



PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno XIII - N. 3, Settembre 2021

ISSN 2039-8360



La scoperta dell'America <i>Claudio Borghi</i>	4
Gestione dietetica e nutraceutica della pressione normale-alta: dai dati di letteratura ad un'applicazione pratica <i>Arrigo F.G. Cicero</i>	6
Lo studio DA VINCI: più miseria che nobiltà <i>Pier Luigi Temporelli</i>	12
Pressione normale-alta: più alta che normale <i>Claudio Borghi, Giovambattista Desideri</i>	18
Comparazione indiretta tra carbossimaltoso ferrico e ferro orale nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta: una "network" META-ANALISI <i>Andrea di Lenarda</i>	26

Editore

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancina
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

MEDIABOUT S.r.l.

Segreteria di redazione

MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione

MEDIABOUT S.r.l.

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2021 MEDIABOUT S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

La scoperta dell'America

Claudio Borghi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

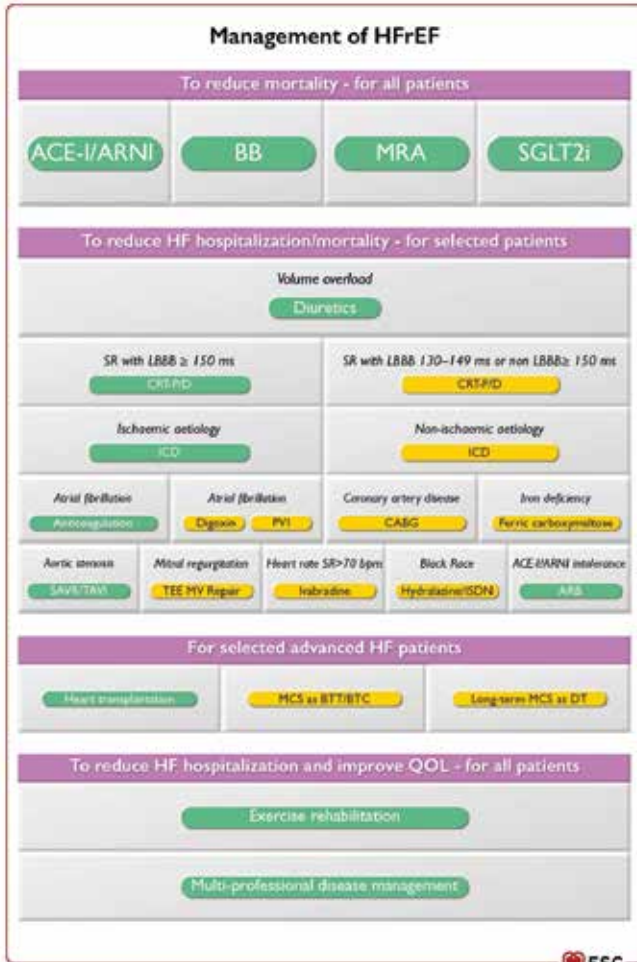
Nell'ambito della ricerca clinica lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche solitamente alla identificazione preliminare di un razionale farmacologico basato sulla possibilità di correggere una condizione patologica di fondo attraverso la somministrazione di sostanze di varia natura in grado di interferire direttamente o indirettamente con il meccanismo di malattia. Con queste modalità si terapie adeguate per curare le malattie infettive, per correggere i principali fattori di rischio cardiovascolare, le malattie metaboliche e molte altre delle condizioni acute e croniche che popolano i manuali di clinica medica. Più recentemente lo studio della efficacia clinica dei farmaci si è arricchito di una nuova modalità di indagine basata sulla ricerca di effetti potenzialmente sfavorevoli di determinate classi di farmaci che si esplicano in ambiti diversi da quelli del beneficio primario dei farmaci in studio. Destinatari di questa nuova modalità di approccio alla ricerca clinica sono i moderni farmaci antidiabetici, il cui impiego estensivo è stato sottoposto ad una valutazione dell'impatto cardiovascolare sulla base di una normativa imposta dall'americana FDA che ha permesso di comprendere come il loro effetto metabolico si associasse ad eventuali vantaggi/svantaggi in ambito di prognosi cardiovascolare.

La logica di tale approccio inusuale alla terapia farmacologica nasce dalla osservazione che i farmaci antidiabetici hanno solitamente dimostrato una capacità limitata di prevenire le complicanze cardiovascolari nonostante un miglioramento evidente e persistente del controllo glicemico. Poiché la logica fisiopatologica vorrebbe che la correzione del dissesto metabolico si associasse ad un beneficio nei confronti di tutte le possibili complicanze del diabete, il riscontro di una realtà clinica contrastante a fatto presumere la capacità di alcuni farmaci ipoglicemizzanti di agire in senso sfavorevole nei confronti dei meccanismi responsabili delle malattie cardiovascolari (es. pressione arteriosa, profilo lipidico, meccanismi pro-aterogeni, ecc) sistema

di contro-regolazione in grado di annullare, di fatto, l'effetto favorevole del migliorato controllo glicemico. Inoltre i risultati di uno studio basato sull'impiego di un inibitore di DPP4, avevano evidenziato come il suo impiego si associasse ad un aumento della ospedalizzazione per scompenso cardiaco confermando pertanto la impressione della natura a "doppio taglio" di alcune strategie raccomandata per la gestione corrente di una condizione molto diffusa come la malattia diabetica.

La conseguenza più diretta di tale strategia di ricerca clinica "integrata" è stata la conduzione di una serie di studi clinici che hanno coinvolto massicciamente i farmaci antidiabetici si sviluppo più recente e cioè agonisti di GLP-1 (GLP1-RA) e inibitori dell'enzima SGLT2 (SGLT2-i) entrambi capaci di interagire con sistemi coinvolti in senso lato nel controllo glicemico, ma anche in quello del peso corporeo e della sensibilità insulinica. La grande sorpresa che è derivata da tale approccio protezionistico è stata la dimostrazione della capacità di tale classe di farmaci di esercitare una solidissima e confermata azione di prevenzione cardiovascolare che coinvolge tutte le espressioni del danno cardiaco e vascolare periferica con un'azione prevalente nei confronti della malattia aterosclerotica (GLP1-RA) e dello scompenso cardiaco a funzione sistolica depressa (HFrEF) o conservata (HFpEF) per gli SGLT2-i (1). Ancora più interessante ed inattesa è la osservazione che tale azione di prevenzione cardiovascolare soprattutto dei farmaci SGLT2-i si estrinseca in maniera del tutto analoga nei confronti del bersaglio prestabilito e cioè i pazienti diabetici, ma anche nei confronti di quello apparentemente non in gioco ossia i pazienti non diabetici aprendo uno scenario di impiego che coinvolgerà in maniera prevalente un obiettivo terapeutico per il quale i farmaci in esame non erano stati disegnati. Tale cambiamento di rotta potrebbe addirittura portare ad un radicale cambio di rotta in termini di indicazioni terapeutiche con una somministrazione di tali farmaci in maniera totalmente indipendente dalla presenza di diabete come

Schema di gestione dei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF)



Ref. 2

è possibile riscontrare sulle recenti linee guide ESC per la gestione dello scompenso cardiaco che collocano gli inibitori di SGLT2 tra i farmaci di prima scelta senza sottolineare alcun ruolo per la presenza o meno di diabete (Figura 1).

Questa vicenda, che andrà ad arricchire in maniera sostanziale la disponibilità di soluzioni efficaci in ambito di prevenzione cardiovascolare, non rappresenta il solo esempio di "serendipity" in ambito farmacologico (es. sildenafil), ma ha risvolti storici interessanti che rassomigliano alla impresa di Cristoforo Colombo e della sua scoperta delle Americhe che hanno rappresentato per quella flotta un bersaglio inatteso che però si è rivelato nel tempo la origine di uno sviluppo del mondo che ha assunto nel tempo aspetti di tipo socialmente e culturalmente dominante, come potrebbe succedere per il risultato di questa operazione di approfondimento farmacologico che oggi sembra soverchiare anche il filone principale di ricerca.

Tutto ciò dovrebbe insegnare la importanza di considerare ogni effetto inatteso della terapia come una potenziale nuova scoperta di un nuovo mondo che non necessariamente deve essere considerato come una minaccia, ma talora come la espressione del progresso oltre le conoscenze razionali.

Bibliografia

1. Seferovic P et al, Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2020; 22; 1495-1503
2. McDonagh TA et al, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2020; 00; 1-128

Figura 1

Gestione dietetica e nutraceutica della pressione normale-alta: dai dati di letteratura ad un'applicazione pratica

Arrigo F.G. Cicero

Centro di Ricerca su Iperensione e rischio cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Le linee guida statunitensi hanno identificato nella "pre-ipertensione" e le linee guida europee nella "pressione normale-alta" un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa e di complicanze cardiovascolari sul lungo termine.

Introduzione

Il più frequente fattore di rischio modificabile per le malattie cardiovascolari resta ancora l'ipertensione arteriosa: all'aumento dei valori pressori aumenta il rischio di sviluppare malattia cardio e cerebrovascolare e, salvo casi particolari, l'ottimizzazione dei livelli pressori si associa ad una riduzione del rischio stesso (1).

Ma cosa succede quando la pressione è "quasi" norma-

le? Negli ultimi due decenni le linee guida statunitensi hanno identificato nella "pre-ipertensione" (2) e le linee guida europee nella "pressione normale-alta" (3) un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa (4) e di complicanze cardiovascolari sul lungo termine (5).

I cut-off delimitanti la pressione normale-alta rispetto alla pressione normale ed all'ipertensione sono riassunti in tabella 1.

Collocazione nosologica della pressione normale-alta secondo le linee guida della European Hypertension Society (2)

Classificazione	Pressione sistolica (mmHg)	Pressione diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	<80
Normale	120-129	80-84
Normale-Alta	130-139	85-89
Iperensione	≥140	≥90

Tabella 1

I dati supportano l'importanza di considerare la necessità di prevenire l'innalzamento della pressione a livelli normali-alti e di ridurli quando ormai consolidati.

Una recente meta-analisi che ha incluso 60949 soggetti arruolati in sei studi clinici ha concluso che i soggetti affetti da pressione normale-alta presentano alterazioni ecocardiografiche intermedie fra il pattern sano e quello presente in soggetti francamente ipertesi (6). Un'osservazione simile è stata riportata per quanto riguarda lo spessore intimo-mediale carotideo (cIMT) da una meta-analisi che ha incluso dati relativi a 7645 soggetti arruolati in sette studi clinici, dai quali emerge che il cIMT misurato nei soggetti con pressione normale-alta è intermedio fra quello dei soggetti normotesi e quello dei pazienti affetti da ipertensione consolidata (7). Un dato analogo è stato rilevato anche per quanto riguarda il danno retinico correlato all'ipertensione arteriosa (8). Infine, la pressione normale-alta è stata associata ad alterazioni precoci nel controllo neurogeno della circolazione con l'osservazione di una consistente attivazione del sistema simpatico a livello cardiaco e vascolare periferico (9) (Figura 1). Tutto questo si traduce in un aumento del rischio di eventi cardiovascolari rispetto alla popolazione con livelli pressori normali o, ancora meglio, ottimali (10) (Figura 2).

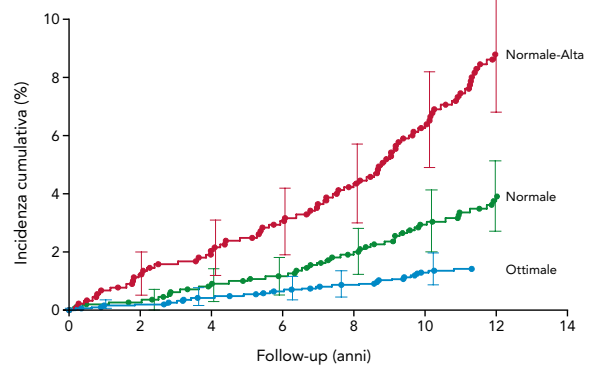
Questi dati supportano l'importanza di considerare la necessità di prevenire l'innalzamento della pressione a livelli normali-alti e di ridurli quando ormai consolidati (11,12), anche se non vi è al momento un'evidenza di un chiaro rapporto costo-beneficio nel trattare questa tipologia di soggetti con la terapia farmacologica convenzionale (13,14).

Linee guida e gestione della pressione normale-alta

Le linee guida della European Society of Hypertension (ESH) limitano l'indicazione alla terapia farmacologica per casi ad alto rischio cardiovascolare nonostante livel-

Aumento del rischio cardiovascolare in soggetti con pressione normale-alta (sia donne che uomini) rispetto a soggetti con livelli pressori normali o ottimali

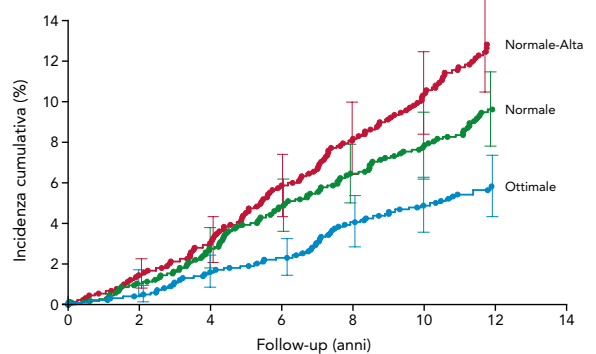
DONNE



N. soggetti a rischio

Ottimale	1875	1867	1851	1839	1821	1734	887
Normale	1126	1115	1097	1084	1061	974	649
Normale-Alta	891	874	859	840	812	722	520

UOMINI



N. soggetti a rischio

Ottimale	1005	995	973	962	934	892	454
Normale	1059	1039	1012	982	952	892	520
Normale-Alta	903	879	857	819	795	726	441

Pressione normale-alta e danno d'organo subclinico

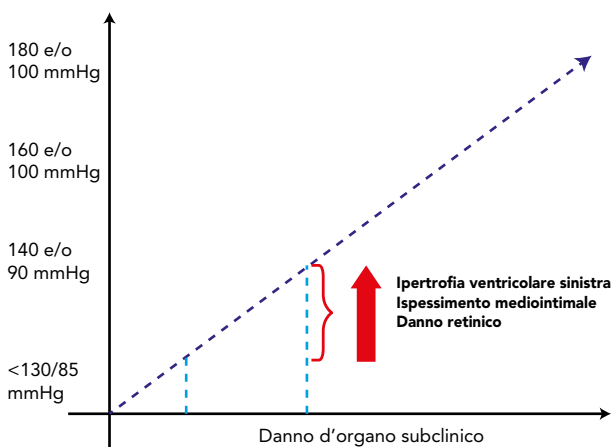


Figura 1

Figura 2

li pressori subottimali, definendo come suggerimenti di classe I, basati su evidenze di livello A i seguenti accorgimenti:

- 1) Riduzione dell'assunzione del sale sotto i 5 grammi/die,
- 2) Riduzione dell'assunzione di alcool (specie nelle donne),
- 3) Aumento del consumo di verdure, frutta fresca e secca, olio d'oliva, latticini a basso contenuto in grasso, riducendo l'apporto di carne,
- 4) Ottimizzazione del peso corporeo, idealmente portando il BMI fra 20 e 25 kg/m² e la circonferenza vita sotto a 94 cm per gli uomini ed 80 cm per le donne,
- 5) Aumento dell'esercizio aerobico regolare (ad es. 30 minuti di esercizio dinamico di intensità moderata 5-7 giorni alla settimana).
- 6) Divieto di esposizione attiva o passiva al fumo di sigaretta (15).

