



P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno XIV - N. 1, Marzo 2022

ISSN 2039-8360

1

Medicina di precisione a buon mercato

2

Importanza della misurazione della pressione arteriosa
nel paziente iperteso in cui coesistono altre patologie

Ruolo chiave del farmacista attraverso aderenza, persistenza e campanelli di allarme

3

Ipertensione e diabete:
quando il gioco si fa duro...

APPROFONDIMENTO: I β -BLOCCANTI

4

I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione:
focus sul Nebivololo

5

I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione:
focus sul Bisoprololo

6

I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione:
focus sul Metoprololo

Medicina di precisione a buon mercato <i>Claudio Borghi</i>	4
Importanza della misurazione della pressione arteriosa nel paziente iperteso in cui coesistono altre patologie <i>Ruolo chiave del farmacista attraverso aderenza, persistenza e campanelli di allarme</i> <i>Claudio Ferri, Livia Ferri</i>	6
Iperensione e diabete: quando il gioco si fa duro... <i>Giorgia Cecchini, Arrigo F.G. Cicero, Giovambattista Desideri</i>	12
I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione: focus sul Nebivololo <i>Gianfranco Sinagra, Aldostefano Porcari, Mario Chiatto, Davide Stolfo</i>	19
I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione: focus sul Bisoprololo <i>Claudio Borghi, Alexander Adorno, Alessio Bragagni</i>	29
I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione: focus sul Metoprololo <i>Stefano Carugo</i>	38

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 ©2022 MEDIABOUT S.r.l.

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

Medicina di precisione a buon mercato

Claudio Borghi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Quando nel mondo della medicina è entrato il concetto di medicina di precisione si è parallelamente affermata l'idea che la genetica sarebbe stata la soluzione di tutti i problemi. Di conseguenza si è assistito ad una sorta di passiva accettazione che ogni interpretazione tradizionale della patologia non avesse più significato e fosse relegata ad una medicina del passato che non sarebbe più esistita se non nei paesi a basso tenore economico. Il costo delle metodologie e la necessità di strumenti assai sofisticati per la interpretazione dei dati genetici rendeva questo approccio culturalmente e clinicamente appannaggio di pochissimi che si avvalevano dei propri risultati ottenuti a spese, però, di un impegno personale e tecnologico che rendeva pressoché impossibile la loro replicazione in una realtà quotidiana anche specialistica. In pochi anni, le ipotesi di semplicistica interpretazione del profilo genetico nella pratica clinica si sono andate attenuando sotto i colpi di una serie di evidenze che hanno largamente ridimensionato le aspettative. In primo luogo, la dimostrazione che in realtà le differenze genetiche riscontrate, enormi sul piano statistico perché basate su numeratori e denominatori con molti zeri, si potevano applicare solo ad una percentuale irrisoria di pazienti nei quali comunque non esprimevano una certezza, ma una probabilità di malattia o di efficacia dell'intervento. In secondo luogo, la dimostrazione che la variabilità genetica basata sui singoli polimorfismi significativi (in disequilibrio) corrispondevano ad una differenza irrisoria in termini fenotipici. Tipico esempio è l'analisi dei polimorfismi genici correlati all'ipertensione arteriosa, che si sono dimostrati in grado di giustificare singolarmente solo frazioni di mmHg nei valori di pressione sistolica e diastolica che non sono certamente in grado di condizionare un incremento misurabile del rischio cardiovascolare nello stesso paziente. Ultimo punto è la natura poligenica di molte condizioni associate e

variabilità genotipica con condizioni di evidente induzione reciproca di fenotipi o collinearità tra geni con influenze multiple con conseguente difficoltà a stabilire un rapporto causa-effetto direttamente fruibile nella pratica clinica. Le limitazioni descritte in precedenza, tuttavia, non significano che la via genetica alla medicina di precisione sia priva di significato nella pratica clinica. In particolare, esistono due aspetti di genetica "potabile" che risultano di grandissima utilità anche nell'indirizzare la pratica clinica. Il primo è rappresentato dall'impiego delle metodiche di *randomizzazione mendeliana* che permettono di definire la corrispondenza tra caratteristiche del profilo genetico della popolazione e la presenza o meno della caratteristica codificata dai geni in causa. Tipico esempio è quello dei recettori del colesterolo LDL la cui presenza geneticamente determinabile condiziona un aumento del rischio cardiovascolare che non si osserva in coloro che invece presentano un profilo genetico opposto. Un'ulteriore applicazione di sostanziale potenzialità applicativa è l'impiego degli *score genetici* che identificano i soggetti sulla base della percentuale di varianti geniche sfavorevoli con l'evidenza che quanto più elevato è il valore di punteggio tanto più elevata è la probabilità che il soggetto presenti una elevata probabilità di manifestare una condizione primariamente o indirettamente patologica. Tipico esempio di score genetico efficace è quello correlato alla pressione arteriosa con evidenze di una correlazione lineare tra il valore dello score e i livelli di pressione arteriosa o la probabilità di incorrere in complicanze cardiovascolari come infarto miocardico o ictus.

