

TERAPIA FARMACOLOGICA

FARMACI ANTIIPERTENSIVI

SARA SCARDUELLI, CLAUDIO BORGHI

La maggior parte dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, in aggiunta alle misure non farmacologiche (dieta iposodica, attività fisica, ecc...) per controllare efficacemente i valori pressori, necessitano di una terapia farmacologica. Le linee guida ESH-ESC 2018, come le precedenti, identificano 5 classi principali di farmaci antipertensivi (1): ACE inibitori, inibitori del recettore dell'angiotensina II (ARB o sartani), β -bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici. L'efficacia di queste classi di farmaci risulta confermata da studi che ne hanno documentato la capacità di ridurre i valori pressori, l'incidenza e la progressione del danno d'organo ed il rischio di eventi cardiovascolari. Ampie metanalisi hanno do-

documentato la sostanziale equivalenza fra le varie classi di farmaci essendo l'entità del calo pressorio la principale determinante della riduzione del rischio di eventi cardiovascolari; tuttavia, le stesse metanalisi documentano alcune differenze fra classi di farmaci nei riguardi di eventi specifici (ad es. una minore protezione dagli incidenti cerebrovascolari con i beta-bloccanti o dallo scompenso cardiaco con i calcio-antagonisti). Sulla base delle caratteristiche farmacologiche di ciascuna classe e su quanto dimostrato negli studi clinici controllati, le linee guida identificano delle indicazioni preferenziali e delle controindicazioni all'uso per ciascuna classe di farmaci. Tenendo conto del fatto che la maggior parte

Tabella I - Principali caratteristiche degli ACE-Inibitori.

Farmaco	Profarmaco	Durata d'azione (ore)	Rapporto valle-picco	Effetti del cibo	Biodisp.	Dose nell'IRC	Dose nell'insuff. epatica	Dose pazienti dializzati
Benazapril	SI	24	40	NO	37	↓	=	=
Captopril	NO	8-12	25	↓	70-75	↓	=	↓
Cilazapril	SI	24	-	NO	50-75	↓	↓	=
Enalapril	SI	24	40-79	NO	60	↓	↓+/-	↓
Fosinopril	SI	24	64	NO	30-36	=	=	=
Lisinopril	NO	24	30-70	NO	25	↓	=	↓
Perindopril	SI	24	75-100	↓	75	↓	=	↓
Quinapril	SI	12-24	<10-40	NO	50	↓	↓+/-	↓
Ramipril	SI	24	50-63	NO	60	↓	=	↓
Trandolapril	SI	24	50-100	NO	10	↓	↓	-
Zofenopril	SI	18-20	70	NO	65	=	=	=

dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa richiede una terapia con due o più farmaci, le linee guida consigliano in molti casi l'utilizzo di una associazione di due farmaci fin da subito. L'unica associazione non consigliata è quella fra ACE inibitori e sartani per il meccanismo d'azione in parte condiviso e per il rischio di eventi avversi; mentre sono possibili tutte le altre combinazioni sono preferite le associazioni di ACE inibitori o sartani con i diuretici o con i calcio-antagonisti; meno raccomandata l'associazione dei diuretici con i beta-bloccanti o i calcio-antagonisti. Oltre alle cinque classi già citate esistono altri farmaci con attività antiipertensiva come gli alfa-bloccanti, i farmaci ad azione centrale e gli anti-aldosteronici che, presentando minori evidenze di efficacia o un profilo di tollerabilità meno favorevole, non sono raccomandati in prima istanza ma possono essere utilmente impiegati nelle forme di ipertensione resistente. Dopo queste premesse di carattere generale verranno descritte le caratteristiche di ciascuna classe di farmaci e le eventuali peculiarità delle molecole in esse contenute.