I vari modelli dietetici proposti (Mediterraneo iposodico, DASH, Atkin, altri) sembrano avere la stessa efficacia antipertensiva, quando questi siano associati a calo ponderale. Ma la prescrizione di diete e programmi di esercizio fisico è spesso complesso, richiede molto tempo e l'efficacia è misurabile solo nei pazienti più complianti dopo mesi di cambiamento dietetico-comportamentale (16).

In questo contesto, ricercatori di tutto il mondo hanno da anni cominciato ad identificare sostanze naturali (Nutraceutici) di origine alimentare o botanica con effetti emodinamici misurabili nell'uomo (17,18) in grado di potenziare l'effetto della modificazione dello stile di vita sui

Ricercatori di tutto il mondo hanno da anni cominciato ad identificare sostanze naturali (Nutraceutici) di origine alimentare o botanica con effetti emodinamici misurabili nell'uomo in grado di potenziare l'effetto della modificazione dello stile di vita sui livelli pressori.

livelli pressori.

Un panel di esperti della European Society of Hypertension (ESH) ha quindi redatto un documento focalizzato su composti attivi supportati dal letteratura clinica di maggior peso (meta-analisi di trials clinici controllati), definendo alcune precise raccomandazioni (19), riassunte in Tabella 2.

Non tutti i nutraceutici sopra elencati sono assumibili a dose adeguata con integratori alimentari, perché le dosi dimostratamente attive sono elevate (es.: potassio, resveratrolo), richiedendo più somministrazioni quotidiane e/o di prodotti poco palatabili o molto voluminosi. Tuttavia sembra razionale poter associare in un'unica dose quelli più volumetricamente gestibili e clinicamente efficaci (19).

Altri nutraceutici potrebbero svolgere azioni interessanti sulla preservazione della salute vascolare, come la vitamina D, il cui effetto antipertensivo è stato di recente chiaramente confermato negli anziani ipertesi con deficit di vitamina D al basale (20).

Nutraceutici selezionati dall'expert panel della European Society of Hypertension (ESH) come più attivi e sicuri sulla base delle metanalisi di studi clinici esistenti

Nutraceutici	Ingrediente più attivo sui livelli pressori
Alimenti	Barbabietola rossa (Fonte concentrata di nitrati organici) Succo di melograno (Studi quasi tutti condotti in Medio-Oriente) Infuso di ibisco (Studi quasi tutti condotti in Medio-Oriente) Semi di sesamo (Studi quasi tutti condotti in Medio-Oriente) Alimenti ricchi in catechine e polifenoli (tè, tè verde, caffè verde, cacao)
Nutrienti	Magnesio Potassio (a dosi elevate, con cautela nei pazienti con insufficienza renale avanzata e/o assunti diuretici risparmiatori di potassio/antialdosteronici) Vitamina C (anche associata a miglioramento della funzionalità endoteliale)
Nutraceutici non nutrienti	Isoflavoni della soia (solo donne in perimenopausa) Resveratrolo (solo in soggetti insulino-resistenti) Melatonina (solo in soggetti affetti da ipertensione notturna)

Tabella 2

Un esempio di nutraceutico combinato clinicamente testato

Recentemente è stato sviluppato con tecnologia farmaceutica un prodotto nutraceutico combinato contenente estratto di barbabietola rossa, magnesio, vitamina C, vitamina D e tiamina (Cosmony®). Come sopra detto, barbabietola rossa, magnesio, e vitamina C sono fra i principi attivi più studiati e sicuri fra quelli con azione di modulazione della pressione arteriosa (19).

Mentre in altri settori della nutraceutica clinica troviamo diversi studi clinici condotti su prodotti combinati, questo non è il caso dell'area ipertensione arteriosa. Riportiamo qua di seguito il riassunto di uno studio clinico randomizzato in doppio cieco contro placebo si è proposto di valutare l'efficacia di Cosmony® sui valori pressori domiciliari (diurni e serali) in un gruppo di soggetti affetti da pressione normale-alta/ipertensione di primo grado in prevenzione primaria per malattie cardiovascolari (21).

I soggetti (N. 36), già consapevoli dei loro livelli pressorio e per questo già edotti sui comportamenti salutistici da seguire, sono stati ulteriormente sottoposti ad un periodo di run-in in cui sono stati edotti su come migliorare il loro stile di vita, in particolare intensificando l'attività fisica al basale ed impostando una dieta mediterranea isocalorica a basso tenore di sodio. Poi i volontari sono stati randomizzati ad assumere una dose di placebo o di nutraceutico combinato ogni mattina per 16 settimane, essendo i pazienti rivalutati sia all'ottava che alla sedicesima settimana.

Effetti osservati nel corso dello studio nel gruppo trattato con placebo ed in quello trattato col nutraceutico combinato: dopo il run-in i gruppi erano perfettamente bilanciati

	Baseline	
	Placebo	Attivo
Pressione sistolica mattutina (mmHg)	146±8	147±8
Pressione diastolica mattutina (mmHg)	91±3	92±4
Pressione sistolica serale (mmHg)	148±7	149±9
Pressione diastolica serale (mmHg)	92±4	91±5
Colesterolemia totale (mg/dL)	192±14	188±16
Rischio cardiovascolare stimato (%)	5.1±0.8	5.2±0.8

Tabella 3

Le caratteristiche dei soggetti arruolati alla baseline sono riassunte in tabella 3.

Il disegno dello studio è riassunto in figura 3.

Ogni dose di nutraceutico combinato conteneva estratto secco di barbabietola (500 mg), vitamina C (400 mg), magnesio ossido (300 mg), vitamina B1 (25 mg) e vitamina

Disegno dello studio clinico impostato, randomizzato in doppio cieco contro placebo

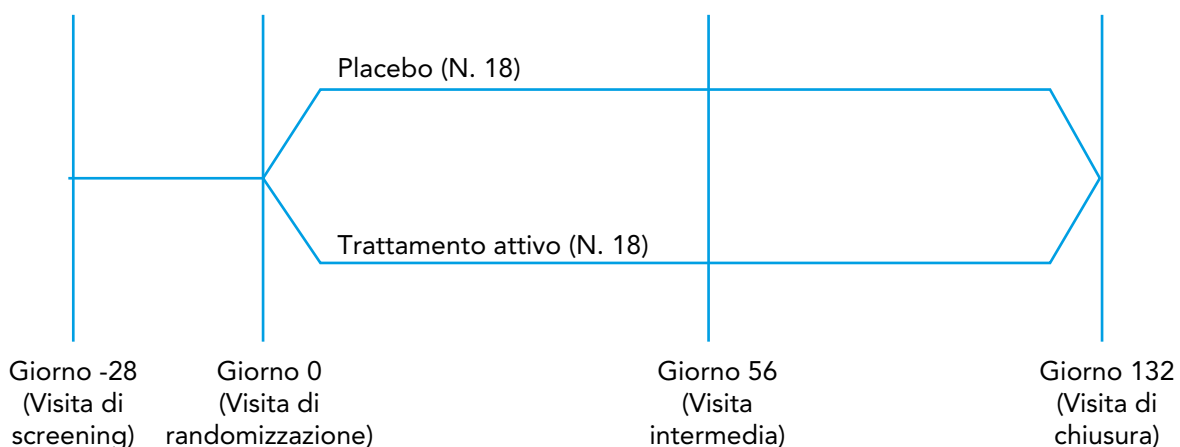


Figura 3

D (25 mcg) (Pharmanutrition R & D, Milano; Cosmony®, Servier Italia, Roma).

Durante lo studio nessun soggetto arruolato ha lamentato eventi avversi e la compliance al trattamento è stato del 100% in entrambi i gruppi sperimentali. I principali effetti osservati nel corso dello studio sono riassunti in tabella 3.

È chiaro come i consigli dietetico-comportamentali hanno conseguito un effetto misurabile, in quanto la colesterolemia e la pressione sistolica mattutina sono calati anche nel gruppo placebo. Tuttavia il gruppo trattato con il nutraceutico combinato ha sperimentato una riduzione significativa della pressione sistolica e diastolica mattutina e sistolica serale anche versus placebo, persistendo nel tempo. Questo, associato alla riduzione della colesterolemia indotta dalla dieta, si è associato ad una riduzione del rischio cardiovascolare stimato secondo SCORE (Tabella 4).

La tabella non riporta tutti i parametri considerati, in quanto, in funzione del calo di pressone sistolica e diastolica mattutina, ovviamente nel gruppo trattato col nutraceutico attivo si sono osservati cali significativi anche di pressione di polso e pressione arteriosa media (V. articolo originale).

Uno dei punti di forza dello studio è sicuramente la durata, che consente di concludere per un mantenimento dell'efficacia del prodotto testato sul medio termine.

È importante notare che i soggetti arruolati erano già monitorati per i loro livelli pressori normali-alti e che il possibile ulteriore impatto di interventi sullo stile di

Il gruppo trattato con il nutraceutico combinato ha sperimentato una riduzione significativa della pressione sistolica e diastolica mattutina e sistolica serale anche versus placebo, persistendo nel tempo.

vita era contenuto, per cui l'effetto finale osservato potrebbe essere molto maggiore nella pratica clinica dove il paziente alla prima diagnosi unirà la modificazione dello stile di vita all'effetto del nutraceutico combinato.

Conclusioni

Valori di pressione arteriosa normale-alta rappresentano un fattore di rischio cardiovascolare emergente per soggetti non francamente ipertesi, specie se associati ad altri fattori di rischio concomitanti.

Sulla base dei dati riportati nello studio sopra riassunto si può concludere, che, in associazione ad un adeguato counseling dietetico-comportamentale, l'impiego di un nutraceutico combinato (nel caso specifico Cosmony®), contenente molecole notoriamente attive sulla funzionalità endoteliale, può contribuire alla ottimizzazione protratta dei livelli di pressione arteriosa in soggetti con pressione normale-alta in prevenzione primaria per malattie cardiovascolari.

Bibliografia

1. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. The 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines - key messages and clinical considerations. *Eur J Intern Med.* 2020;82:1-6. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.001.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, GreenLA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension* 2017;HYP0000000000000065.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
5. Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension--prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol.* 2015 May;12(5):289-300. doi: 10.1038/nrcardio.2015.17.
6. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Facchetti R,

Effetto differenziale del nutraceutico combinato antipertensivo rispetto al placebo nello studio commentato

	Delta a 8 settimane	Delta a 16 settimane
Pressione sistolica mattutina (mmHg)	-2 (95%CI -2.7 to -0.4)	-3 (95%CI -4.1 to -0.2)
Pressione diastolica mattutina (mmHg)	-4 (95%CI -5.8 to -1.9)	-5 (95%CI -7.1 to -1.8)
Pressione sistolica serale (mmHg)	-2 (95%CI -3.2 to -0.3)	-2 (95%CI -3.1 to -0.2)
Rischio cardiovascolare stimato (%)	-0.7 (95%CI -1.2 to -0.1)	-0.6 (95%CI -1.1 to -0.1)

Tabella 4

- Grassi G, Mancia G. High-normal blood pressure and abnormal left ventricular geometric patterns: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2019;37(7):1312-1319. doi: 10.1097/HJH.0000000000002063.
7. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Pre-hypertension and subclinical carotid damage: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019;33(1):34-40. doi: 10.1038/s41371-018-0114-6.
 8. Grassi G, Buzzi S, Dell'Oro R, Mineo C, Dimitriadis K, Seravalle G, Lonati L, Cuspidi C. Structural alterations of the retinal microcirculation in the "prehypertensive" high-normal blood pressure state. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2375-81. doi: 10.2174/1381612811319130005.
 9. Seravalle G, Lonati L, Buzzi S, Cairo M, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, et al. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states. *J Hypertens* 2015;33:1411-7.
 10. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291-7. doi: 10.1056/NEJMoa003417.
 11. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Yunzhao H, Tang H, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:177.
 12. Huang Y, Cai X, Liu C, Zhu D, Hua J, Hu Y, et al. Prehypertension and the risk of coronary heart disease in Asian and western populations: a meta-analysis. *J Am Heart Ass*. 2015;19:e001519.
 13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension* 2017;HYP0000000000000065.
 14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; Authors/Task Force Members. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
 15. Bolbrinker J, Zaidi Touis L, Gohlke H, Weisser B, Kreutz R. European guidelines on lifestyle changes for management of hypertension: Awareness and implementation of recommendations among German and European physicians. *Herz*. 2018;43(4):352-358. doi: 10.1007/s00059-017-4575-0.
 16. Cicero AF, Veronesi M, Fogacci F. Dietary intervention to improve blood pressure control: beyond salt restriction. *High Blood Press Cardiovasc Risk* 2021; In press
 17. Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AF. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med*. 2015;47(6):447-56. doi: 10.3109/07853890.2015.1078905.
 18. Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and Blood Pressure Control: Results from Clinical Trials and Meta-Analyses. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(3):203-13. doi: 10.1007/s40292-015-0081-8.
 19. Borghi C, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Burnier M, Cicero AFG, Clement D, Coca A, Desideri G, Grassi G, Lovic D, Lurbe E, Kahan T, Kreutz R, Jelakovic B, Polonia J, Redon J, Van De Borne P, Mancia G. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *J Hypertens*. 2020;38(5):799-812. doi: 10.1097/HJH.0000000000002353.
 20. Farapti F, Fadilla C, Yogiswara N, Adriani M. Effects of vitamin D supplementation on 25(OH)D concentrations and blood pressure in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2020;9:633. doi: 10.12688/f1000research.24623.3.
 21. Cicero AFG, Colletti A, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Is it Possible to Significantly Modify Blood Pressure with a Combined Nutraceutical on Top of a Healthy Diet? The Results of a Pilot Clinical Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(4):401-405. doi: 10.1007/s40292-018-0289-5.

Lo studio DA VINCI: più miseria che nobiltà

Pier Luigi Temporelli

Divisione di Cardiologia Riabilitativa Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS Gattico-Veruno, Novara

È ben noto che la gestione dei lipidi nella pratica quotidiana differisce da quanto raccomandato dalle linee guida. La mancanza di consapevolezza delle raccomandazioni delle linee guida era stato evidenziato come un fattore che potenzialmente contribuiva ad una non ottimale gestione del profilo lipidico.