Questa, tradotta in pratica, è la realtà più ambiziosa della medicina di precisione basata su applicazioni della genetica potenzialmente su larga scala ed il cui impiego potrebbe diffondersi con la riduzione dei costi tecnici, nonostante la necessità di una struttu-

ra tecnologica e conoscenze applicative di un livello difficilmente compatibili con l'attività clinica giornaliera. Esiste, però, anche la possibilità di una sorta di medicina di precisione "a buon mercato" che senza avvalersi della tecnologia, ma utilizzando in maniera attenta e estensiva i dati clinici disponibili potrebbe aiutare a raggiungere un livello di efficacia terapeutica più adeguato alle caratteristiche individuali dei singoli pazienti. La maggior parte delle informazioni utilizzabili in questo ambito derivano dai risultati degli studi clinici controllati e, in particolare, dalla lettura delle evidenze aggiuntive all'obiettivo primario che spesso possiedono un potere discriminante di rilevanza sostanziale. Un'analisi accurata dei sottogruppi degli studi permette, infatti, di definire una sorta di "identikit" del paziente ideale rispetto ai trattamenti in studio e ciò si traduce in un'applicazione di precisione dell'evidenze terapeutiche in grado di aumentarne l'efficacia e la tollerabilità. Tra gli esempi più rilevanti di questo approccio vanno annoverati i dati dello studio IMPROVE-IT che ha dimostrato come la somministrazione di ezetimibe e simvastatina sia più efficace nei pazienti diabetici come conseguenza dell'aumentata espressione della proteina NCP1L1 (bersaglio di ezetimibe) in presenza di malattia diabetica. Lo stesso processo di analisi può essere applicato ai risultati del discusso studio SPRINT che ha dimostrato l'efficacia di un

trattamento aggressivo della pressione arteriosa che non appare applicabile in maniera generalizzata. In particolare, lo studio delle sottopopolazioni dimostra come tale strategia risulti singolarmente efficace solo nei pazienti maschi ultrasettantacinquenni, senza pregressa malattia cardiovascolare e renale e in grado di tollerare valori pressori basali inferiori a 132 mmHg in presenza di trattamento antipertensivo. Tale profilo identifica una popolazione di anziani con una età biologica favorevole che non rappresenta la tipologia generale del paziente iperteso. Nel mondo delle statine, lo studio JUPITER fornisce un esempio di medicina di precisione a buon mercato dimostrando come l'efficacia di tali farmaci in prevenzione primaria sia largamente maggiore nei soggetti con segni di infiammazione di basso grado (hs-CRP > 2 mg/L). Mentre, nell'ambito dello scompenso cardiaco, un esempio di analisi selettiva con implicazioni pratiche è quella dello studio PARADIGM-HF nel quale la superiorità clinica del trattamento con sacubitril-valsartan è più evidente nei soggetti più giovani, in classe NYHA 2-3 con valori più ridotti di FE% e non in trattamento pregresso con ACE-inibitori. Ovviamente questo approccio non esclude che il trattamento in esame possa essere efficace anche in altre tipologie di pazienti, ma sicuramente suggerisce la natura assolutamente indifferibile del trattamento in esame in coloro nei quali l'efficacia

appare doppiamente palese su base generale (obiettivo primario dello studio) e su base individuale (aderenza ai criteri di sottopopolazione).

Ovviamente ogni studio clinico racchiude informazioni come quelle esemplificate e dovrebbero essere prese in considerazione per individuare i pazienti maggiormente sensibili al trattamento. Ciò rappresenta, in forma "artigianale", il concetto di una medicina di precisione della quale tutti sentiamo la necessità per ridurre la quota di intervento generico ed aumentare la quota di interazione favorevole tra strategia terapeutica e paziente (Figura 1), in un mondo nel quale la logica di add-on terapeutico, che consegue all'interpretazione pragmatica dei risultati dei trial, rischia rendere ingestibile la terapia e improbabili i suoi benefici.