Bloccanti del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (ACE-inibitori e Sartani)

Sia gli ACE-inibitori, sia i sartani (2, 3) agiscono sul sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone e sono i farmaci più spesso utilizzati per la terapia dell'ipertensione arteriosa. Accanto ad una efficacia simile a quella di altre classi vantano una eccellente tollerabilità (in particolare i sartani) e questo si traduce in un minor tasso di abbandono della terapia (dimostrato per i sartani). Sia gli ACE-inibitori, sia i sartani riducono l'albuminuria in misura maggiore rispetto ad altri farmaci (a parità di calo pressorio) e pertanto rallentano la progres-

sione verso l'insufficienza renale nella nefropatia, diabetica e non. Ambedue le classi di farmaci hanno dimostrato di prevenire o far regredire il danno d'organo a livello cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra) e dei vasi periferici (rimodellamento delle arteriole) e di ridurre l'incidenza di fibrillazione atriale (come conseguenza degli effetti favorevoli sul rimodellamento cardiaco). Oltre che nella terapia dell'ipertensione, i bloccanti del sistema RAA sono indicati nel post-infarto e nello scompenso cardiaco, eventi spesso favoriti dall'ipertensione arteriosa. Gli ACE-inibitori presentano un rischio aumentato di edema angioneurotico, particolarmente nei soggetti di razza africana, in questi è preferibile l'impiego di un sartano.

Le principali caratteristiche degli ACE-inibitori disponibili sono elencate nella *Tabella 1*; il calcolo della durata d'azione è spesso complicato dalla presenza del metabolita attivo e altrettanto si può dire per il rapporto valle-picco, indicatore utilizzato per valutare la distribuzione dell'effetto antiipertensivo nelle 24 ore. Nella pratica, a parte il captopril, tutti gli altri ACE-inibitori possono essere assunti in dose singola ogni 24 ore purchè a dosi adeguate (che consentano il prolungarsi dell'inibizione dell'ACE anche quando le concentrazioni plasmatiche del farmaco attivo si saranno dimezzate per la progressiva eliminazione).

Le principali caratteristiche dei sartani disponibili in Italia sono riportate nella *Tabella 2*; questi farmaci vantano un profilo metabolico favorevole e numerosi studi ne hanno documentato l'efficacia protettiva nei confronti del danno d'organo prodotto dall'ipertensione e per la prevenzione degli eventi cardiovascolari. Pur trattandosi verosimilmente di effetti di classe, solo alcuni sartani hanno studi clinici controllati che documentano questi effetti e questo si traduce anche nelle indicazioni riconosciute

Tabella 2 - Principali caratteristiche dei sartani.

Farmaco	Profarmaco	Emivita (ore)	Legame alle proteine	Effetti del cibo	Biodisp.	Dose nell'IRC	Dose nell'insuff. epatica
Candesartan	SI	9	>99%	NO	15%	↓+/-	=
Eprosartan	NO	5-9	98%	↑	13%	=	=
Irbesartan	NO	11-18	90%	NO	60-80%	=	=
Losartan	SI	5-10	98,7%	NO	33%	=	
Telmisartan	NO	24	>99%	NO	43%	=	
Valsartan	NO	6-10	94-97%	↓	19%	=	

dagli enti regolatori (4); mentre tutti sono utilizzabili per la terapia dell'ipertensione, solo candesartan, losartan e valsartan possono essere impiegati nello scompenso cardiaco, irbesartan e losartan nella nefropatia diabetica, losartan nella prevenzione dell'ictus, telmisartan per la riduzione del rischio cardiovascolare e valsartan nel post-infarto. Tutti i sartani hanno dimostrato di ridurre l'insorgenza di diabete e di migliorare la disfunzione erettile mentre solo il losartan ha un effetto ipouricemizzante.

Calcio antagonisti

I calcio antagonisti sono ampiamente utilizzati per la terapia dell'ipertensione (5) ed hanno un'efficacia paragonabile a quella delle altre classi di farmaci per quanto riguarda il calo della pressione arteriosa e la

riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità; nello specifico presentano una maggiore efficacia nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari ed una minore efficacia nei riguardi dello scompenso cardiaco. Rispetto ai beta-bloccanti presentano una maggiore efficacia nel rallentare la progressione dell'aterosclerosi carotidea o nella regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. La classe dei calcio-antagonisti comprende i diidropiridinici più spesso utilizzati negli studi sull'ipertensione e i non-diidropiridinici (verapamil e diltiazem) utilizzati in un minor numero di studi ma con risultati paragonabili per quanto attiene alla terapia dell'ipertensione. Tuttavia oltre alla diversa struttura chimica, verapamil (fenilalchilamina) e diltiazem (benzotiazepina) differiscono anche per gli effetti farmacologici mentre le diverse molecole incluse nel-

Tabella 3 - Effetti farmacologici dei calcio-antagonisti.