Introduzione

È ben noto che la gestione dei lipidi nella pratica quotidiana differisce da quanto raccomandato dalle linee guida. Questo problema era già stato chiaramente evidenziato dallo studio EUROASPIRE (*European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events*) in prevenzione secondaria. Questa survey aveva evidenziato che il **71% di questi pazienti a rischio molto alto avevano valori di colesterolo LDL (LDL-C) ben superiori a quelli fissati nel 2016 dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia/Società Europea di Aterosclerosi (ESC/EAS) (1,2).**

La mancanza di consapevolezza delle raccomandazioni

delle linee guida era stato evidenziato come un fattore che potenzialmente contribuiva ad una non ottimale gestione del profilo lipidico. **Nel 2019, l'ESC/EAS ha aggiornato le linee guida per la gestione dei lipidi (3), tenendo ovviamente conto delle evidenze emerse dagli studi con ezetimibe (IMPROVE-IT) (4) ed anticorpi monoclonali PCSK9 (FOURIER e ODYSSEY OUTCOMES) (5,6).** Di conseguenza, gli obiettivi di LDL-C sono stati ulteriormente abbassati per pazienti a rischio cardiovascolare da moderato a molto alto. Inoltre, sempre nei pazienti a rischio alto e molto alto è stato aggiunto l'obiettivo di una riduzione dei valori di LDL-C di almeno il 50% rispetto al basale (Tabella 1).

Goals per il colesterolo LDL (LDL-C) raccomandati dalle linee guida ESC/EAS 2016 e 2019

	2016 LDL-C goals	2019 LDL-C goals
Rischio basso	<116 mg/dl	
Rischio moderato	<116 mg/dl	<100 mg/dl
Rischio alto	Riduzione del 50% O <100 mg/dl	Riduzione del 50% E <70 mg/dl
Rischio molto alto	Riduzione del 50% O <70 mg/dl	Riduzione del 50% E <55 mg/dl
Secondo evento CV entro 2 anni	Non disponibile	Riduzione del 50% E <40 mg/dl

Tabella 1

Lo Studio "DA VINCI" è un trial osservazionale multicentrico che ha coinvolto 18 nazioni, tra cui l'Italia, con lo scopo di fornire dati attuali sul raggiungimento delle raccomandazioni delle Linee Guida europee per la terapia ipolipemizzante in diversi contesti e popolazioni, e nello stesso tempo valutare quale possa essere una strategia efficace per raggiungere il target di LDL-C in base al profilo di rischio.

statinici per raggiungere i nuovi rigorosi obiettivi di LDL-C. Che queste nuove raccomandazioni siano state implementate nella pratica clinica a livello internazionale è tutt'altro che scontato.

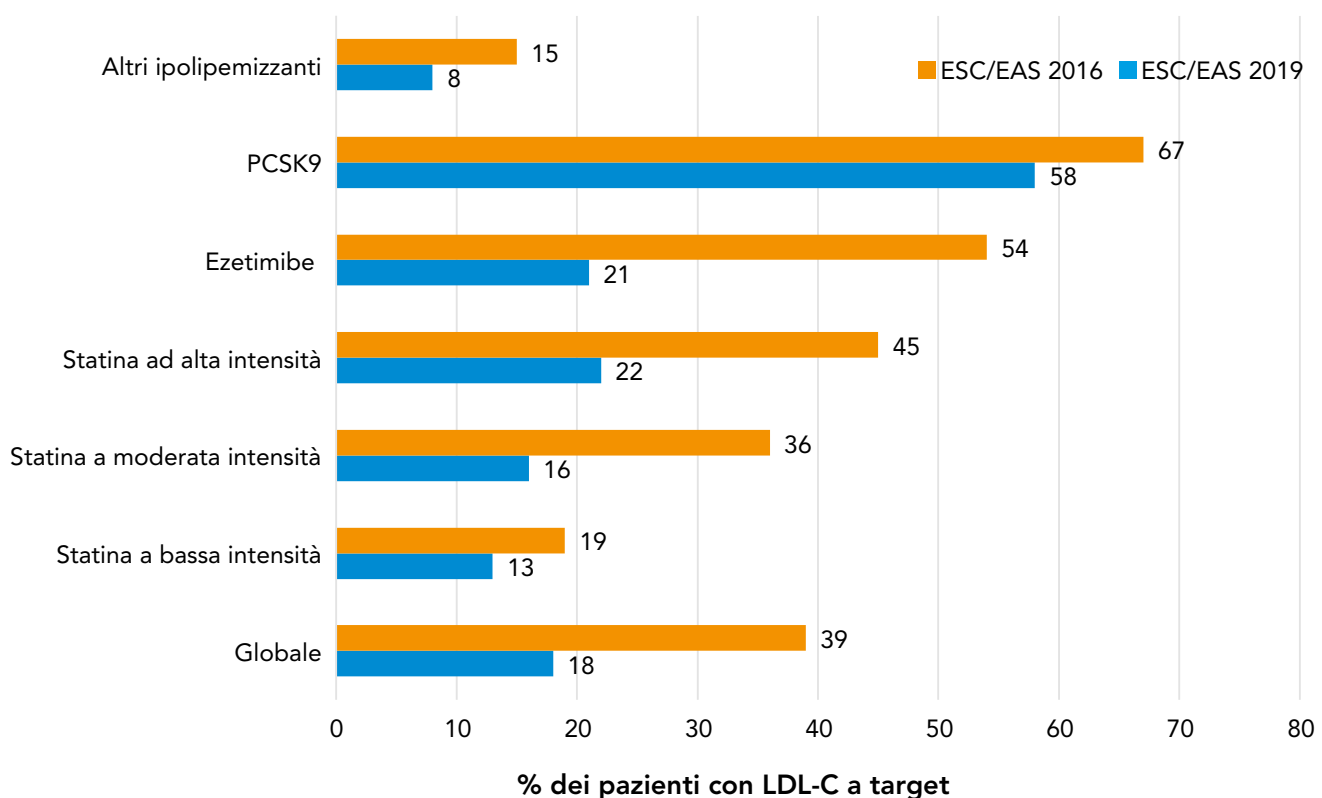
Il trial DA VINCI

Lo Studio "DA VINCI" è un trial osservazionale multicentrico che ha coinvolto 18 nazioni, tra cui l'Italia, con lo scopo di fornire dati attuali sul raggiungimento delle raccomandazioni delle Linee Guida europee per la terapia ipolipemizzante in diversi contesti e popolazioni, e nello stesso tempo valutare quale possa essere una strategia efficace per raggiungere il target di LDL-C in base al profilo di rischio. Principale obiettivo dello studio era valutare le modalità con cui erano trattati i pazienti e se la terapia in atto consentisse loro di raggiungere i target indicati dalle Linee Guida (7).

Tra giugno 2017 e novembre 2018 sono stati arruolati

Le linee guida ESC/EAS del 2019 hanno anche riconosciuto il rischio alto-molto alto di alcuni gruppi di pazienti in prevenzione primaria, quali i diabetici o i pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) senza malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata, o quelli con malattia renale cronica (3). **Rimanendo le statine il farmaco di prima scelta, le linee guida raccomandano anche la combinazione con farmaci non**

Raggiungimento del target LDL-C in pazienti con documentata malattia aterosclerotica cardiovascolare secondo le linee guida ESC/EAS 2016 e 2019



Modificata da voce bibliografica 10

Figura 1

Il target ESC/EAS 2019 per LDL-C nei pazienti ad alto rischio è in gran parte irraggiungibile con la monoterapia con statine ad alta intensità; tali pazienti richiedono una terapia di combinazione.

5888 pazienti (300 in Italia), di cui 3000 in prevenzione primaria e 2888 in prevenzione secondaria, tutti in terapia ipolipemizzante; i dati, tra cui i livelli di LDL-C più recenti e quelli dosati nei 12 mesi precedenti, sono stati raccolti in un'unica visita. In prevenzione secondaria sono stati arruolati pazienti che avevano avuto un evento acuto cardiovascolare: un infarto miocardico nel 22% dei casi e un ictus nel 41% circa dei casi, mentre poco meno del 40% era rappresentato da pazienti con un'arteriopatia periferica. Nel 40% dei casi i pazienti erano anche diabetici.

L'età media era di 68 anni. Nella maggior parte dei casi i pazienti erano in terapia con statine, anche se solo il 37% con statine ad alta intensità, nel 9% dei casi la statina era associata ad ezetimibe e una minima percentuale di pazienti, l'1%, assumeva un inibitore del PCSK9.

I risultati del trial DA VINCI

I risultati sono stati decisamente sconfortanti. L'obiettivo primario nella popolazione totale, cioè il conseguimento del target di LDL-C sulla base del rischio suggerito dalle Linee Guida dell'European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) 2016, è stato raggiunto nel 54% dei pazienti. Il target di LDL-C proposto secondo il livello di rischio dalle Linee Guida ESC/EAS 2019 è stato invece raggiunto solo dal 33% dei pazienti.

Ancor più scoraggiante, solo il 39% dei pazienti in prevenzione secondaria ha raggiunto il target delle Linee Guida del 2016, vale a dire inferiore a 70 mg/dl. Se si considerano poi le nuove indicazioni del 2019, solo il 18% ha raggiunto un valore inferiore a 55 mg/dl (Figura 1).

I pazienti in terapia con PCSK9 hanno raggiunto il target con maggior frequenza, raggiungendo il target delle Linee Guida del 2016 nel 67% dei casi e il target del 2019 nel 58% rispetto ai pazienti in terapia con statine più ezetimibe che si sono fermati al 54% per quanto riguarda il target di 70 mg/dl e addirittura solo al 21% nel caso del target 55 mg/dl.

Tra i pazienti in terapia cronica con farmaci ipolipemizzanti i valori medi di LDL-C erano 98 mg/dl per quelli

in prevenzione primaria e rispettivamente 78, 85 e 85 mg/dl in quelli con malattia coronarica, arteriopatia periferica e malattia ischemica cerebrale (Figura 2). In base ai dati per il calcolo del rischio, l'82% dei pazienti in prevenzione secondaria aveva una probabilità superiore al 20% di avere un nuovo evento cardiovascolare entro 10 anni ed il 31% addirittura superiore al 40% nonostante la terapia ipolipemizzante. Al contrario, la maggior parte (67%) dei pazienti in prevenzione primaria erano a rischio da basso a moderato, con solo il 4% classificato come a rischio molto alto in base alla carta del rischio SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*).

Che cosa ci insegna lo studio DA VINCI?

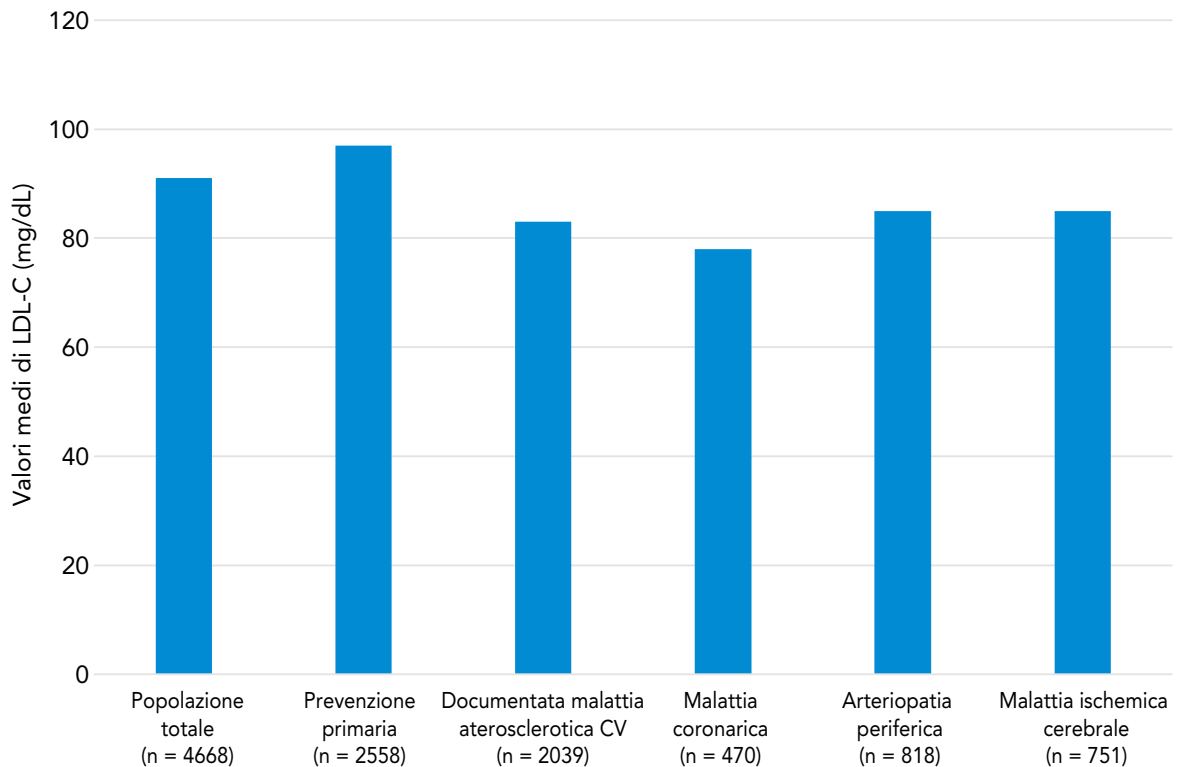
Il messaggio più chiaro che emerge dallo studio DA VINCI è che i clinici devono cambiare il loro modo di pensare rispetto a come gestiscono nella pratica quotidiana i loro pazienti, soprattutto quelli a rischio alto e molto alto. Questo aspetto era in realtà già emerso da studi che avevano valutato il raggiungimento degli obiettivi di LDL-C in base alle linee guida ESC/EAS 2016. Ad esempio, nei 5070 pazienti con sindrome coronarica cronica arruolati nel recente registro nazionale START (STable Coronary Artery Diseases RegisTry) un livello target di LDL-C < 70 mg/dl raccomandato dalle linee guida ESC 2016 è stato raggiunto solo nel 58,1% della popolazione a rischio molto alto (8). Ma con gli obiettivi di LDL-C più rigorosi introdotti dalle linee guida ESC/EAS 2019 il mancato raggiungimento dei targets suggeriti è ancor più evidente.

Di certo un fattore che contribuisce a tale fallimento è la mancata ottimizzazione dell'uso della terapia con statine ad alta intensità. **È tuttavia chiaro che il target ESC/EAS 2019 per LDL-C nei pazienti ad alto rischio è in gran parte irraggiungibile con la monoterapia con statine ad alta intensità; tali pazienti richiedono una terapia di combinazione.**

Nella pratica quotidiana dovremmo quindi sempre valutare il rischio del paziente e, se l'obiettivo di LDL-C è < 55 mg/dl ed i valori di partenza molto elevati, dovremmo considerare l'uso precoce della terapia di combinazione con ezetimibe come suggerito dall'algoritmo ESC/EAS 2019.