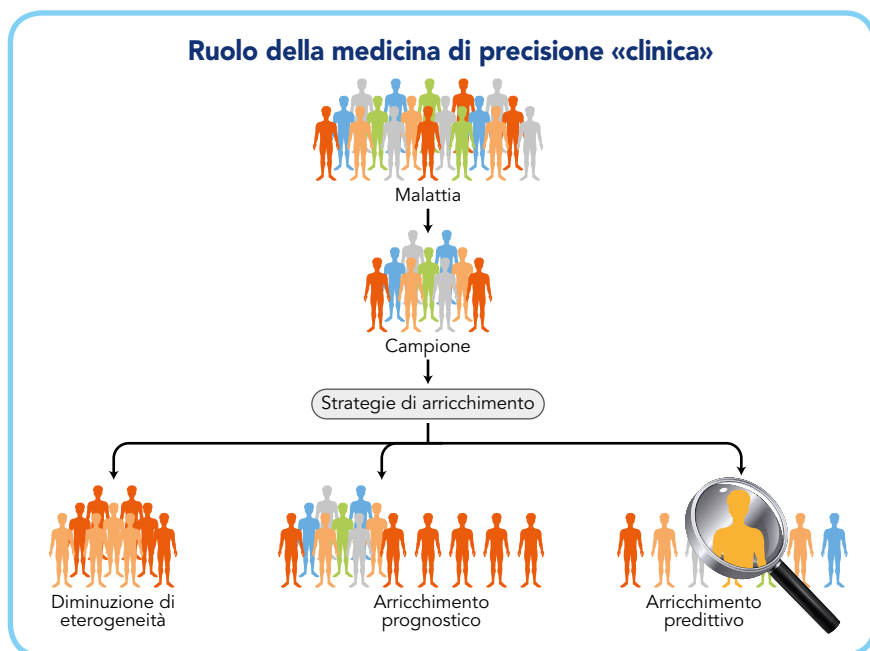


Figura 1

Importanza della misurazione della pressione arteriosa nel paziente iperteso in cui coesistono altre patologie

Ruolo chiave del farmacista attraverso aderenza, persistenza e campanelli di allarme

Claudio Ferri¹, Livia Ferri²

¹ Università dell'Aquila – Dipartimento MeSVA

² Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

L'ipertensione arteriosa ha raggiunto livelli preoccupanti in Italia, è necessario sviluppare una rete capillare di monitoraggio dei pazienti che coinvolga le farmacie e i medici di famiglia, pertanto vada al di là del controllo dello specialista.

Il fenomeno ipertensione arteriosa è, in Italia, giunto a livelli davvero preoccupanti e, ormai, intollerabili per il sistema sanitario e la salute dei cittadini. Il numero di residenti affetto da questa patologia, infatti, è verosimilmente ormai molto lontano da quel 15 milioni che pensavamo avesse rappresentato la sua massima espansione, rasentando e forse superando l'enorme cifra di 18 milioni circa (Figura 1) (1). Ciò è legato sia ad incremento assoluto di incidenza e prevalenza dell'ipertensione arteriosa, sia all'invecchiamento della popolazione assistita e censita (Figura 2) (2).

A fronte di questo incremento numerico, l'attenzione dedicata al raggiungimento del buon controllo pressorio non sembra essere aumentata. Al contrario, anzi, sembra osservarsi nella nostra penisola e, più in generale, in Europa tutta, una pericolosa inversione di tendenza. Come si può vedere analizzando la Figura 3, infatti, precedentemente alle Linee Guida ESC/ESH del 2018

(3) la situazione relativa a consapevolezza e controllo dell'ipertensione arteriosa erano certamente insoddisfacenti, ma in evidente e progressivo miglioramento. Successivamente alla pubblicazione delle Linee Guida, invece, vuoi per l'invecchiamento della popolazione, per l'incremento assoluto del numero di pazienti ipertesi e per una minore attenzione alla problematica, vuoi per la modificazione verso il basso – suggerita dalle stesse Linee Guida – degli obiettivi pressori idonei a definire un paziente iperteso come "ben controllato", sembra essersi verificata una sorta di ritirata non strategica, con evidente incremento dei pazienti che non fanno di essere ipertesi oppure lo fanno, ma sono trattati in modo non efficiente (5). Questo supporta il convincimento che il pianeta ipertensione arteriosa – in assenza ormai atavica della spinta propulsiva promossa da farmaci innovativi (l'ultimo nuovo ingresso, come si ricorderà, è stato quello dell'inibitore della renina aliskiren, registrato nel

L'epidemia ipertensione arteriosa e la sua presenza insieme ad altre patologie croniche - Italia