Effetto	Fenilalchilamine (verapamil)	Benzotiazepine (diltiazem)	Diidropiridine (amlodipina, barnidipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lecanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nitrendipina)
Vasodilatazione periferica	↑	↑↔	↑↑
Resistenze coronariche	↓	↓	↓↓
Contrattilità miocardica	↓↓	↓	↔↓
Portata cardiaca	variabile	variabile	↔↓
Frequenza cardiaca	↓	↓	↑↔
Conduzione A-V	↓	↓	↔

la famiglia delle diidropiridine differiscono solo per le caratteristiche farmacocinetiche, in particolare l'emivita; alcune molecole come la lacidipina, lercanidipina, isradipina e soprattutto l'amlodipina sono caratterizzate da una lunga emivita che consente una singola somministrazione nelle 24 ore; per le altre molecole ad emivita breve sono state sviluppate delle forme farmaceutiche a rilascio controllato che ne consentono comunque la mono-somministrazione. Tutti i calcio-antagonisti si legano ai canali del calcio di tipo L ma, mentre le diidropiridine si legano preferenzialmente a livello dei vasi, verapamil e diltiazem interagiscono anche con quelli presenti a livello cardiaco. Pertanto, pur avendo effetti simili in vitro, in vivo e alle dosi comunemente impiegate le diidropiridine non rallentano la conduzione A-V e non hanno effetti inotropi negativi come verapamil e diltiazem (Tabella 3). Tutti i calcio-antagonisti vengono metabolizzati a livello epatico dal citocromo P4503A4 ma solo verapamil e diltiazem lo inibiscono, ponendo le basi per possibili interazioni con altri farmaci metabolizzati da questo citocromo (ad es. alcune statine o la ciclosporina). Rispetto ad ACE-I e sartani i calcio-antagonisti presentano più spesso degli effetti indesiderati che, pur non essendo pericolosi, possono ostacolare la prosecuzione del trattamento; in particolare possono manifestarsi edemi periferici, soprattutto durante la stagione estiva; questo effetto indesiderato non è obbligato e risulta dose-dipendente e più frequente con alcune molecole (amlodipina), rispetto ad altre (lercanidipina o manidipina); gli effetti indesiderati conseguenti alla vasodilatazione (*flushing*, tachicardia, ecc...) sono rari; potevano verificarsi con i calcio-antagonisti a breve emivita in preparazione standard (ad esempio nifedipina cps o elisir) che non devono essere utilizzati; in particolare il loro impiego in corso di "crisi ipertensive"

è assolutamente da proscrivere perché il brusco, marcato ed incontrollabile calo pressorio può causare ipoperfusione d'organo sintomatica (angina, ictus).

Diuretici

I diuretici tiazidici e simil-tiazidici sono impiegati nella terapia dell'ipertensione arteriosa fin dagli anni 60 e rappresentano ancora un componente fondamentale della terapia, in particolare delle forme resistenti (6). La loro efficacia per la prevenzione di tutti i tipi di eventi cardiovascolari è dimostrata e, limitatamente allo scompenso cardiaco, risultano addirittura più efficaci di altre classi di farmaci. Benchè i tiazidici siano di gran lunga i diuretici più comunemente impiegati (le associazioni precostituite utilizzano l'idroclorotiazide con rarissime eccezioni), i simil-tiazidici (clortalidone o indapamide) presentano alcune caratteristiche più favorevoli, ad esempio una maggiore durata d'azione. Non vi sono studi di confronto ma l'efficacia di clortalidone e indapamide è ampiamente documentata e non vi sono evidenze di una maggiore incidenza di effetti indesiderati (a parità di calo pressorio). Una recente metanalisi degli studi controllati verso placebo effettuati con i tiazidici, il clortalidone o l'indapamide non ha evidenziato differenze significative negli *end-point* cardiovascolari. Pertanto, in mancanza di studi diretti che dimostrino la superiorità di una specifica molecola, le linee guida ESH-ESC considerano i tiazidici e i simil-tiazidici ugualmente indicati per la terapia dell'ipertensione. Sia i tiazidici sia i simil-tiazidici possono indurre ipokaliemia e il loro profilo di tollerabilità è meno favorevole rispetto ai bloccanti del sistema RAA e questo si associa ad una maggiore frequenza di interruzioni della terapia. I diuretici hanno effetti metabolici sfavorevoli e possono incrementare l'insulino-resistenza e