Lo studio DA VINCI evidenzia infatti come molti pazienti a rischio molto alto richiederebbero probabilmente una terapia combinata con inibitori PCSK9. In tale contesto, dallo studio Heymans è recentemente ar-

Valori medi di LDL-C in pazienti in terapia cronica con ipolipemizzanti



Modificata da voce bibliografica 7

Figura 2

rivata una ulteriore conferma sulle possibilità offerte dagli inibitori del PCSK9 di raggiungere corretti livelli di colesterolo e conseguentemente ridurre il rischio di nuovi episodi cardiovascolari acuti (9).

In questo studio osservazionale in undici Paesi Europei, inclusa l'Italia, sono stati arruolati oltre 1800 pazienti a rischio molto alto che, in una quota >85% dei casi, avevano subito un evento cardiovascolare e che avevano un colesterolo LDL medio di 150 mg/dl, un valore molto alto relativamente al loro profilo di rischio.

La terapia con evolocumab ha consentito di ridurre il colesterolo LDL di circa il 60%; un dato rilevante che conferma come anche nella reale pratica clinica questi farmaci siano oggi i più potenti nella riduzione del colesterolo LDL, con un effetto che si mantiene inalterato nel tempo come abbiamo imparato anche dei trial clinici.

Tuttavia, sebbene efficace, l'uso della terapia aggiuntiva con anticorpi monoclonali PCSK9 nella pratica clinica ha problemi pratici, come i costi e le conseguenti difficoltà di rimborso. Inoltre, molti clinici potrebbero essere condizionati sfavorevolmente dal raggiungimento di valori di LDL-C molto bassi nei loro pazienti.

Cosa si potrebbe dunque fare in aggiunta per migliorare questi risultati insoddisfacenti nella gestione del profilo lipidico nei nostri pazienti a rischio alto-molto alto? Indubbiamente i pazienti dovrebbero avere un rapporto più costante con gli specialisti. Una relazione con il medico che si mantiene nel tempo aiuterebbe i pazienti a comprendere meglio come la continuità terapeutica sia il primo passo per raggiungere i corretti livelli di colesterolo e di conseguenza ridurre il rischio di ricadute in termini di infarti, ictus o altri eventi cardiovascolari (10).

Cosa si potrebbe dunque fare in aggiunta per migliorare questi risultati insoddisfacenti nella gestione del profilo lipidico nei nostri pazienti a rischio alto-molto alto? Indubbiamente i pazienti dovrebbero avere un rapporto più costante con gli specialisti. Una relazione con il medico che si mantiene nel tempo aiuterebbe i pazienti a comprendere meglio come la continuità terapeutica sia il primo passo per raggiungere i corretti livelli di colesterolo e di conseguenza ridurre il rischio di ricadute in termini di infarti, ictus o altri eventi cardiovascolari (10).

Conclusioni

Lo studio DA VINCI ha chiaramente evidenziato le difficoltà nella gestione ottimale del LDL-C nella pratica quotidiana, sia in prevenzione primaria che, soprattutto, secondaria. Per migliorare questa insoddisfacente realtà sono essenziali programmi educativi, supportati dalle diverse società scientifiche, per migliorare l'implementazione nella pratica clinica delle raccomandazioni delle linee guida ESC/EAS 2019 per la gestione dei lipidi.

In Europa, dove ci sono circa 22 milioni di pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, l'extrapolazione dei dati DA VINCI suggerisce che ben **18 milioni di pazienti non raggiungeranno gli obiettivi di LDL-C delle linee guida ESC/EAS 2019 (10), a meno che non si prendano misure per avviare da subito la terapia di combinazione**, inclusi gli anticorpi monoclonali PCSK9, per quelli con i livelli di rischio più alti e nei quali gli obiettivi di LDL-C raccomandati sono decisamente più bassi.

Bibliografia

1. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019; 285:135–146.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188.
4. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571–1582.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;76:1713–1722.
6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107.
7. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
8. De Luca L, Arca M, Temporelli PL, et al. Current lipid lowering treatment and attainment of LDL targets recommended by ESC/EAS guidelines in very high-risk patients with established atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the START registry. *Int J Cardiol*. 2020;316:229-235.
9. Ray KK, Bruckert E, Van Hout B, et al. The HEYMANS investigators. Does Evolocumab use in Europe match 2019 ESC/EAS lipid guidelines? Results from the HEYMANS study. *Eur Heart J*. 2020; 41, Supplement 2, November 2020, ehaa946.3013, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3013>
10. Stock JK. DA VINCI study: Change in approach to cholesterol management will be needed to reduce the implementation gap between guidelines and clinical practice in Europe. *Atherosclerosis*. 2020;314:74–76.

Bracciale Intelli Wrap
MISURAZIONE
SEMPLICE
PER RISULTATI
AFFIDABILI

Così puoi dedicarti
alle cose
che ami fare.

BRACCIALE INTELLI WRAP

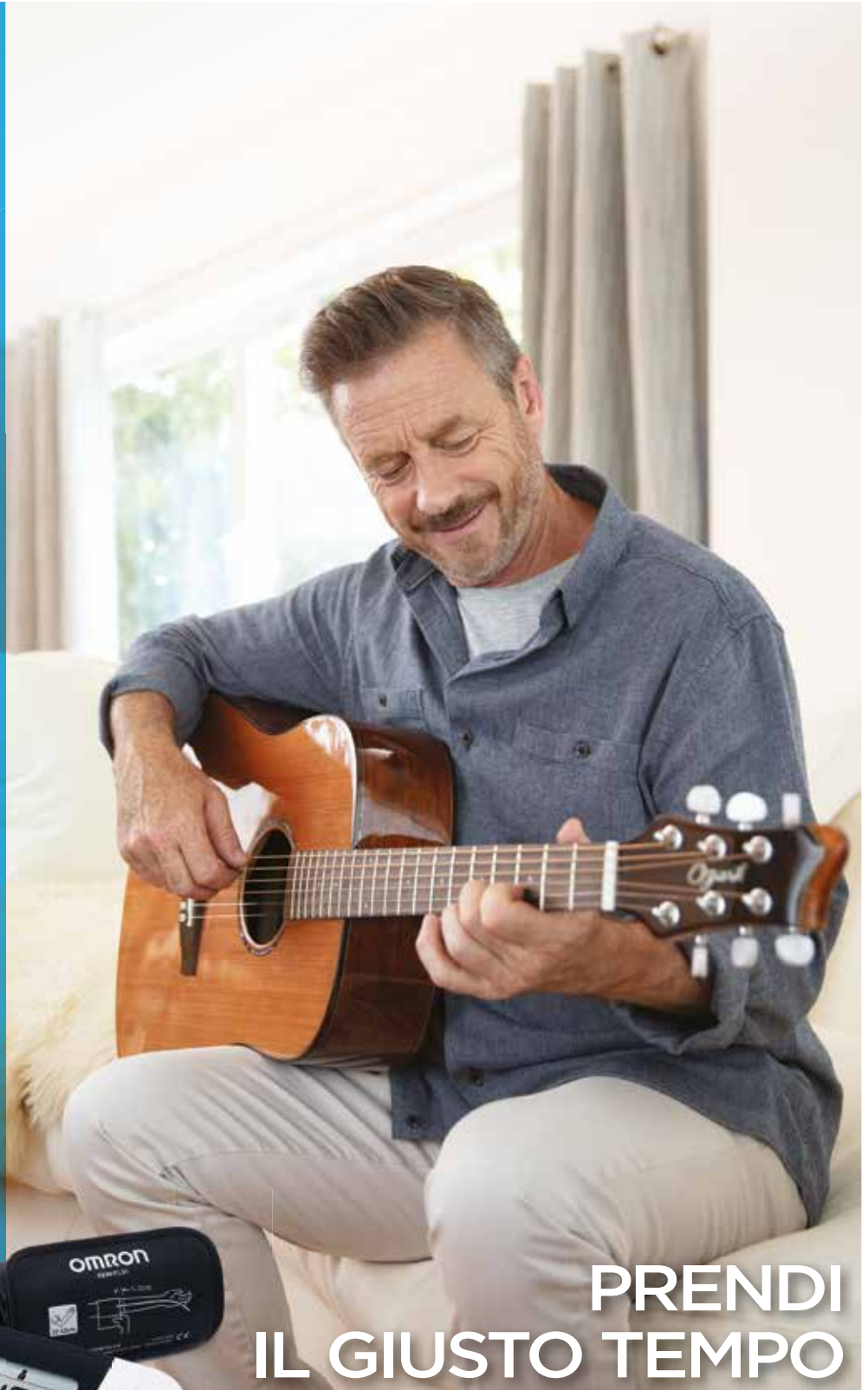
Risultati affidabili in tutte
le posizioni intorno
al braccio.

AFib

Indica la possibile
fibrillazione atriale
e consente di monitorarla
quotidianamente.

OMRON Connect

Misurazioni sempre
a portata di mano.



PRENDI
IL GIUSTO TEMPO

**PER IL TUO
CUORE**



M7 Intelli IT

Misuratore di pressione automatico da braccio.



* Nei misuratori di pressione a domicilio in Europa (EU9),
Kantar Health, indagine su cardiologi (2019)

Pressione normale-alta: più alta che normale

Claudio Borghi¹, Giovambattista Desideri²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna, Ospedale Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

² Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

Le linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa raccomandano il pronto avvio di un trattamento farmacologico, congiuntamente alle imprescindibili modifiche dello stile di vita, nei pazienti con ipertensione arteriosa di grado 2 o 3.

La gestione ottimale del rischio cardiovascolare presuppone necessariamente un approccio integrato che miri al controllo dei diversi determinanti del rischio medesimo nel singolo paziente. In ragione del *continuum* fisiopatologico del rischio cardiovascolare, i target suggeriti dalle linee guida per il controllo dei diversi fattori di rischio devono essere necessariamente contestualizzati al singolo paziente. Per ciò che attiene l'ipertensione arteriosa, le linee guida raccomandano il pronto avvio di un trattamento farmacologico, congiuntamente alle imprescindibili modifiche dello stile di vita, nei pazienti con ipertensione arteriosa di grado 2 o 3 (1).

Tale approccio è anche consigliato per i pazienti con livelli pressori meno elevati (grado 1) ma con un rischio cardiovascolare elevato o che presentino danno d'organo da ipertensione. Esistono, invece, incertezze in merito all'inizio precoce della terapia farmacologica nei pazienti con ipertensione arteriosa di grado 1 e rischio cardiovascolare basso-moderato o ultrasessantenni o nei pazienti con pressione normale-alta (130-139/85-89 mmHg) (1), incertezze derivanti dal fatto che queste tipologie di pazienti sono stati esclusi nella generalità dei casi dai trial clinici.

Invero, la tematica della pressione normale-alta nel corso degli ultimi anni ha destato un interesse crescente

da parte della letteratura scientifica in ragione del non trascurabile incremento del rischio di eventi cardiovascolari ad essa connessa, rischio soprattutto rilevante se si considera la enorme prevalenza di questa condizione clinica (2). Invero, l'attenzione delle diverse strategie di prevenzione è generalmente rivolta alle persone ad alto rischio - ad esempio con valori di pressione arteriosa e/o di colesterolemia molto elevati - perchè in questo gruppo di individui la proporzione di eventi è molto elevata. Tuttavia, va sottolineato che il più ampio numero di eventi si registra nelle classi di rischio dove la popolazione è più numerosa, anche se il rischio è più basso (3). Questo fenomeno, ben conosciuto in campo epidemiologico, è noto come "paradosso della prevenzione" che, per l'appunto, afferma che molte persone esposte ad un rischio piccolo possono produrre più casi di malattia di quanti ne producono poche persone esposte a un rischio elevato (3-5). Questo aspetto è di non trascurabile rilevanza in quanto gli interventi preventivi indirizzati ai pazienti a rischio elevato o molto elevato sono evidentemente efficaci ma questi interventi si traducono a livello di popolazione in una riduzione degli eventi numericamente limitata in quanto la stragrande maggioranza degli eventi si verifica nel resto della popolazione che resta generalmente esclusa

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che la pressione sistolica e diastolica mostrano una relazione - positiva, forte, continua, graduale e fisiopatologicamente differenziata - con gli eventi cardiovascolari.

dai diversi programmi di prevenzione. Negli uomini con un rischio $\geq 20\%$ (stimato secondo la carta del rischio Progetto Cuore) si verifica mediamente solo un quarto degli eventi totali mentre il restante 75% si verifica in soggetti con un più basso livello di rischio (3). La situazione è analoga nelle donne: le persone a rischio elevato generano solo una piccola parte degli eventi, il 4% (3). È evidente, quindi, che un basso livello di rischio al quale è esposta la larga maggioranza della popolazione produce in termini assoluti un danno maggiore di quello derivato da un rischio elevato al quale è esposto un piccolo gruppo di persone.

Chiaramente quali sono i due approcci cardine della strategia preventiva che devono essere assolutamente tenuti in considerazione: l'approccio preventivo individuale per soggetti ad alto rischio, e l'approccio preventivo di popolazione, con i relativi vantaggi e svantaggi (5). La gestione della pressione normale-alta si viene, quindi, a configurare come una parte integrante, forse quella fondamentale, di un approccio di popolazione. Il paziente con pressione normale-alta, se può essere definito "paziente" un individuo che formalmente ha

valori di pressione normali, almeno dal punto di vista delle linee guida europee, presenta una aumentata suscettibilità a sviluppare danno d'organo da ipertensione ed eventi cardiovascolari ed una aumentata probabilità di diventare francamente iperteso (1). Invero, la nozione epidemiologica che la presenza di pressione normale-alta condizioni un aumentato rischio di eventi cardiovascolari non sorprende più di tanto perché, come opportunamente sottolineava GW Leibniz, *Natura non facit saltus* (6). Numerosi studi epidemiologici, infatti, hanno dimostrato che la pressione sistolica e diastolica mostrano una relazione - positiva, forte, continua, graduale e fisiopatologicamente differenziata - con gli eventi cardiovascolari (7-13). Questa relazione è bene evidente sia negli uomini che nelle donne, nei soggetti più giovani, meno giovani o anziani, nelle diverse etnie (7-11) e nei diversi paesi (12,13).