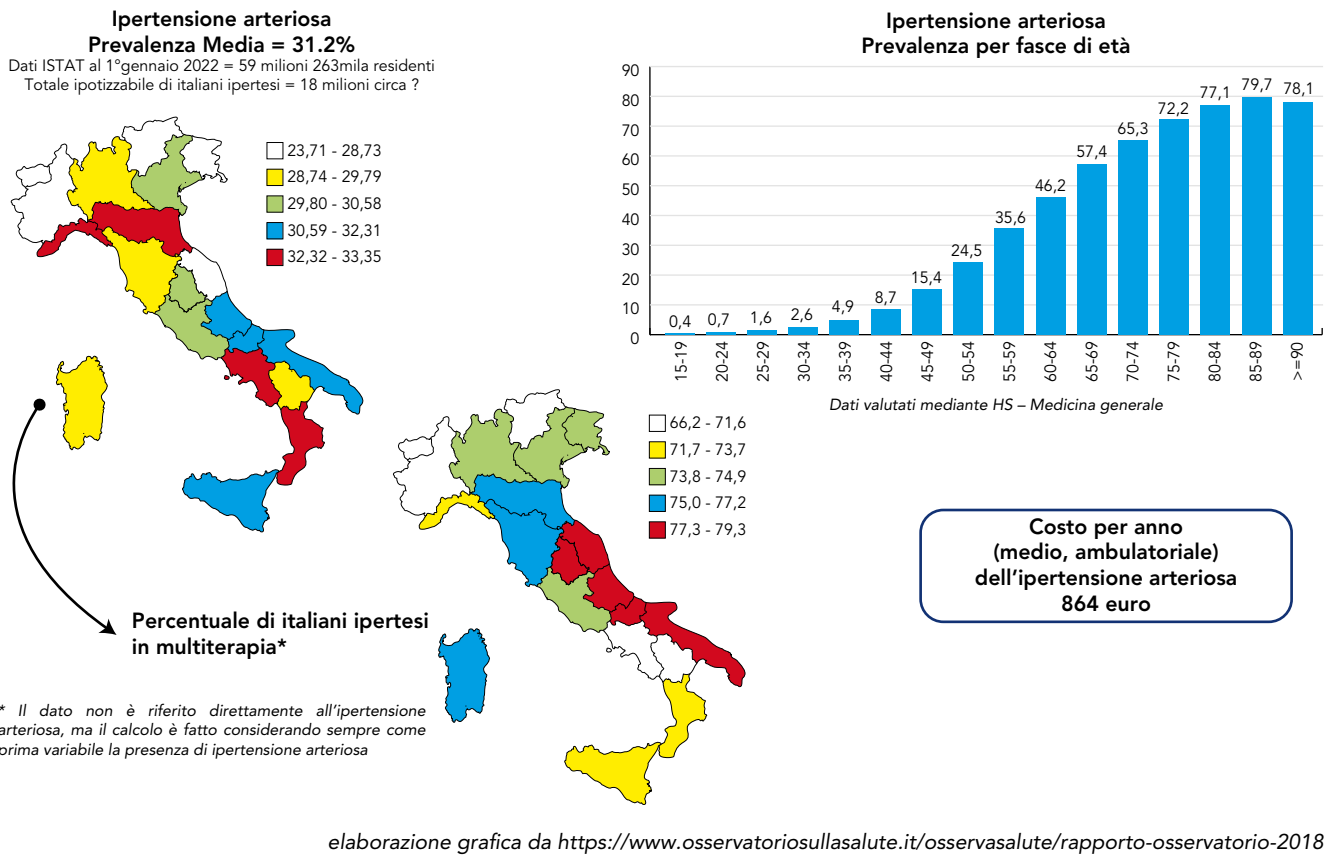


Figura 1

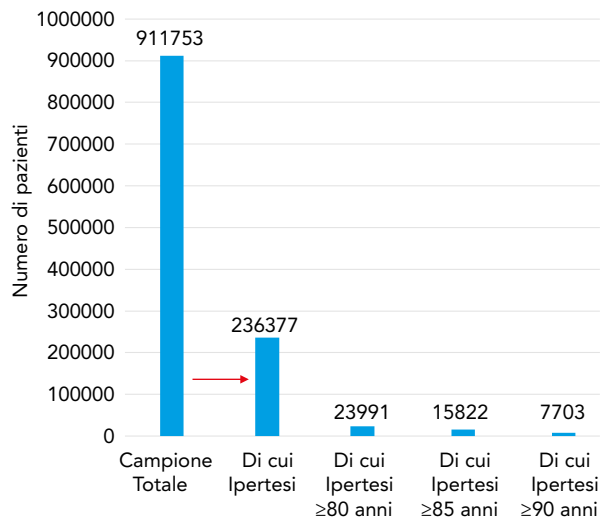
lontano marzo del 2007) (6) – possa essere governato solo riprendendo bene in mano i fili che erano stati perfettamente tessuti dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa nel recente passato. Oltre a ciò, appare assolutamente necessario che il medesimo pianeta ipertensione diventi punto cruciale di interesse e fondamentale obiettivo non soltanto per lo specialista che lavora presso un ambulatorio oppure un centro accreditato ufficialmente dalla già citata Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, bensì anche dagli altri specialisti, nonchè per la Medicina di Famiglia. In aggiunta, un punto assolutamente nodale, senza il quale sarà impossibile uscire dalla palude generata dalla drammatica diade:

"non misuro la mia pressione arteriosa perché non mi sento male e non so dire se sono iperteso oppure no" e/o

"ho la pressione arteriosa elevata, lo so, ma continuo ad essere un paziente iperteso non controllato",