favorire l'insorgenza di diabete mellito; questo effetto è mediato dall'ipokaliemia e può essere prevenuto con la supplementazione di potassio o l'associazione con risparmiatori di potassio. I diuretici tiazidici, e simil-tiazidici risultano meno efficaci in presenza di una riduzione del VFG al di sotto di 45 mL/min. e sono inefficaci quando il VFG è <30 mL/min.; in queste condizioni occorre ripiegare sui diuretici dell'ansa (furosemide o torasemide) che peraltro, per la loro breve durata d'azione, non sono indicati per la terapia dell'ipertensione nei pazienti con funzionalità renale conservata.

Beta-bloccanti

I farmaci beta-bloccanti sono stati utilizzati nella terapia dell'ipertensione per moltissimo tempo e studi clinici controllati hanno dimostrato la loro efficacia nella riduzione dei valori pressori e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (7). Tuttavia, quando i loro effetti sono stati confrontati con quelli di altre classi di farmaci (ACE-I, calcio-antagonisti), la protezione fornita nei confronti del danno d'organo e degli eventi cerebro-vascolari è risultata inferiore. Inoltre, i beta-bloccanti come i

diuretici e, soprattutto, la loro associazione, possono causare effetti metabolici sfavorevoli, in particolare, un aumentato rischio di insorgenza di diabete mellito. Infine, l'assunzione dei beta-bloccanti può essere causa di effetti indesiderati soggettivi che ostacolano l'aderenza alla terapia. Per queste ragioni mentre le linee guida ESH-ESC continuano a considerarli fra le classi di farmaci utilizzabili anche come prima scelta, altre linee guida ne sconsigliano l'impiego, se non strettamente indicato. Questi farmaci mantengono infatti una indicazione preferenziale nei pazienti con angina pectoris, pregresso IMA o scompenso cardiaco o nelle donne fertili nelle quali l'uso di ACE-I e sartani è controindicato. Gran parte degli studi clinici controllati effettuati con β -bloccanti hanno impiegato l'atenololo e non è noto se i limiti osservati nel confronto con altre classi di farmaci siano specifici di questa molecola o possano estendersi a tutta la classe, che comprende molecole eterogenee. Le caratteristiche che differenziano le diverse molecole ad azione beta-bloccante sono la relativa idro/lipofilia che ne condiziona il destino metabolico, la presenza di attività simpatico-mimetica intrinseca, la beta1-se-

Tabella 4 - Caratteristiche dei β -bloccanti.

	Idro/lipofilia	Betal-selettività	ISA	Vaso-dilatazione	Metab. dipendente da variabili genetiche
Acebutololo	Lipofilo	+/-	+	No	No
Atenololo	Idrofilo	+	-	No	No
Bisoprololo	Lipofilo	+	-	No	No
Carvedilolo	Lipofilo	-	-	Si	Si
Labetalolo	Idrofilo	-	+/-	Si	No
Metoprololo	Lipofilo	+	-	No	Si
Nadololo	Idrofilo	-	-	No	No
Nebivololo	Lipofilo	++	-	Si	Si
Pindololo	Idrofilo	-	++	No	No
Propranololo	Lipofilo	-	-	No	No
Sotalolo	Idrofilo	-	-	No	No

lettività e la presenza di un effetto vasodilatatore (*Tabella 4*); soprattutto la presenza di un effetto vasodilatatore oltre a migliorarne la tollerabilità, produce effetti emodinamici più favorevoli (riduzione delle resistenze periferiche con mantenimento della portata cardiaca) e la mancanza di effetti metabolici negativi, ma studi clinici controllati nell'ipertensione arteriosa con questi β -bloccanti non sono stati effettuati.