Nonostante la chiara evidenza di un *continuum* di rischio cardiovascolare attraverso i diversi livelli pressori (7-13), l'inquadramento classificativo della popolazione in relazione ai livelli pressori porta inevitabilmente a definire intervalli discreti di pressione a cui compete un diverso livello di rischio ed un diverso approccio gestionale (1). Il riscontro di valori pressione inferiori ai limiti alti della normalità proposti dalle linee guida, non corrisponde, quindi, alla completa assenza di rischio ma definisce - nelle parole di Geoffrey Rose - un'area gestionale nell'ambito della quale il vantaggio che può derivare da approfondimenti diagnostici ed interventi

Le linee guida ESH/ESC 2018 opportunamente enfatizzano l'uso del monitoraggio domiciliare nella diagnostica dell'ipertensione arteriosa

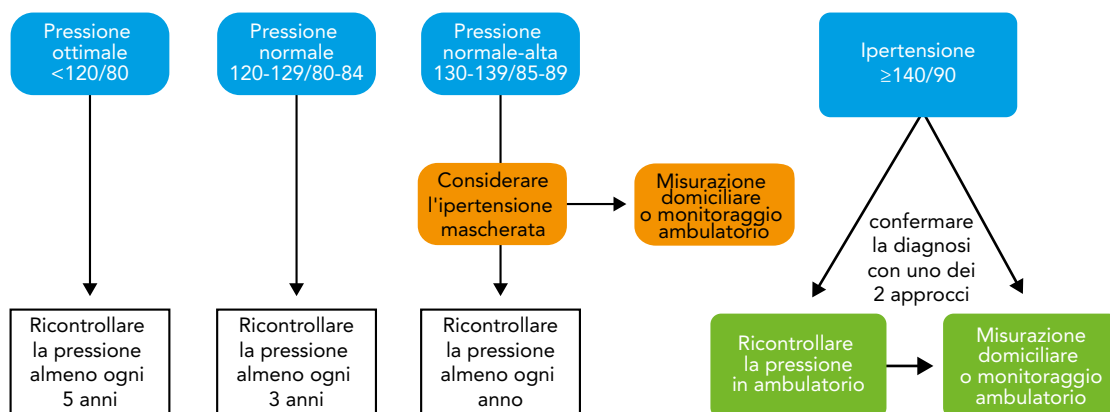


Figura 1

farmacologici non è bene definito (4). A conferma di ciò, l'analisi dei dati dello studio Framingham relativa a 6859 individui senza storia di ipertensione o malattie cardiovascolari al basale ha dimostrato in modo evidenze un significativo incremento del rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti con pressione normale-alta rispetto a quelli con pressione ottimale (Figura 1) (14). I risultati degli studi di meta-analisi confermano il peso significativo della pressione normale-alta in termini di rischio cardio- e cerebrovascolare (Figura 2) (15), rischio significativamente esacerbato dalla presenza di fattori di rischio addizionali (16). Non sorprendono, quindi, le diverse definizioni che sono state proposte per indicare la situazione di pressione normale-alta facciano di volta in volta riferiscono alla sua particolare suscettibilità ad evolvere verso una condizione di franca ipertensione (da qui la definizione di pre-ipertensione) a al rischio ad esso connesso (ipertensione di stadio 1 delle linee guida americane) (17). La rilevanza della pressione normale-alta appare soprattutto evidente se analizzata su scala di popolazione (Figura 3) (2). Il rischio di eventi cardiovascolari, infatti, cresce con i valori pressori, ma la prevalenza della mortalità per malattia coronarica ed il relativo eccesso di mortalità attribuibile alla pressione arteriosa è soprattutto evidente nell'ampia popolazione con pressione normale-alta o di grado 1 (2).

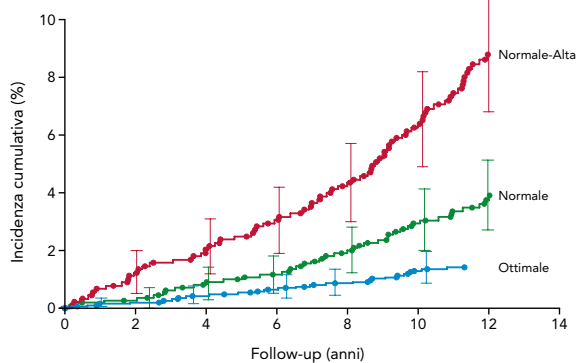
La diagnosi di pressione normale-alta

La condizione di pressione normale-alta viene definita, secondo le linee guida europee, da livelli di pressione arteriosa clinica (ossia rilevata nell'ambulatorio del medico) compresa tra 130 e 139 mmHg per la sistolica e/o tra 85 e 89 mmHg per la diastolica (1). In presenza di valori di pressione normale-alta le linee guida suggeriscono di confermare questa condizione attraverso ripetute misurazioni di pressione arteriosa al di fuori dell'ambulatorio medico e di considerare la possibilità che il paziente possa presentare una condizione di ipertensione mascherata (Figura 4) (1). I soggetti affetti da ipertensione arteriosa mascherata, infatti, hanno una maggiore frequenza di danno cardiaco o vascolare (ipertrofia ventricolare sinistra, aterosclerosi carotidea, microalbuminuria) e di eventi cardiovascolari rispetto ai soggetti veri normotesi (1,18). Il loro rischio cardiovascolare è sostanzialmente sovrapponibile a quello dei soggetti ipertesi manifesti.

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta indubbiamente uno strumento diagnostico di riferimento per inquadrare correttamente il paziente con pressione normale-alta e per monitorizzare l'evoluzione nel tempo di questa condizione clinica (1). Invero, da alcuni anni a questa parte si sta assistendo ad una diffusione sempre più ampia della misurazione domi-

Aumento del rischio cardiovascolare in soggetti con pressione normale-alta (sia donne che uomini) rispetto a soggetti con livelli pressori normali o ottimali

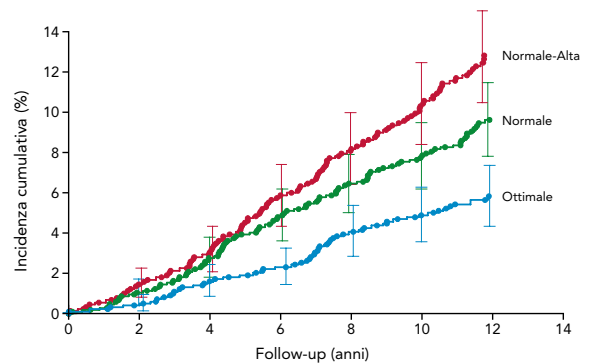
DONNE



N. soggetti a rischio

Ottimale	1875	1867	1851	1839	1821	1734	887
Normale	1126	1115	1097	1084	1061	974	649
Normale-Alta	891	874	859	840	812	722	520

UOMINI



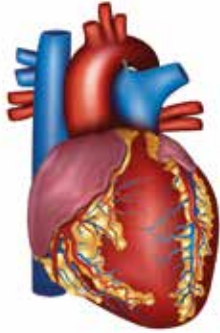
N. soggetti a rischio

Ottimale	1005	995	973	962	934	892	454
Normale	1059	1039	1012	982	952	892	520
Normale-Alta	903	879	857	819	795	726	441

modificata da Vasan RS et al. N Engl J Med 2001;345:1291-7.

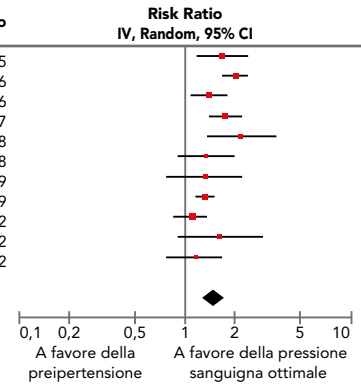
Figura 2

Metanalisi su Preipertensione e incidenza delle malattie cardiovascolari



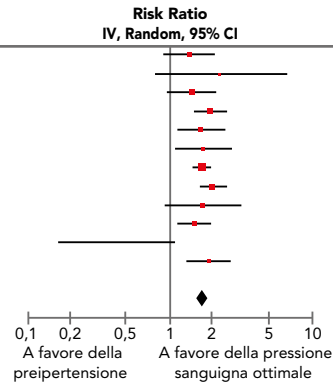
Studio/Gruppo	log (Risk Ratio)	SE	Peso	Risk Ratio	
				IV, Random, 95% CI	Anno
Qureshi 2005	0,5306	0,1777	8,4%	1,70 (1,20, 2,41)	2005
Kshirsagar 2006	0,7031	0,085	13,1%	2,02 (1,71, 2,39)	2006
Lee 2006	0,3436	0,1221	11,1%	1,41 (1,11, 1,79)	2006
Hsia 2007	0,5653	0,1168	11,4%	1,76 (1,40, 2,21)	2007
Kokubo 2008	0,7885	0,238	6,1%	2,20 (1,38, 3,51)	2008
Onat 2008	0,2927	0,2031	7,3%	1,34 (0,90, 2,00)	2008
Ikeda 2009, men	0,2927	0,2696	5,2%	1,34 (0,79, 2,27)	2009
Gu 2009	0,2776	0,0659	14,1%	1,32 (1,16, 1,50)	2009
Hadaegh 2012	0,0862	0,1209	11,2%	1,09 (0,86, 1,38)	2012
Sadeghi 2012	0,4824	0,3056	4,4%	1,62 (0,89, 2,95)	2012
Fukuhara 2012	0,157	0,194	7,7%	1,17 (0,80, 1,71)	2012

Total (95% CI) **100,0%** **1,50 (1,30, 1,74)**
 Heterogeneity: Tau²=0,04; Chi²=30,40, df=10 (P=0,0007); I²=67%
 Test for overall effect: Z=5,42 (P<0,00001)



Studio/Gruppo	log (Risk Ratio)	SE	Peso	Risk Ratio	
				IV, Random, 95% CI	Anno
Asayama 2004	0,3365	0,2142	4,9%	1,40 (0,92, 2,13)	2004
Qureshi 2005	0,8329	0,5388	0,9%	2,30 (0,80, 6,61)	2005
Kshirsagar 2006	0,3646	0,2016	5,5%	1,44 (0,97, 2,14)	2006
Hsia 2007	0,6575	0,132	10,7%	1,93 (1,49, 2,50)	2007
Kokubo 2008	0,5068	0,1829	6,5%	1,66 (1,16, 2,38)	2008
Zhang 2008	0,5596	0,2011	5,5%	1,75 (1,18, 2,60)	2008
Gu 2009	0,5423	0,0401	30,4%	1,72 (1,59, 1,86)	2009
Ikeda 2009	0,6981	0,1038	14,7%	2,01 (1,64, 2,46)	2009
Tanaka 2010	0,5423	0,3137	2,5%	1,72 (0,93, 3,18)	2010
Wu 2012	0,4055	0,1445	9,4%	1,50 (1,13, 1,99)	2012
Sadeghi 2012	-0,844	0,4735	1,1%	0,43 (0,17, 1,09)	2012
Fukuhara 2012	0,6471	0,1621	7,9%	1,91 (1,39, 2,62)	2012

Total (95% CI) **100,0%** **1,71 (1,55, 1,89)**
 Heterogeneity: Tau²=0,01; Chi²=14,92, df=11 (P=0,19); I²=26%
 Test for overall effect: Z=10,54 (P<0,00001)



modificata da Huang et al. BMC Medicine 2013, 11:177

Figura 3

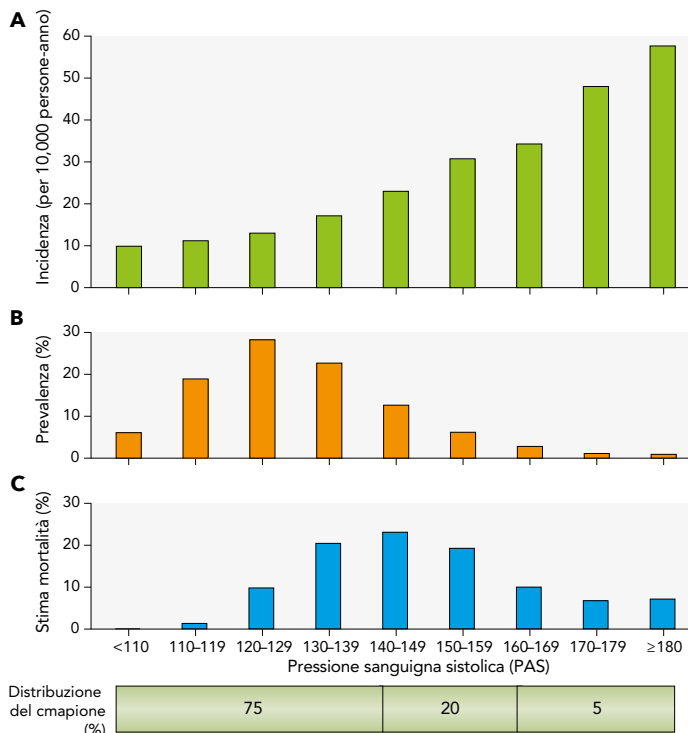
ciliare della pressione arteriosa (Home Blood Pressure Monitoring), ormai impiegata in modo sempre più esteso nella pratica clinica per valutare il profilo pressorio individuale al di fuori dello studio medico in pazienti con o senza ipertensione arteriosa, grazie ai suoi numerosi vantaggi rispetto alla misurazione in ambiente clinico della pressione arteriosa, ed al rapido sviluppo di strumenti automatici per l'automisurazione a domicilio più precisi ed accurati rispetto alla metodica convenzionale (sfigmomanometro a mercurio) ed anche economicamente accessibili (19). Ovviamente, l'accuratezza della misurazione della pressione arteriosa è fondamentale per la corretta interpretazione e gestione della pressione normale-alta, oltre che, ovviamente, dell'ipertensione. Attualmente sono disponibili strumenti automatici per l'automisurazione pressoria semplici ed affidabili. Sebbene tale metodica sia di facilissima esecuzione, né il medico né il paziente devono indulgere nella tenta-

zione di usare apparecchi, magari a buon mercato, che non siano stati validati da società scientifiche di riconosciuta eccellenza. La validazione di un apparecchio per la misurazione della pressione arteriosa è un momento fondamentale per accertarne la validità in ambito clinico in quanto consente di saggiarne, l'accuratezza (vicinanza del valore rilevato ad un valore accertato come vero) e la precisione (capacità di fornire valori tra loro vicini) al di là dei test effettuati dalla ditta produttrice. Sono attualmente disponibili elenchi dei dispositivi validati su siti internet dedicati (ad esempio, www.dableducational.org oppure www.ipertensionearteriosa.net).

La gestione della pressione normale-alta

La gestione terapeutica della pressione normale-alta rappresenta ancora oggi un terreno di discussione. Infatti, se da un lato il peso della pressione normale alta in termini di rischio cardiovascolare risulta ormai bene

Iipertensione



Relazione tra la pressione sanguigna sistolica e il conseguente rischio di mortalità da malattia coronarica

Diffusione della mortalità da malattie coronariche

Stima tra la percentuale di morti da malattie coronariche in ogni categoria di pressione sanguigna sistolica (PAS)

modificata da Oparil S et al. Nat Rev Dis Primers. ; 4: 18014. doi:10.1038/nrdp.2018.14.