è porre il paziente iperteso realmente al centro del processo diagnostico-terapeutico, in una certa qual misura "pretendendo" la sua partecipazione attiva al suddetto processo. In questo ambito, la partecipazione attiva delle farmacie territoriali deve divenire un caposaldo nel follow up del paziente iperteso, particolarmente in presenza di altre patologie che ne complicano il quadro clinico e ne rendano quindi più complesso il raggiungimento dell'obiettivo pressorio. Attraverso le farmacie, infatti, è possibile arrivare quasi capillarmente ai pazienti ipertesi, senza costringerli al controllo della pressione arteriosa – ed alle eventuali modulazioni terapeutiche considerate necessarie – solo in presenza del medico. Questi, infatti, potrà operare dette modifiche sulla scorta di un valore pressorio rilevato dal farmacista – senza liste di attesa ed in un ambiente confortevole e vissuto come "familiare" – ricevendole sia in forma scritta attraverso il tradizionale "cartoncino", sia gra-

Numero totale di pazienti ipertesi – complessivo e relativo esclusivamente ai grandi anziani – assistiti in un ambulatorio di Medicina Generale



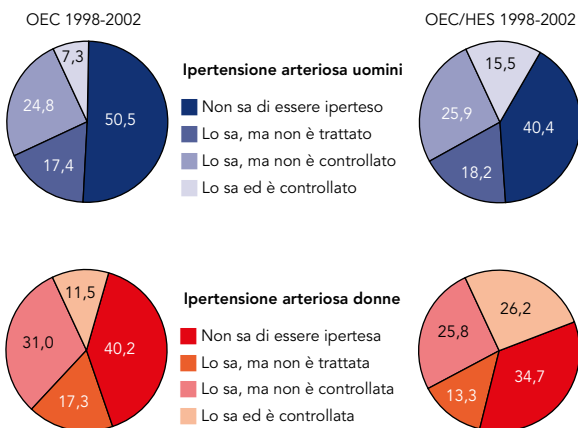
elaborazione grafica da
Tocci G et al J Hum Hypertens. 2017;31(4):258-262

Figura 2

zie alla telemedicina. Esempio, in questo ambito, il recente progetto **TEMPLAR**, sviluppato in Italia grazie ad una rete di ipertensivisti e di farmacisti. Nell'ambito del progetto, in particolare, sono stati registrati monitoraggi ambulatori della pressione arteriosa – sempre mediante apparecchi rigorosamente validati – informando il farmacista quasi in tempo reale nel caso di problematiche tecniche inficianti la corretta misurazione (7). Nell'ambito del progetto **TEMPLAR**, sono stati così ottenuti ben 45.232 monitoraggi pressori in 812 farmacie territoriali, giudicati validi in una percentuale elevatissima di casi (87.7%). Grazie al progetto **TEMPLAR**, è stato possibile scoprire molti pazienti affetti da ipertensione arteriosa "da camice bianco" ed altrettanti da ipertensione arteriosa ben controllata, però nell'ambulatorio del medico o con l'automisurazione, ma non nel contesto delle 24 ore (cosiddetta "ipertensione mascherata"). Tutto ciò è potuto accadere senza fare defatiganti file e senza un particolare impegno, vuoi economico, vuoi di altro tipo, per il paziente, implementando in maniera rigorosa e significativa la possibilità di raggiungere il buon controllo pressorio, anche in pazienti complessi. In questo medesimo ambito, senza arrivare alla misurazione nel contesto delle 24 ore, d'altra parte, anche la misurazione della pressione arteriosa in farmacia costi-

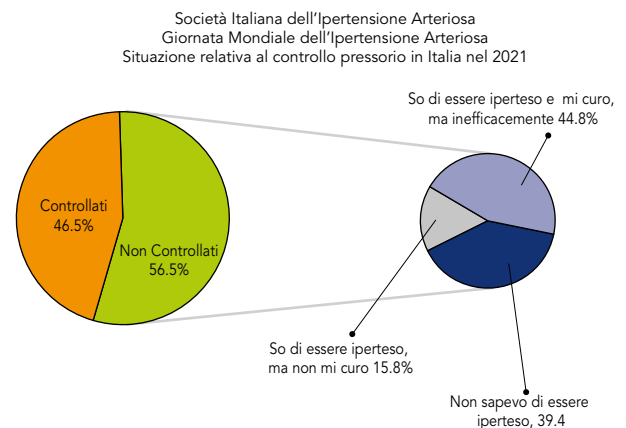
Il controllo dell'ipertensione arteriosa - Italia

Situazione prima del 2018



Valori forniti come %
OEC = Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare
Hes = Health Examination Survey

Situazione dopo il 2018



elaborazione grafica da Di Lonardo A et al High Blood Press Cardiovasc Prev . 2017 Jun;24(2):193-200