Altri farmaci

Le 5 classi soprariportate costituiscono i farmaci di prima scelta per una monoterapia o, come accade sempre più spesso, per una terapia di combinazione estemporanea o con associazioni fisse; poiché l'associazione fra due farmaci antiipertensivi è razionale quando il loro meccanismo d'azione è differente, tutte le possibili associazioni fra farmaci di queste 5 classi sono possibili con l'unica eccezione dell'associazione fra ACE-inibitori e sartani, che studi clinici controllati hanno dimostrato essere poco efficace e potenzialmente causa di effetti indesiderati. Oltre a queste classi di farmaci ne esistono altre che possono essere impiegate in situazioni particolari e, soprattutto, quando sia necessaria l'aggiunta di un quarto farmaco nei pazienti con ipertensione resistente.

Farmaci ad azione centrale

Stimolano i recettori adrenergici (alfa-2 e recettori dell'imidazolina) a livello centrale (nucleo del tratto solitario) determinando in questo modo una riduzione dell'attività nervosa simpatica; sarebbero pertanto particolarmente attivi nelle forme di ipertensione arteriosa caratterizzate da un aumento del tono adrenergico, ma hanno effetti ipotensivizzanti anche quando il tono adrenergico, pur non elevato in termini assoluti, è comunque inappropriato; pro-

prio per l'azione centrale sono spesso gravati da effetti indesiderati (sonnolenza, letargia, depressione, xerostomia, stipsi) e per questa ragione sono utilizzati solo molto raramente (8). Di tutti i farmaci appartenenti a questa classe (metildopa, clonidina, moxonidina, guanabenz, guanfacina), solo i primi tre sono ancora disponibili in Italia; nell'ipertensione in gravidanza l'alfa-metildopa è ancora indicata fra i farmaci di prima scelta anche se utilizzata sempre meno; la clonidina nella formulazione transdermica che, oltre a migliorare la tollerabilità, richiedendo una unica applicazione settimanale, favorisce l'aderenza può essere utilmente aggiunta ad altri farmaci di prima scelta nelle forme resistenti di ipertensione. I farmaci di questa classe per il loro effetto alfa-2-stimolante non dovrebbero essere associati agli alfa-1-bloccanti periferici per il rischio di una interazione negativa, razionalmente ipotizzabile, ma con scarse documentazioni in letteratura.

Alfa-1-bloccanti periferici

Gli alfa-1-bloccanti post-sinaptici (prazosina, terazosina, doxazosina) non vengono utilizzati come prima scelta per la mancanza di studi che dimostrino la loro efficacia sulla mortalità e perché possono causare ipotensione ortostatica, che può aumentare il rischio di cadute soprattutto nei pazienti più anziani; per converso questi farmaci possono avere una indicazione preferenziale nei pazienti con ipertrofia prostatica benigna poiché agiscono favorevolmente sullo svuotamento vescicale con una efficacia sovrapponibile a quella di altri alfa-1-bloccanti più selettivi.

Antialdosteronici

Gli antialdosteronici, spironolattone ed eplerenone (9), risultano efficaci non solo

nelle forme di ipertensione arteriosa secondarie ad un iperaldosteronismo manifesto, ma sono indicati anche in molti pazienti con ipertensione resistente nei quali la terapia con tre farmaci a dosi piene, compreso un diuretico, non sia sufficiente a controllare la pressione arteriosa; in questo contesto lo studio PATHWAY 2 ha chiaramente dimostrato come, in queste condizioni, lo spironolattone sia più efficace di un alfa-bloccante o di un β -bloccante. Altri studi e metanalisi confermano l'efficacia dello spironolattone e dell'eplerenone che, tuttavia, alle dosi consigliate, causa una riduzione più contenuta dei valori pressori a fronte di una migliore tollerabilità. Rispetto allo spironolattone, l'eplerenone risulta più specifico per il recettore mineralcorticoide, pertanto, gli effetti indesiderati attribuibili a stimolazione dei recettori per il progesterone (alterazioni del ciclo mestruale) e per gli androgeni (ginecomastia, mastodinia o disturbi sessuali) risultano ridotti; assenti con l'eplerenone anche gli effetti negativi dello spironolattone sul metabolismo glucidico. Entrambi gli antialdosteronici possono provocare iperkaliemia, soprattutto nei pazienti con IRC o in terapia con bloccanti del RAS, mentre molto favorevoli sono gli effetti del blocco dell'aldosterone sullo sviluppo/regressione dei danni d'organo cardiaco, vascolare o renale.