Figura 4

definito, meno chiare sono le evidenze relative al possibile beneficio che potrebbe derivare da un trattamento farmacologico (1). Invero, tutti i trial randomizzati controllati (compreso lo studio SPRINT) (20) e le meta-analisi derivate da questi studi (21) che hanno dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari riducendo ulteriormente valori di pressione arteriosa inquadabili, al momento dell'arruolamento, come pressione normale-alta, nella realtà dei fatti consideravano pazienti già in trattamento farmacologico. Questi studi non consentono, quindi, di derivare informazioni in merito ai possibili vantaggi che potrebbero derivare iniziando *ex novo* un trattamento farmacologico in questi pazienti (22). Nello studio HOPE-3, che arruolò pazienti a rischio cardiovascolare intermedio, nella larga maggioranza dei casi (88%) non in trattamento antipertensivo, la prescrizione di un trattamento farmacologico non ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari nel sottogruppo di pazienti con pressione normale-alta (23).

Analogamente, una meta-analisi di 13 studi randomizzati controllati, che ha considerato globalmente 21.128 pazienti a rischio cardiovascolare basso-moderato, non ha evidenziato alcuna riduzione del rischio di eventi cardiovascolari a seguito del trattamento dei pazienti con pressione normale-alta (24). Una ulteriore meta-analisi che ha incluso pazienti con pressione normale-alta non ha dimostrato una efficacia del trattamento antipertensivo, iniziato *ex novo*, nel ridurre gli eventi cardiovascolari (25). La situazione potrebbe essere diversa nei pazienti con pressione-normale alta e concomitante malattia cardiovascolare nei quali l'efficacia protettiva della terapia antipertensiva è ben chiara. Una meta-analisi di 10 studi che ha incluso pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, molti dei quali con preesistente malattia cardiovascolare e pressione normale o normale-alta non trattata (26.863), la riduzione di 4 mmHg di pressione arteriosa in corso di trattamento farmacologico è risultata associata ad

una riduzione del rischio di ictus ma non di altri eventi cardiovascolari (24). Una ulteriore meta-analisi di studi che hanno arruolato pazienti con malattia coronarica ed una pressione arteriosa media di 138 mmHg, ha dimostrato una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (rischio relativo 0.90, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.84 e 0.97) in assenza di un significativo aumento della sopravvivenza (rischio relativo 0.98, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.89 e 1.07) (25).

Questi risultati suggeriscono che il benefico derivante dal trattamento antipertensivo su base farmacologica nei pazienti con pressione normale-alta sia marginale e, se realmente presente, appare confinato ai pazienti con rischio cardiovascolare molto alto e pre-esistente patologia cardiovascolare, soprattutto malattia coronarica. Sulla base di queste evidenze le linee guida suggeriscono il solo approccio non-farmacologico nei pazienti con pressione normale-alta e rischio cardiovascolare basso-moderato quale strumento efficace nel ridurre il rischio di progressione verso una condizione di franca ipertensione come pure di garantire e una efficace protezione cardiovascolare (1).

Per questi pazienti non dovrebbe essere previsto, quindi, un trattamento farmacologico. Tuttavia, sulla base dei risultati dello studio HOPE-3, il trattamento farmacologico potrebbe essere considerato nei pazienti con pressione persistentemente vicina alla soglia di 140/90 mmHg anche dopo piena osservanza delle modifiche dello stile di vita (1).

Nel corso degli ultimi anni la letteratura scientifica ha rivolto una crescente attenzione all'effetto ipotensivante di alcuni nutraceutici. Invero, le evidenze cliniche a supporto dell'impiego di nutraceutici modulanti i livelli pressori nell'uomo sono numerose e spesso raccolte in meta-analisi di trials clinici controllati. La Società Italiana Ipertensione Arteriosa (SIIA), infatti, nel 2019 ha prodotto un ampio documento di consensus evidence-based sul rationale di impiego e l'evidenza clinica supportiva per un numero elevato di nutrienti, nutraceutici e fitoterapici (26). A seguire, un panel di esperti della European Society of Hypertension (ESH) ha redatto un documento più snello, focalizzato su molti meno composti attivi, definendo però alcune precise raccomandazioni, che possono essere schematizzate come segue (27):

- Fra gli alimenti, l'evidenza più convincente si ha per barbabietola rossa, ibisco, succo di melograno, semi

di sesamo e catechine (specie infuso di tè). La barbabietola rossa è una importante fonte naturale di nitrati quali precursori del monossido di azoto. Una volta ingeriti, i nitrati inorganici vengono metabolizzati alla forma bioattiva (nitriti) e successivamente immessi in circolazione. Il consumo di barbabietole rosse già in acuto è associate a riduzione dei livelli di pressione arteriosa in soggetti normotesi o affetti da ipertensione di primo grado (28,29).

- Fra i nutrienti, i livelli pressori possono essere ridotti da magnesio, potassio (da usarsi con cautela nei pazienti con insufficienza renale avanzata e/o assunti diuretici risparmiatori di potassio/antialdosteronici), e vitamina C. Evidenze derivate da studi preclinici suggeriscono che il magnesio influenzi la regolazione della pressione arteriosa stimolando direttamente la sintesi di prostaciclina ed ossido nitrico, modulando la vasodilatazione endotelio-dipendente ed endotelio indipendente riducendo il tono e la reattività vascolare, e prevenendo il danno vascolare tramite effetti antiossidanti ed antinfiammatori (30-32).
- Fra i nutraceutici non-nutrienti sono di interesse gli estratti di aglio invecchiato, la frazione flavonoica del biancospino nei pazienti con scompenso cardiaco iniziale, isoflavoni della soia nelle donne in perimenopausa, il resveratrolo nei soggetti insulino-resistenti, e la melatonina nei soggetti affetti da ipertensione notturna.

In ogni caso, entrambi i documenti promossi da SIIA ed ESH stressano l'importanza di non considerare mai l'approccio nutraceutico in sostituzione di quello farmacologico, quando questo sia indicato.

Conclusione

La pressione normale-alta rappresenta indubbiamente una area di intervento in chiave preventiva di grande interesse in ragione della elevata diffusione di questa condizione e, conseguentemente, dell'ampio burden di patologia cardiovascolare ad essa riconducibile. Il suo corretto inquadramento prevede un monitoraggio nel tempo dei valori pressori sia per valutare il suo reale significato clinico che per coglierne l'eventuale evoluzione nel tempo – peraltro non infrequente - verso una condizione di ipertensione conclamata (Figura 5). La sua gestione terapeutica prevede sempre un intervento che sia correttivo di stili di vita non completamente adeguati e l'uso di farmaci antipertensivi nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato.

Nei soggetti a rischio cardiovascolare moderato o basso non è previsto l'uso di farmaci antipertensivi in ragione della non disponibilità di studi che abbiano affrontato questa tematica. Il controllo dei valori pressori nei pazienti con pressione normale-alta, almeno in linea teorica, dovrebbe comunque poter condizionare non trascurabili vantaggi in termini di protezione cardiovascolare. In assenza di indicazioni all'uso di farmaci antipertensivi, l'uso di nutraceutici con documentati effetti ipotensivanti rappresenta senza dubbio un soluzione gestionale adeguata (26).

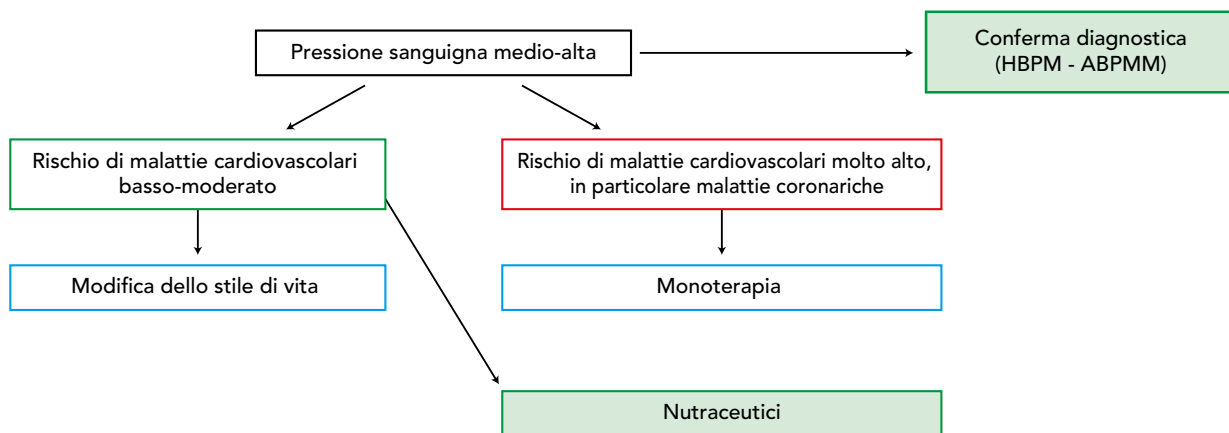
Per alcuni nutraceutici l'evidenza clinica di efficacia antipertensiva è corroborata da numerosi trials clinici randomizzati in doppio cieco. Tale mole di evidenza ha portato società scientifiche importanti come SIIA (26) ed ESH (27) ad esprimere un parere positivo circa l'impiego di nutraceutici "evidence-based", sempre con la consapevolezza che questi non potranno mai sostituire la terapia farmacologica standard e che comunque ulteriore ricerca è necessaria per valutare la loro efficacia (anche in termini preventivi) sul lungo termine di somministrazione.

Bibliografia

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.

2. Oparil S, Acelajado M, Bakris G, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18014 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>.
3. Giampaoli S, Riccio C, Vannuzzo D. L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2008;9(1):60-67.
4. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282(6279):1847-51.
5. Rose G. Sick individuals and sick population. *Int J Epidemiol* 2001;30:427-432.
6. G. W. Leibniz, *Nouveaux essais* (1704) IV, 16, 12
7. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med* 1993;153: 598-615.
8. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
9. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993;329:1912-7.
10. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
11. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary artery disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
12. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998;352:1801-7.
13. van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.

Algoritmo terapeutico in pazienti con pressione sanguigna medio-alta



modificata da Williams B et al. *Eur Heart J* 2018, 39(33): 3021-3104

Figura 5

14. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
15. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Hu Y, Tang H, Xu D. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med*. 2013 Aug 2;11:177. doi: 10.1186/1741-7015-11-177.
16. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47.
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.
18. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension* 2014; 63:675–682.
19. Parati G, Krakoff LR, Verdecchia P. Methods of measurements: home and ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2010;15(2):100-5.
20. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
21. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.
22. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295.
23. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009–2020.
24. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:2150–2160.
25. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:28–36.
26. Cicero AFG, Grassi D, Tocci G, et al. Nutrients and Nutraceuticals for the Management of High Normal Blood Pressure: An Evidence-Based Consensus Document. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019 Feb;26(1):9-25. doi: 10.1007/s40292-018-0296-6.
27. Borghi C, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, et al. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *J Hypertens* 2020;38(5):799-812.
28. Kapil V, Milsom AB, Okorie M, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension*. 2010;56:274-281
29. Kapil V, Khambata RS, Robertson A, et al. Dietary Nitrate Provides Sustained Blood Pressure Lowering in Hypertensive Patients: A Randomized, Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension*. 2015; 65(2):320-7.
30. Satake K, Lee JD, Shimizu H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. *Magnes Res*. 2004;17:20–27
31. Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, et al. Relaxatory effect of magnesium on mesenteric vascular beds differs from normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2005;508:177–181. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.12.003
32. Weglicki WB, Phillips TM, Freedman AM, et al. Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol Cell Biochem*. 1992;110:169–173

Comparazione indiretta tra carbossimaltoso ferrico e ferro orale nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta: una "network" META-ANALISI

Andrea di Lenarda

Centro Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera Universitaria e Servizi Sanitari di Trieste, Italia

Commento a: Sciatti E, Nesti U, di Lenarda A. Indirect comparison between ferric carboxymaltose and oral iron replacement in heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021; 91: 1703.

Il trattamento della carenza di ferro in pazienti con scompenso cardiaco ha migliorato i sintomi, la qualità della vita, la capacità di esercizio ed ha ridotto i ricoveri in studi randomizzati e controllati ed in una meta-analisi, indipendentemente dai livelli di emoglobina.

Introduzione

I progressi nella gestione dello scompenso cardiaco (SC) con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) hanno la potenzialità di cambiare la storia naturale di questa malattia migliorandone la sopravvivenza e riducendo i ricoveri ospedalieri (1).

Purtroppo l'implementazione di queste fondamentali opportunità terapeutiche è tuttora lenta ed incompleta. Solo metà dei pazienti arruolati nei registri pubblicati in letteratura è in trattamento con la triplice terapia ed ancor meno sono quelli che li assumono a dosaggi adeguati. Questo è uno dei motivi per cui non solo mortalità e morbilità rimangono elevate, ma anche la qualità della vita e la capacità funzionale dei pazienti sono spesso insoddisfacenti (2). L'età dei pazienti e soprattutto le frequenti comorbidità svolgono un ruolo

decisivo nel peggiorare la gravità dei sintomi e la prognosi e ridurre la tollerabilità ai trattamenti (2,3). Tra questi, la carenza di ferro (ID), definito come livello di ferritina sierica < 100 µg/L (ID assoluta) o 100-299 µg/L con saturazione della transferrina <20% (ID relativa), colpisce quasi il 40% dei pazienti con SC, indipendentemente dall'anemia (4) ed in proporzione alla gravità dei sintomi di SC.

Il trattamento dell'ID in pazienti con SC ha migliorato i sintomi, la qualità della vita, la capacità di esercizio ed ha ridotto i ricoveri in studi randomizzati e controllati ed in una meta-analisi, indipendentemente dai livelli di emoglobina (5-10). Tuttavia, in questi studi sono stati confrontati il carbossi maltosio ferrico (FCM) per via endovenosa vs placebo in aggiunta alla terapia ottimizzata dello SC.

Solo uno studio ha invece studiato il ferro per via orale rispetto al placebo nei pazienti con SC, non risultando efficace né sulla capacità di esercizio né sulla qualità della vita (11). In accordo con questi risultati, le Linee Guida (1) hanno inserito la valutazione del profilo marziale nel work-up diagnostico del paziente con SC. Nei pazienti sintomatici con HFrEF, il FCM è raccomandato per alleviare i sintomi di SC e migliorare capacità di esercizio e qualità della vita (1). Tuttavia, ad oggi, nessuno studio randomizzato e controllato (RCT) ha confrontato direttamente, in pazienti sintomatici con HFrEF, il FCM con una formulazione di ferro per via orale.

Ferro endovena o ferro orale?