Figura 3

tuisce un presidio validissimo per migliorare il controllo pressorio e la consapevolezza relativa al proprio stato tensivo (8). Testimonianza di ciò è un secondo studio italiano, denominato "Abbasso la Pressione", nato dalla fruttuosa collaborazione tra Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa e farmacisti italiani, grazie alla quale è stato possibile misurare la pressione arteriosa in 47.217 pazienti, tra cui 12.1% (n.5.695) diabetici, talvolta sottopeso [n.42 tra i diabetici (0.7%) e n.975 tra i non diabetici (2.3%)], ma più spesso obesi [grado 1 n. 1264 tra i diabetici (22.2%) e n. 5075 (12.2%) tra i non diabetici; grado 2, n. 330 tra i diabetici (5.8%) e n.1.114 tra i non diabetici (2.7%); grado 3 n. 133 tra i diabetici (2.3%) e n.293 tra i non diabetici (0.7%)] non raramente dislipidemiche [n. 2686 tra i diabetici (47.2%) e n. 12.636 tra i non diabetici (30.4%)], sovente in prevenzione secondaria e/o affetti da malattia renale cronica [n. 1.495 tra i diabetici (26.3%) e n. 4613 tra i non diabetici (11.1%)]. Una fotografia, pertanto, della vita reale italiana, da cui risultava un quadro desolante per quanto attiene non solo il rischio cardiovascolare medio rilevabile nella nostra popolazione ipertesa [rischio cardiovascolare a 10 anni, valutato secondo il punteggio SCORE (9), cioè quello usato nelle Linee Guida ESC/ESH (3): ≤ 2% in n.0 pazienti diabetici (0.0%) ed in n.29.269 pazienti non dia-

Lo studio TEMPLAR e lo studio italiano "Abbasso la Pressione" hanno ampiamente dimostrato l'importanza del supporto delle farmacie, sia attraverso il controllo pressorio che attraverso la somministrazione di questionari, di scoprire molti pazienti affetti da ipertensione arteriosa mascherata nonché possibili concause conducenti all'insufficiente controllo pressorio manifestato dalla grande maggioranza degli ipertesi in esame.

betici (70.6%), tra il 3 ed il 9% in n. 4.155 pazienti diabetici (72.9%) ed in n.7.640 pazienti non diabetici (18.4%) e, infine, ≥ 10% in n. 1.540 diabetici (27.1%) e n. 4.613 non diabetici (11.0%)], bensì anche per il livello di controllo pressorio, ottimale in appena un terzo dei pazienti ipertesi, a fronte però di un trattamento farmacologico prescritto a circa l'80% degli stessi (Figura 4).

Ciò permette – grazie ad un tempo stimato in 3 minuti per singolo paziente – di approcciare in modo corretto ed empatico ad un paziente della vita reale e, come tale, affetto da una moltitudine di fattori di rischio, ma non incluso in uno specifico protocollo di studio sperimentale o, comunque, non inserito in un contesto clinico che ne consenta la cura più intensiva.

Di particolare rilievo, in questo ambito, sono le informazioni di tipo "non farmacologico" che lo studio "Abbasso la Pressione !" ha consentito di rilevare, grazie all'uso di un rapido questionario somministrato dai farmacisti, relativamente alle possibili concause conducenti all'insufficiente controllo pressorio manifestato dalla grande maggioranza degli ipertesi trattati. Sicuramente, infatti, un ruolo consistente lo avevano le patologie multiple associate all'ipertensione arteriosa, prime tra tutte il tabagismo, il diabete mellito e l'obesità (Figura 5), ma un ruolo tutt'altro che secondario era giocato da uno stile di vita assolutamente non corretto – sigarette a parte – principalmente rappresentato da una dieta esageratamente ricca in proteine e zuccheri e povera in frutta e verdure, da una sostanziale inattività fisica e, ultimo, ma non per ultimo, da un uso di sale da cucina non in linea con una corretta prevenzione cardiovascolare.

Come è facile rilevare, a chiusa finale di questa esposizione, il ruolo dello specialista, soprattutto di quello afferente a centri di elevata specializzazione nel contesto ipertensiologico, e del medico di famiglia è irrinunciabile e nessuno vuole alienarne in alcun modo le potenzialità. Proprio perché tali potenzialità, tuttavia,

Il controllo dell'ipertensione arteriosa – dati ottenuti nelle farmacie – Italia Il ruolo del farmacista nell'individuare un paziente iperteso e diabetico, non ben controllato dalla terapia

Studio «Abbasso la Pressione !»