Prospettive future

Fra i nuovi farmaci che nel futuro potrebbero aggiungersi all'attuale armamentario terapeutico per la terapia dell'ipertensione c'è il sacubitril/valsartan, capostipite di una nuova classe di farmaci (ARNi) già in commercio per il trattamento dello scompenso cardiaco; l'efficacia antipertensiva dell'associazione fra un inibitore della neprilisina e un sartano è già ben documentata e risulta superiore a quella del

solo sartano soprattutto nei riguardi della PA sistolica e pertanto potrebbe diventare un farmaco particolarmente utile nei pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata (10).

Anche gli SGLT2 inibitori sono già sul mercato come ipoglicemizzanti e studi clinici controllati hanno dimostrato la loro eccezionale efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la progressione della malattia renale dei pazienti diabetici; oltre a migliorare il controllo della glicemia, questi farmaci riducono i valori pressori (-3,62/1,7 mmHg, rispettivamente per la sistolica e la diastolica media delle 24 ore in una recente metanalisi) (11). Quando le limitazioni poste all'uso di questi farmaci per ragioni economiche potranno essere rimosse, gli stessi potranno essere utilizzati anche per la terapia dell'ipertensione e, probabilmente, non solo in pazienti diabetici.

Nell'ambito della classe degli inibitori dell'endotelina, già utilizzati nell'ipertensione polmonare, si sta sviluppando una nuova molecola, l'aprocitentan, che per il suo profilo favorevole di efficacia e tollerabilità viene proposto per la terapia dell'ipertensione sistemica resistente in uno studio di fase III (11).

Altre classi di farmaci sono in fase di sviluppo e potrebbero portare a nuovi farmaci antipertensivi con meccanismi d'azione innovativi; fra queste ricordiamo gli stimolanti solubili della guanilato-ciclastasi, gli inibitori non-steroidi, diidropiridinici del recettore mineralcorticoide, gli inibitori centrali dell'aminopeptidasi A (11).

Bibliografia

1. Williams B, Mancia G, Spiering, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension*. 2018; 36: 1953-2041.
2. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi

- SF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. To use or not to use? *JACC*. 2018; 71: 1474-1482.
3. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Human Hypertension*. 2000; 14 (Suppl. 1): s73-s86.
 4. Dezsi CA. The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16: 255-266.
 5. Cataldi M, Bruno C. 1,4-Dihydropyridines: the multiple personalities of a blockbuster drug family. *Translational Medicine*. 2012; 4: 12-26.
 6. Roush GC, Sica D. Diuretics for hypertension: a review and update. *Am J Hyperten*. 2016; 29: 1130-1137.
 7. Larochelle P, Tobe SW, Lacourciere Y. -Blockers in hypertension: studies and meta-analyses over the years. *Can J Cardiol*. 2014; 30: S16-S22.
 8. Sica D. Centrally acting anti-hypertensive agents. *J Clin Hypertens*. 2007; 9: 399-405.
 9. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Eplerenone versus spironolactone in resistant hypertension: an efficacy and/or cost or just a men's issue? *Curr Hyper Rep*. 2019; 21: 22.
 10. De Vecchis R, Soreca S, Ariano C. Anti-hypertensive effect of sacubitril/valsartan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol Res*. 2019; 10: 24-33.
 11. Azizi M, Rossignol P, Hulot JS. Emerging drug classes and their potential use in hypertension. *Hypertension*. 2019; 74: 1075-1083.