linear and Nonlinear Mendelian Randomization Analyses. *Hypertension*. 201 Jun;77(6):2004-2013.
2. Kario K, Okura A, Hoshida S, Mogi M. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertens Res*. 2024 May;47(5):1099-1102
3. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874-2071. Erratum in: *J Hypertens*. 2024; 42(1):194
4. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerdtz E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018
5. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y H Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Eugeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, ESC Scientific Document Group , 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*. 2018; 39: 3021-3100
6. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, Lauder L, Böhm M, Brouwers S, Bruno RM, Dudek D, Kahan T, Kandzari DE, Lüscher TF, Parati G, Pathak A, Ribichini FL, Schlaich MP, Sharp ASP, Sudano I, Volpe M, Tsioufis C, Wijns W, Mahfoud F. Renal denervation in



- the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2023 Apr 17;44(15):1313–1330. doi: 10.1093/eurheartj/ehad054. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Jul 14;44(27):2439
7. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, Schlaich M, Williams B, Fahy M, Mancia G. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019; 40:3474–82
 8. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Dimitriadis K, Choi JW, East C, D'Souza R, Sharp ASP, Ewen S, Walton A, Hopper I, Brar S, McKenna P, Fahy M, Böhm M. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022; 399:1401–10
 9. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, Daemen J, Lurz P, Sayer J, Saxena M, Levy T, Scicli AP, Thackeray L, Azizi M, Weber MA; on behalf of the RADIANCE-HTN investigators. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention* 2022;18:677–85
 10. Vergallo R, Volpe M. Long lasting effects of renal denervation: lights and shadows of the SPYRAL HTN-ON MED 3-year follow-up. *Eur Heart J*. 2022 Jul 21;43(28):2655–2656
 11. Volpe M, Gallo G. Long-term efficacy and safety of renal denervation: another brick for building a hybrid therapy for hypertension? *EuroIntervention*. 2022 Oct 7;18(8):e614–e616
 12. Nardoiani G, Pala B, Scoccia A, Volpe M, Barbato E, Tocci G. Systematic Review Article: New Drug Strategies for Treating Resistant Hypertension-the Importance of a Mechanistic, Personalized Approach. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2024 Mar;31(2):99–112
 13. Volpe M, Patrono C. The promise of selective aldosterone synthase inhibition for the management of resistant hypertension. *Eur Heart J*. 2023 Feb 21;44(8):641–642.
 14. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, Murphy B, Alp N, Sriavastava A, Bhatt DL, Brown MJ; BrigHTN Investigators. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2023 Feb 2;388 (5):395–405
 15. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, Vaidya A, Weir MR, Rajicic N, Slingsby BT, Nissen SE; Target-HTN Investigators. Aldosterone Synthase Inhibition With Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension: The Target-HTN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Sep 26;330(12):1140–1150
 16. Volpe M, Galiuto L. More on aldosterone biosynthesis inhibition and resistant hypertension: a Phase-2 study with lorundrostat. *Eur Heart J*. 2024 Jan 7;45(2):87–88
 17. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2219–2229
 18. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):2252–2263



19. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaïetash P, Bakris GL, Flack JM, Dreier RF, Sassi-Sayadi M, Haskell LP, Narkiewicz K, Wang JG; PRECISION investigators. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multi-centre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1927-1937
20. Ghatage T, Goyal SG, Dhar A, Bhat A. Novel therapeutics for the treatment of hypertension and its associated complications: peptide- and nonpeptide-based strategies. *Hypertens Res*. 2021 Jul;44(7):740-755
21. Chen HH, Wan SH, Iyer SR, Cannone V, Sangaralingham SJ, Nuetel J, Burnett JC Jr. First-in-Human Study of MANP: A Novel ANP (Atrial Natriuretic Peptide) Analog in Human Hypertension. *Hypertension*. 2021 Dec;78(6):1859-1867
22. Volpe M, Gallo G, Rubattu S. Novel ANP (Atrial Natriuretic Peptide)-Based Therapy for Hypertension: The Promising Role of a Disease Mechanism Targeted Approach. *Hypertension*. 2021 Dec;78(6):1868-1870
23. Volpe M, Gallo G. Sacubitril/valsartan for heart failure with preserved ejection fraction and resistant hypertension: one shot for a double strike? *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3753-3755
24. Bakris GL, Saxena M, Gupta A, Chalhoub F, Lee J, Stiglitiz D, Makarova N, Goyal N, Guo W, Zappe D, Desai AS; KARDIA-1 Study Group. RNA Interference with Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Mar 5;331(9):740-749.
25. Gallo G, Volpe M. Potential Mechanisms of the Protective Effects of the Cardiometabolic Drugs Type-2 Sodium-Glucose Transporter Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 20;25(5):2484



SIPREC

società italiana per la
prevenzione cardiovascolare