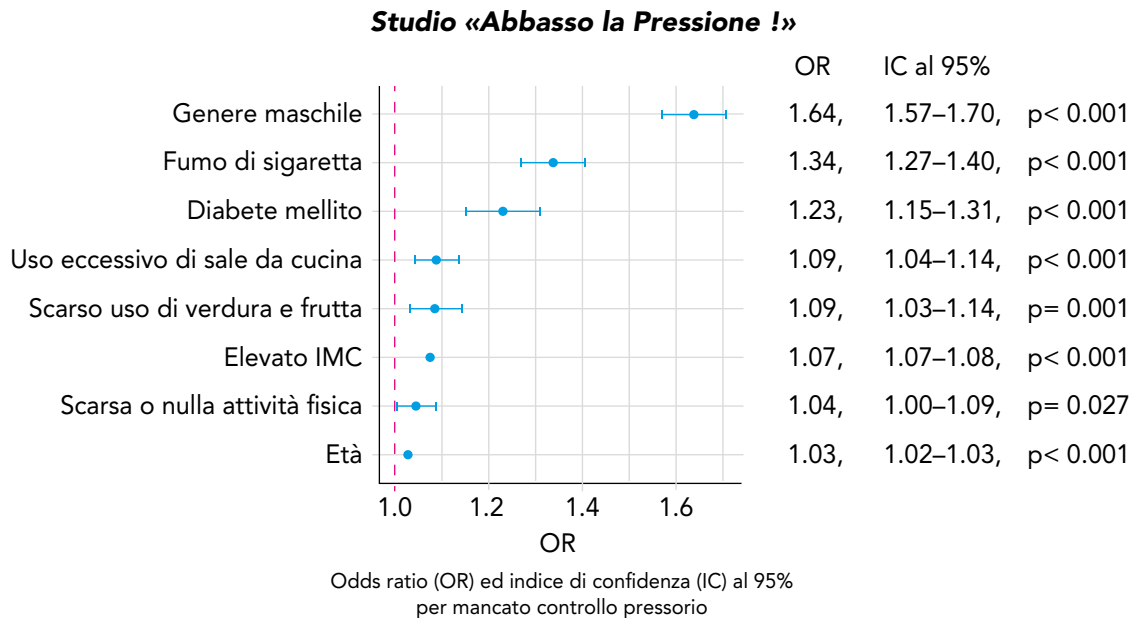
	Diabetici (N = 5,695) (%)	Non diabetici (N = 41,522) (%)	valore di p
Prevalenza dell'ipertensione	80.0	54.7	< 0.001
Consapevolezza	85.6	77.3	< 0.001
Trattamento farmacologico	85.8	76.7	< 0.001
Buon controllo			
secondo le Linee Guida ACC/AHA 2017	25.4	30.8	< 0.001
secondo le Linee Guida ESC/ESH 2018	36.1	39.6	< 0.001

ACC/AHA American College of Cardiology/American Heart Association, ESC/ESH European Society of Cardiology/European Society of Hypertension

elaborazione grafica da De Feo M et al
High Blood Press Cardiovasc Prev. 2021;28(3):301-307

Figura 4

**Il controllo dell'ipertensione arteriosa – dati ottenuti nelle farmacie – Italia
Il ruolo del farmacista nell'individuare un paziente iperteso con patologie multiple,
non ben controllato dalla terapia, e nel suggerire le possibili cause del mancato controllo**



elaborazione grafica da De Feo M et al High Blood Press Cardiovasc Prev. 2021;28(3):301-307

Figura 5

sono ancora – purtroppo – inespresse, come testimoniato dal regredire progressivo della accettabile, pur se certamente migliorabile, situazione relativa al controllo pressorio che si era raggiunta in precedenza, il clinico ha bisogno del soccorso in prima persona del paziente, dei suoi familiari e delle farmacie territoriali. È grazie a loro che è possibile far suonare con tempestività tutti i campanelli di allarme possibili e suggerire al clinico ed al paziente i rimedi più idonei, tanto nel contesto della terapia farmacologica, quanto in quella dell'adozione di un corretto stile di vita.

Bibliografia

1. <https://www.osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservatorio-2018>
2. Tocci G, Nati G, Cricelli C, Parretti D, Lapi F, Ferrucci A, Borghi C, Volpe M. Prevalence and control of hypertension in the general practice in Italy: updated analysis of a large database. J Hum Hypertens. 2017;31(4):258-262.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the

- management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–3104.
4. Di Lonardo A, Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D, Giampaoli S. Time Trends of High Blood Pressure Prevalence, Awareness and Control in the Italian General Population : Surveys of the National Institute of Health. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2017;24(2):193-200.
5. Del Pinto R, Grassi G, Muiesan ML, Ferri C et al World Hypertension Day 2021 in Italy: Results of a Nationwide Survey. High Blood Pressure and cardiovascular Prevention 2022, in press
6. Anderson DL. Aliskiren. Drugs Today. 2007;43(12):849-55.
7. Omboni S, Ballatore T, Rizzi F, Tomassini F, Campolo L, Panzeri E. Feasibility of 24-h blood pressure telemonitoring in community pharmacies: the TEMPLAR project. J Hypertens. 2021;39(10):2075-2081.
8. De Feo M, Del Pinto R, Pagliacci S, Grassi D, Ferri C; Italian Society of Hypertension and Federfarma. Real-World Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Adult Diabetic Individuals: An Italian Nationwide Epidemiological Survey. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2021;28(3):301-307.
9. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24:987–1003.

Bracciale Intelli Wrap
MISURAZIONE
SEMPLICE
PER RISULTATI
AFFIDABILI

Così puoi dedicarti
alle cose
che ami fare.

