

La tollerabilità e le reazioni avverse

La maggior parte dei dati in proposito si riferiscono al Losartan, che essendo stato il primo AT1RA ad essere commercializzato, è anche quello con il quale sono stati condotti il maggior numero di studi clinici, tuttavia i dati ottenuti con gli altri farmaci della stessa classe (Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Telmisartan, Eprosartan) sono in linea di massima sovrapponibili (Mazzolai e Burnier 2001).

Per quanto riguarda il Losartan, l'incidenza complessiva di effetti indesiderati è del 15.3% nei pazienti trattati rispetto al 15.5% di quelli trattati con placebo (Mallion e Goldberg 1996). Di conseguenza, anche il numero dei pazienti che hanno abbandonato il trattamento con il Losartan è basso, grazie anche alla possibilità di somministrare il farmaco in una dose unica. Lo stesso vale per gli altri AT1RA: uno studio retrospettivo su 7 di essi ha dimostrato che, in un periodo di 3 anni, la *compliance* dei pazienti trattati è stata significativamente maggiore di quella osservata nei pazienti curati con altri farmaci anti-ipertensivi, e paragonabile a quella dei soggetti trattati con placebo (Degli e coll. 2002). La sospensione del trattamento non si accompagna a fenomeni di *rebound*, probabilmente per la *downregulation* dei recettori AT1 prodotta da questi antagonisti e per la loro più lunga emivita rispetto a quella dell'Angiotensina II (Mazzolai e Burnier 2001).

Gli effetti indesiderati più frequenti, indipendenti dal sesso, dall'età e dalla razza, sono la cefalea (14.1%), le vertigini (2.4%) ed una sensazione di astenia e di affaticamento (2.0%); tuttavia, il loro rapporto con il trattamento rimane incerto, trattandosi di eventi spesso osservati anche con il placebo (Mallion e Goldberg 1996).

La tosse compare con una frequenza molto minore rispetto agli ACEI (2.3-4.1 vs 8.8%): uno studio di confronto tra Lisinopril, Losartan e Idroclorotiazide ha dimostrato che, dopo 8 settimane di terapia, l'incidenza del disturbo nei pazienti trattati con l'AT1RA era paragonabile a quella osservata nei pazienti trattati con il diuretico, ma molto minore di quella osservata con l'ACEI (Lacourciere e coll. 1994). Una frequenza del sintomo non diversa dal placebo è stata osservata anche in pazienti trattati con Irbesartan, Valsartan o Candesartan (Mazzolai e Burnier 2001). Molto raramente sono comparse reazioni cutanee oppure un angioedema, in genere negli

stessi soggetti che avevano presentato questo disturbo quando trattati con un ACEI (Chiu e coll. 2001).

Nessun effetto è stato osservato sulla crasi ematica (se si eccettua una diminuzione dell'ematocrito nei pazienti con trapianto renale: Julian e coll. 1998), né sui comuni esami di laboratorio. L'iperkalemia è rara, ma il monitoraggio del K è opportuno nei pazienti diabetici o con insufficienza renale (Mallion e Goldberg 1996). Una diminuzione della *clearance* della creatinina può verificarsi nei pazienti trattati contemporaneamente con diuretici e/o mantenuti a dieta iposodica. Una particolare attenzione è necessaria, invece, in caso di somministrazione di questi farmaci in pazienti con stenosi dell'a. renale o nefroangiosclerosi, per il rischio di una insufficienza renale acuta da riduzione della pressione di filtrazione intraglomerulare (Mazzolai e Burnier 2001). Sconsigliabile è la loro somministrazione in gravidanza per la comparsa di una tossicità fetale, ed a donne che allattano, per il passaggio dei farmaci o dei loro metaboliti nel latte materno.

Non vi sono controindicazioni per la somministrazione contemporanea di Warfarin, Cimetidina, Fenobarbital o Digossina (i cui livelli aumentano solo dopo Telmisartan). I FANS aboliscono, invece, la risposta natriuretica prodotta da questi farmaci e contribuiscono a ridurre la loro efficacia anti-pertensiva (Fricker e coll. 1998).