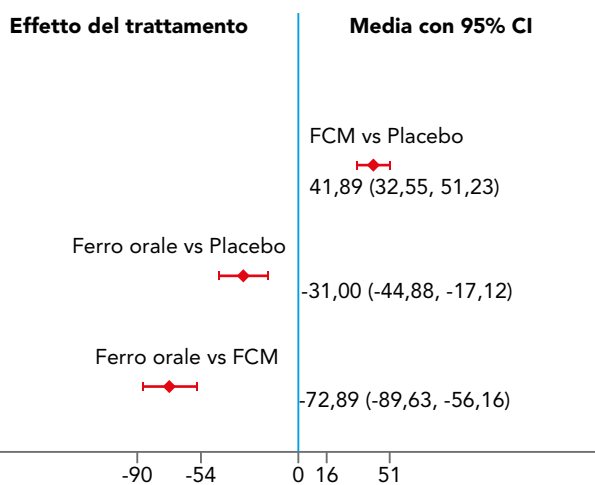
Una recente pubblicazione (12) ha affrontato questo aspetto attraverso un confronto indiretto di queste due strategie terapeutiche mediante una "network" meta-analisi. Sono stati selezionati alcuni studi sulla terapia marziale in pazienti con HFrEF ed idonei per essere inclusi nella nostra analisi (5,6,10,11). Per i dettagli della metodologia statistica si rimanda al lavoro originale (12).

Il processo di analisi è stato condotto in modo estremamente rigoroso, accurato e conservativo, minimizzando i

Nei pazienti sintomatici con HFrEF, il FCM è raccomandato per alleviare i sintomi di SC e migliorare capacità di esercizio e qualità della vita.

possibili bias di pubblicazione (anche tenendo in considerazione il piccolo numero di articoli scientifici utilizzati). Inoltre è stato tenuto conto dei risultati del solo FCM per due ordini di ragioni. La prima, ovvia, è che il solo FCM è indicato per il trattamento dalle Linee Guida ESC (1), la seconda deriva dal fatto che non vi è bioequivalenza tra le diverse formulazioni di ferro endovena (13). L'analisi dell'effetto della terapia sul test dei 6 minuti (6MWT) ha dimostrato che il FCM è migliore del placebo, ma anche del ferro orale per confronto indiretto; inoltre, il placebo è più efficace del ferro orale (Figura 1). L'analisi inoltre dimostra che il FCM è la migliore opzione di trattamento. Per quanto riguarda l'analisi della qualità della vita con il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), solo il FCM è risultato migliore del placebo, con una tendenza verso una maggiore efficacia rispetto al ferro orale (Figura 2).

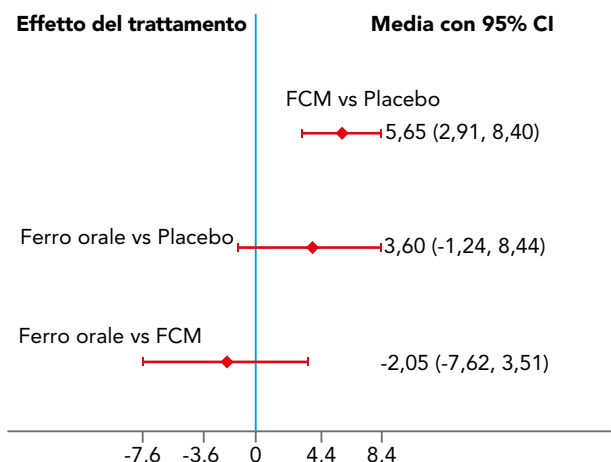
Interval plot di confronto tra l'effetto del FCM, ferro orale e placebo sul test dai 6 minuti. Il FCM risulta più efficace sia del ferro orale che del placebo, ma quest'ultimo è più efficace del ferro orale



Rielaborazione grafica di Figura 2 di Sciatti et al, (12)

Figura 1

Interval plot di confronto tra l'effetto del FCM, ferro orale e placebo sulla qualità della vita (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Solo il FCM è risultato migliore del placebo, con una tendenza verso una maggiore efficacia rispetto al ferro orale



Rielaborazione grafica di Figura 4 di Sciatti et al. (12)

Figura 2

L'analisi inoltre dimostra il FCM è la migliore opzione di trattamento, mentre il ferro orale ha la maggiore probabilità di essere il secondo trattamento.

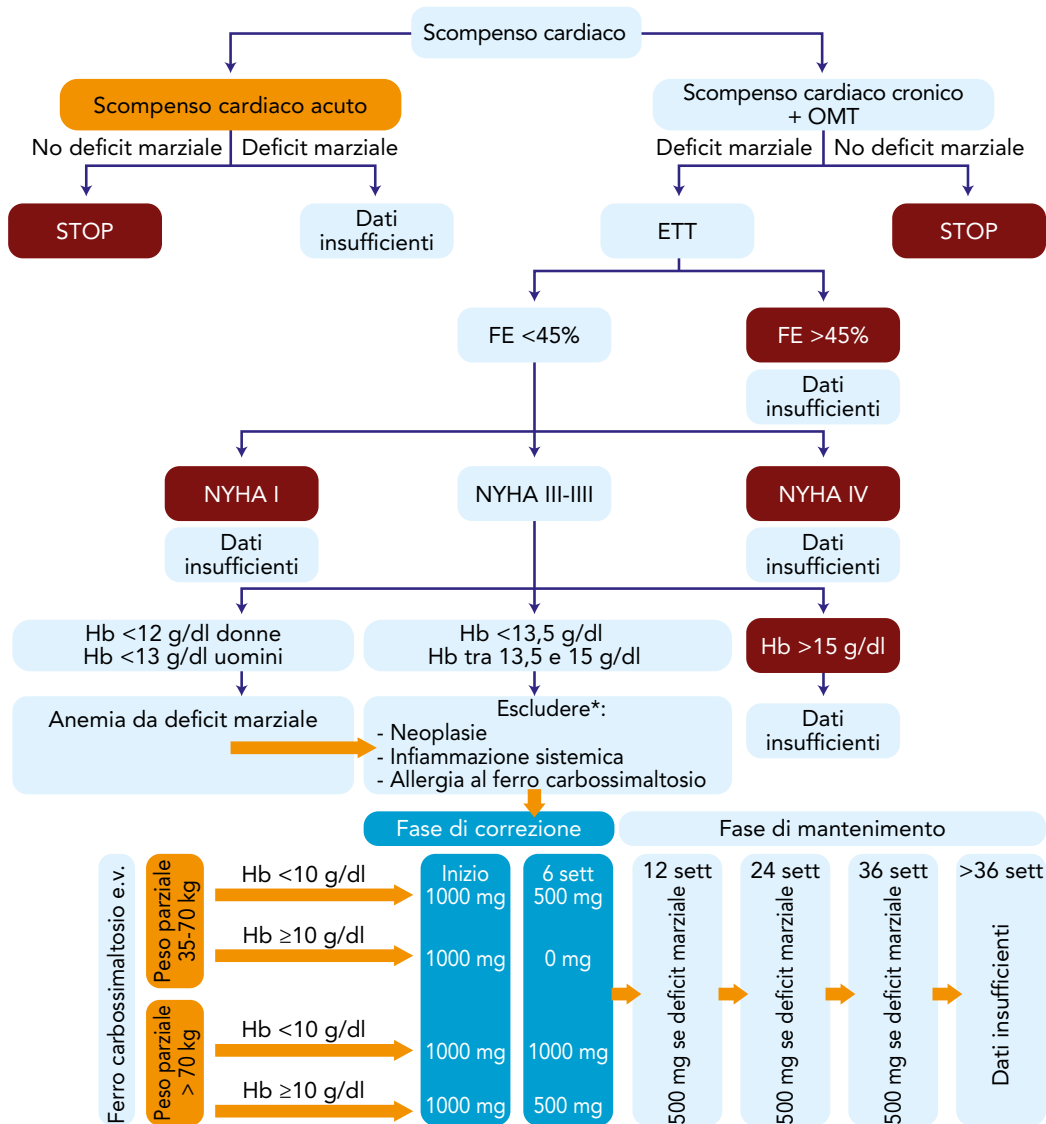
Commento al lavoro

Lo studio di Sciatti e coll. (12), primo confronto indiretto tra FCM e ferro orale nei pazienti con HFrEF, supporta una maggiore efficacia del FCM rispetto al ferro orale

per quanto riguarda la capacità funzionale e evidenzia una tendenza positiva sulla qualità della vita. Oltre ai suoi ben noti effetti sui livelli di emoglobina e sul trasporto di ossigeno ai tessuti, il ferro influenza direttamente la capacità ossidativa, il metabolismo energetico e la funzione mitocondriale in tutti i tessuti, compresi i muscoli scheletrici e il miocardio (14-16).

Questo spiega perché la carenza marziale è associata a

Schema di trattamento del paziente con carenza marziale e scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta. FE, frazione di eiezione; Hb, emoglobina; ETT, ecocardiogramma transtoracico; e.v., per via endovenosa; OMT, terapia medica ottimizzata



* Per l'elenco completo delle controindicazioni consultare l'RCP

Modificata da Fava et al, (20)

Figura 3

sintomi più severi e maggiori limitazioni funzionali nello SC. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che la ID è un determinante indipendente di morte o ricoveri in pazienti con SC (4, 17, 18). Tuttavia, la tradizionale correzione della carenza marziale non è facile nei pazienti con SC.

Una metanalisi di cinque RCT con ferro per via endovenosa (sia ferro saccarosio che FCM) ha evidenziato una riduzione dell'endpoint combinato di morte per tutte le cause o ospedalizzazione cardiovascolare (CV) (OR 0,44, IC 95% 0,30-0,64, $p < 0,0001$), morte CV o ospedalizzazione per peggioramento dello SC (OR 0,39, IC 95% 0,24-0,63, $p = 0,0001$) e ospedalizzazione per SC (OR 0,28, 95%CI 0,16-0,50, $p < 0,0001$), in parallelo con un miglioramento della qualità della vita, della capacità funzionale e di altri sintomi (7). In particolare, i risultati sono stati principalmente guidati dai due studi con FCM (cioè FAIR-HF e CONFIRM-HF) (5,6). In particolare lo studio CONFIRM-HF ha dimostrato un miglioramento della capacità funzionale, dei sintomi e della qualità della vita ed una riduzione del 61% dei ricoveri per peggioramento dello SC nei pazienti trattati con FCM endovenoso (6). Recentemente è stato pubblicato lo studio di confronto del FCM con placebo in pazienti con SC acuto stabilizzato (AFFIRM-AHF), che ha randomizzato 1132 pazienti con HFrEF e carenza marziale. Il trattamento con FCM per 52 settimane si è dimostrato sicuro ed efficace per la riduzione dei ricoveri per SC, senza però un effetto significativo sulla morte CV (19). Sono in corso 3 studi per valutare gli effetti della terapia con diverse formulazioni di ferro per via endovenosa sulla mortalità nei pazienti con HFrEF e ID (FAIR-HF2, HEART-FID, IRONMAN).

Al contrario, l'unico studio randomizzato che ha analizzato l'efficacia del ferro orale nel contesto del HFrEF (Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure, IRONOUT HF), ha dimostrato un minimo effetto sul profilo marziale e non ha dimostrato un effetto significativo sulla capacità funzionale dopo 16 settimane di trattamento (11), malgrado le alte dosi utilizzate (5,11).

Non è possibile escludere che il polisaccaride di ferro ad alte dosi utilizzato in questo studio possa non essere il composto ideale per il trattamento della ID nello SC, e che altre formulazioni orali possano essere più efficaci in termini di assorbimento e biodisponibilità. Data la facilità di somministrazione orale rispetto all'impegno organizzativo necessario per infondere la terapia con FCM a tutti i pazienti con ID, sarebbe di grande utilità

dimostrare l'efficacia di un'altra formulazione di ferro orale nell'HFrEF, anche se i meccanismi fisiopatologici non sembrano offrire molto spazio a questa opzione terapeutica.

Naturalmente va tenuto sempre ben presente cosa potrebbe significare un ripetuto supporto di ferro a lungo termine nel paziente con SC cronico, con la possibilità di un eccessivo deposito tissutale con relativo danno da radicali liberi. Studi a lungo termine per verificare la sicurezza di questo trattamento se somministrato ripetutamente per anni, saranno importanti per certificare la sua sicurezza.

Per concludere, lo studio di Sciatti e coll. (12) supporta le conoscenze attuali sull'efficacia del FCM, in confronto al ferro orale, rinforzando l'idea che il FCM sia la strategia di scelta per correggere la ID nei pazienti con HFrEF, per gli effetti benefici dimostrati sul miglioramento della capacità di esercizio e della qualità della vita rispetto al ferro orale. Fondamentale rimane comunque un corretto work-up diagnostico e terapeutico facendo sempre grande attenzione ai dosaggi corretti, eventualmente in doppia somministrazione (figura 3) (20).

Bibliografia

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
2. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet* 2017;390:1981-95.
3. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014;16:103-11.
4. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-80.
5. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48.
6. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-68.
7. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016;18:786-95.
8. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects

- of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 125-33.
9. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017;136:1374-83.
 10. Dhoot S, Mittal S, Singh SP, et al. Effect of ferric-carboxy maltose on oxygen kinetics and functional status in heart failure patients with iron deficiency. *Future Sci OA* 2020;6:FSO467.
 11. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: The IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1958-66.
 12. Sciatti E, Nesti U, Di Lenarda A. Indirect comparison between ferric carboxymaltose and oral iron replacement in heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021 Mar 31. doi: 10.4081/monaldi.2021.1703.
 13. Martin-Malo A, Borchard G, Flühmann B, et al. Differences between intravenous iron products: focus on treatment of iron deficiency in chronic heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 241-53.13.
 14. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827-34.
 15. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:522-30.
 16. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, et al. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2016;18:762-73.
 17. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:659-69.
 18. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:798-802.
 19. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396:1895-904.
 20. Fava C, Piepoli M, Villani GQ. Scompenso cardiaco e carenza marziale. *G Ital Cardiol* 2019; 20: 126-135

Libradin

barnidipina cloridrato

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIBRADIN 10 mg capsule a rilascio modificato. LIBRADIN 20 mg capsule a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LIBRADIN contiene barnidipina cloridrato. Le capsule rigide a rilascio modificato di LIBRADIN 10 mg contengono 10 mg di barnidipina cloridrato, equivalenti a 9,3 mg di barnidipina per capsula. Eccipiente con effetti noti: saccarosio 95 mg. Le capsule rigide a rilascio modificato di LIBRADIN 20 mg contengono 20 mg di barnidipina cloridrato, equivalenti a 18,6 mg di barnidipina per capsula. Eccipiente con effetti noti: saccarosio 190 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato. Le capsule a rilascio modificato di LIBRADIN 10 mg sono gialle e contrassegnate dal numero 155 10. Le capsule a rilascio modificato di LIBRADIN 20 mg sono gialle e contrassegnate dal numero 155 20.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale da lieve a moderata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, al mattino, ma può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno, se necessario. La decisione di aumentare la dose deve essere presa solo dopo aver ottenuto una completa stabilità dei valori pressori con la dose iniziale, il che, di solito, richiede almeno 3-6 settimane. **Popolazione pediatrica** Poiché non sono disponibili dati nei bambini (al di sotto dei 18 anni), la barnidipina non deve essere somministrata ai bambini. **Pazienti anziani** La dose non deve essere aggiustata in pazienti anziani. È consigliabile una attenzione maggiore all'inizio del trattamento. **Pazienti con compromissione renale** In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, bisogna fare attenzione quando si aumenta la dose da 10 a 20 mg una volta al giorno. Vedere i paragrafi "Controindicazioni" e "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego". **Pazienti con compromissione epatica** Vedere il paragrafo "Controindicazioni". **Metodo di somministrazione** Assumere le capsule preferibilmente con un bicchiere d'acqua. LIBRADIN può essere preso prima, durante o dopo i pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (o ad una qualsiasi altra diidropiridina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Compromissione epatica. Grave compromissione renale (clearance della creatinina <10 ml/min). Angina pectoris instabile ed infarto miocardico acuto (nelle prime 4 settimane). Insufficienza cardiaca non in trattamento. I livelli ematici di barnidipina possono aumentare quando viene usata in associazione con potenti inibitori del CYP3A4 (come risulta da studi di interazione in vitro). Pertanto non si devono associare antiproteasici, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e claritromicina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

LIBRADIN deve essere impiegato con cautela in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa fra 10 e 80 ml/min) (vedere il paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). L'associazione di un calcio-antagonista con un farmaco che esercita un effetto inotropo negativo può provocare scompenso cardiaco, ipotensione o un (altro) infarto miocardico in pazienti ad alto rischio (ad es. pazienti con anamnesi di infarto miocardico). Come avviene con tutti i derivati diidropiridinici, LIBRADIN deve essere usato con cautela in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, in pazienti con ostruzione del canale di efflusso del ventricolo sinistro ed in pazienti con scompenso isolato del cuore destro, ad es. cuore polmonare. La barnidipina non è stata studiata in pazienti di classe NYHA III o IV. Si raccomanda cautela anche quando barnidipina viene somministrata a pazienti con malattia del nodo del seno (in assenza di pacemaker). Studi in vitro indicano che barnidipina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Non sono stati eseguiti studi di interazione in vivo sull'effetto esercitato dai farmaci che inibiscono o inducono l'enzima citocromo P450 3A4 sulla farmacocinetica della barnidipina. In base ai risultati di studi di interazione in vitro, bisogna fare attenzione quando barnidipina viene prescritta in concomitanza con deboli inibitori od induttori dell'enzima CYP3A4 (vedere il paragrafo "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione"). Le capsule contengono saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio o da insufficienza di isucrasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di barnidipina e di altri antipertensivi può determinare un effetto antipertensivo addizionale. LIBRADIN può essere impiegato in concomitanza con beta-bloccanti od ACE-inibitori. Il profilo delle interazioni farmacocinetiche della barnidipina non è stato studiato a fondo. Studi in vitro dimostrano che barnidipina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Non sono stati eseguiti studi di interazione approfonditi in vivo sull'effetto dei farmaci che inibiscono o inducono l'enzima CYP3A4 sulla farmacocinetica della barnidipina. I dati ottenuti da studi in vitro dimostrano che la ciclosporina può inibire il metabolismo della barnidipina. Fino a quando non saranno disponibili informazioni da studi in vivo, barnidipina non deve essere prescritta in concomitanza con potenti inibitori del CYP3A4, come antiproteasici, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e claritromicina (vedi paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Si consiglia cautela nell'uso concomitante di deboli inibitori o induttori del CYP3A4. In caso di uso concomitante con inibitori del CYP3A4 si sconsiglia di aumentare il dosaggio di barnidipina a 20 mg. La somministrazione concomitante della cimetidina in uno studio di interazione specifico ha determinato, in media, un raddoppio dei livelli plasmatici di barnidipina. Si consiglia pertanto cautela nell'uso concomitante di barnidipina e cimetidina. Una dose più elevata di barnidipina può essere necessaria quando barnidipina viene somministrata in concomitanza con farmaci induttori enzimatici, come fenitoina, carbamazepina e rifampicina. Qualora il paziente dovesse smettere di usare un farmaco induttore enzimatico, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di barnidipina. In base ai risultati di studi di interazione in vitro con (fra gli altri) simvastatina, metoprololo, diazepam e terfenadina, si ritiene improbabile che barnidipina abbia effetti sulla farmacocinetica di altri farmaci che vengono metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. Uno studio di interazione in vivo ha dimostrato che barnidipina non influenza la farmacocinetica della digossina. In uno studio di interazione l'alcool ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di barnidipina (40%), che non viene considerato clinicamente rilevante. Come con tutti i vasodilatatori e gli antipertensivi, si deve prestare cautela nell'assunzione concomitante di alcool poiché esso potrebbe potenziarne gli effetti. Nonostante la cinetica della barnidipina non sia stata modificata significativamente dalla somministrazione di succo di pompelmo, un modico effetto è stato osservato.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza Non esistono esperienze cliniche con barnidipina in gravidanza o durante l'allattamento. Gli studi sull'animale non suggeriscono effetti dannosi diretti sulla gravidanza né sullo sviluppo dell'embrio/fetale o postnatale. Sono stati osservati soltanto effetti indiretti (vedere paragrafo 5.3). La classe delle diidropiridine ha mostrato la potenzialità di prolungare il travaglio e il parto, che non sono stati osservati con barnidipina. Pertanto barnidipina deve essere usata in gravidanza solo se il beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto. **Allattamento** I risultati di prove eseguite nell'animale hanno dimostrato che barnidipina (od i suoi metaboliti) viene escreta nel latte umano. Pertanto l'allattamento al seno non è consigliato durante l'uso di barnidipina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di LIBRADIN sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Si consiglia comunque cautela, in quanto capogiri o vertigini possono presentarsi durante un trattamento antipertensivo.

4.8 Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Dosaggio da 10 mg	Dosaggio da 20 mg
Disturbi del sistema immunitario • Reazione anafilattoide	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso • Cefalea, • Capogiri/vertigini	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Molto comune ($\geq 1/10$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Patologie cardiache • Palpitazioni • Tachicardia, tachicardia sinusale, aumento della frequenza cardiaca	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Classificazione per sistemi e organi	Dosaggio da 10 mg	Dosaggio da 20 mg
Patologie vascolari • Vampate di calore	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Molto comune ($\geq 1/10$)
Patologie epatobiliari • Test di funzionalità epatica anormali	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo • Eruzione cutanea	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione • Edema periferico	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Molto comune ($\geq 1/10$)

I sintomi tendono a diminuire od a scomparire durante il trattamento (entro un mese l'edema periferico ed entro due settimane le vampate di calore, la cefalea e le palpitazioni). Sebbene non sia stato mai osservato, il seguente evento avverso può essere rilevante, come avviene con l'impiego di altre diidropiridine: iperplasia gengivale. Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale ed angina pectoris. Molto raramente pazienti con preesistente angina pectoris potrebbero osservare aumentata frequenza, durata e gravità di tali attacchi. Potrebbero osservarsi casi isolati di infarto miocardico. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione In generale, i sintomi clinici dopo un sovradosaggio di calcio-antagonisti si sviluppano entro 30-60 minuti dopo la somministrazione di una dose da 5 a 10 volte superiore alla dose terapeutica. Possono essere teoricamente previsti i seguenti effetti collaterali: ipotensione, effetti elettrofisiologici (bradicardia sinusale, prolungamento della conduzione AV, blocco AV di I e II grado, tachicardia), effetti sul sistema nervoso centrale (sonnolenza, confusione e, raramente, convulsioni), sintomi gastrointestinali (nausea e vomito) ed effetti metabolici (iperglicemia). **Trattamento dell'intossicazione** Il trattamento ospedaliero è necessario nell'eventualità di un'intossicazione. Sono indicati il trattamento sintomatico ed il monitoraggio continuo dell'ECG. Nell'eventualità di un sovradosaggio, la lavanda gastrica deve essere eseguita il più presto possibile. Deve essere praticata un'iniezione endovenosa (alla dose di 0.2 ml/kg di peso corporeo) di calcio (preferibilmente 10 ml di una soluzione di cloruro di calcio al 10%) nel corso di 5 minuti, fino ad una dose totale di 10 ml al 10%. La contrattilità del miocardio, il ritmo sinusale e la conduzione atrioventricolare verranno quindi migliorati. Il trattamento può essere ripetuto ogni 15-20 minuti (fino ad un totale di 4 dosi) in base alla risposta del paziente. Devono essere controllati i livelli di calcio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipertensivi. Codice ATC C08CA12. **Meccanismo d'azione:** Barnidipina (isomero S,S puro) è un calcio-antagonista lipofilo 1,4-diidropiridinico che mostra un'elevata affinità con i canali del calcio delle cellule muscolari lisce nella parete vasale. La cinetica dei recettori della barnidipina è caratterizzata da una comparsa d'azione lenta e da un legame forte e duraturo. La riduzione delle resistenze periferiche determinata dalla barnidipina provoca un abbassamento della pressione arteriosa. Quando si usa LIBRADIN, l'effetto antipertensivo persiste per l'intero periodo di 24 ore. L'impiego di LIBRADIN nel trattamento cronico non determina un aumento della frequenza cardiaca di base. L'impatto di barnidipina sulla morbilità e mortalità cardiovascolare non è stata studiata. In ogni caso, studi controllati conclusi recentemente con altre diidropiridine a lunga durata d'azione hanno indicato effetti benefici sulla morbilità e mortalità simili a quelli di altri antipertensivi nell'ipertensione dell'anziano. **Effetti metabolici:** Barnidipina non esercita alcun effetto negativo sul profilo lipemico, sulla glicemia o sugli elettroliti del sangue.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: Dopo ripetuta somministrazione di LIBRADIN 20 mg a soggetti sani, il consumo concomitante di cibo non ha avuto alcun effetto statisticamente significativo su AUC, C_{max} , T_{max} o $t_{1/2}$. I massimi livelli plasmatici vengono ottenuti dopo 5-6 ore dalla somministrazione orale di LIBRADIN 20 mg. LIBRADIN presenta una biodisponibilità assoluta dell'1,1%. Le concentrazioni plasmatiche di barnidipina possono mostrare una notevole variabilità interindividuale. **Distribuzione:** Studi in vitro dimostrano che barnidipina si lega nella misura del 26-32% agli eritrociti umani e, in misura elevata (89-95%), alle proteine plasmatiche. L'analisi in vitro delle componenti proteiche indica che barnidipina si lega principalmente alla sieralbumina, seguita dalla α_1 glicoproteina acida e dalle lipoproteine ad alta densità. In misura assai minore avviene il legame alle γ -globuline. In studi in vitro non è stata osservata alcuna interazione farmacologica basata sull'eliminazione del legame delle proteine plasmatiche. **Biotrasformazione:** Barnidipina viene metabolizzata in larga misura in metaboliti inattivi. Non avviene alcuna inversione chirale in vivo dell'isomero puro S,S. Le reazioni principali sono la N-debenzillizzazione della catena laterale, l'idrolisi dell'estere della N-benzilpirrolidina, l'ossidazione dell'anello dell'1,4-diidropiridina, l'idrolisi del metilestere e la riduzione del nitrogruppo. Il metabolismo della barnidipina sembra mediato principalmente dalla famiglia degli isoenzimi CYP3A. **Eliminazione:** L'emivita di eliminazione terminale mediana dal plasma di LIBRADIN è risultata di 20 ore dopo somministrazione ripetuta, secondo un modello analitico a due compartimenti. L'eliminazione avviene principalmente per metabolizzazione. Barnidipina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nelle feci (60%), nelle urine (40%) e nell'aria espirata (meno dell'1%). Nell'urina non viene

escreta barnidipina non metabolizzata. Gruppi speciali di pazienti: Dopo una dose singola, i livelli plasmatici di barnidipina sono da 3 a 4 volte superiori nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai volontari sani. La variabilità dei livelli plasmatici è anch'essa aumentata. I livelli plasmatici di barnidipina sono in media doppi nei pazienti con compromissione renale che non debbano essere sottoposti ad emodialisi rispetto a volontari sani. Il livello plasmatico medio in pazienti che devono essere sottoposti ad emodialisi è più di 3 volte superiore rispetto ai volontari sani, accompagnato da un'aumentata variabilità.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti delle capsule di LIBRADIN sono i seguenti: Contenuto della capsula: carbossimetilcellulosa, polisorbato 80, saccarosio, etilcellulosa, talco. Capsula: biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172) e gelatina. Inchiostro di stampa: shellac, glicole propilenico (E1520), ossido di ferro nero (E172), ammoniaca. 6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

LIBRADIN capsule a rilascio modificato sono confezionate in scatole contenenti 10,14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 o 100 capsule in blister di alluminio-alluminio (con rivestimento in PVC e poliammide). Un blister contiene 7, 10 o 14 capsule. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non rimuovere i granuli dalle capsule.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO LIBRADIN 10 mg capsule a rilascio modificato - 28 capsule AIC n. 035146024/M.

LIBRADIN 20 mg capsule a rilascio modificato - 28 capsule AIC n. 035146012/M.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: Dicembre 2001. Rinnovo: Giugno 2010.

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

17 gennaio 2020

Classe A/Ricetta Ripetibile

LIBRADIN 28 cps 10 mg € 17,89

LIBRADIN 28 cps 20 mg € 17,89

ST 116

Libradin

barnidipina cloridrato

Il Ca-antagonista di ultima generazione¹



Classe A/Ricetta Ripetibile

LIBRADIN 28 cps 10 mg € 17,89

LIBRADIN 28 cps 20 mg € 17,89

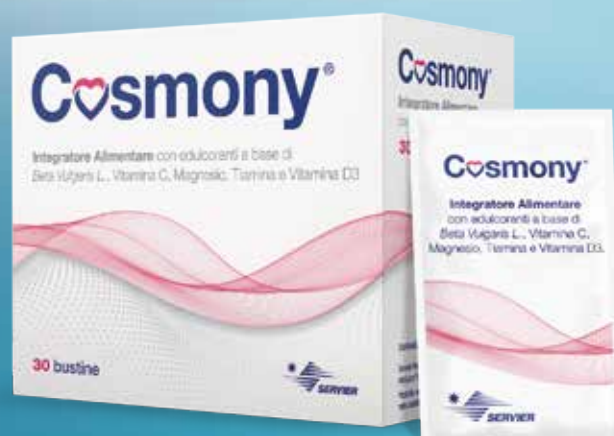
1. Tocci G et al. High Blood Press Cardiovasc Prev 2018; 25:25-34

Materiale promozionale destinato ai Medici depositato presso AIFA in data 08/10/2021.
Vietata la distribuzione o l'esposizione al pubblico. - Cod. LIB-2021-004

PRESSIONE NORMALE-ALTA?

Da oggi
si cambia

Cosmony[®]



Integratore alimentare per la regolare
funzionalità dell'apparato cardiovascolare