BRACCIALE INTELLI WRAP

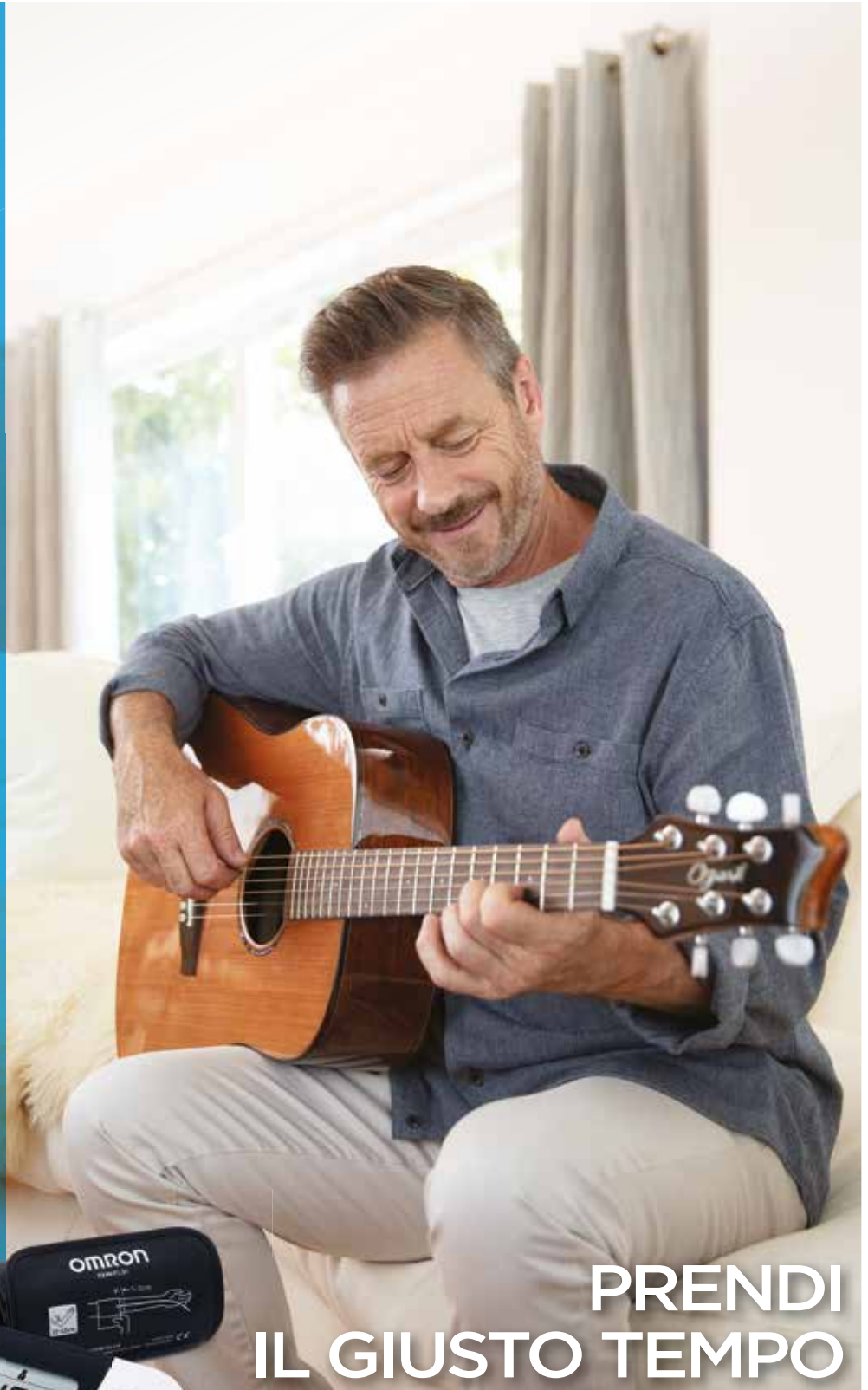
Risultati affidabili in tutte
le posizioni intorno
al braccio.

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)

Ipertensione e diabete: quando il gioco si fa duro...

Giorgia Cecchini¹, Arrigo F.G. Cicero², Giovambattista Desideri³

¹ Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna, Ospedale Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

³ Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università dell'Aquila

L'ipertensione arteriosa e il diabete mellito rappresentano i classici "cattivi compagni" in ragione della loro frequente coesistenza e del loro reciproco sinergismo nel condizionare un aumento del rischio cardiovascolare.

L'ipertensione arteriosa e il diabete mellito rappresentano i classici "cattivi compagni" in ragione della loro frequente coesistenza e del loro reciproco sinergismo nel condizionare un aumento del rischio cardiovascolare (Figura 1) (1,2,3). I pazienti ipertesi hanno un rischio di sviluppare il diabete 2-3 volte maggiore rispetto a quelli normotesi, mentre l'incidenza di ipertensione nei pazienti con diabete è circa due volte superiore a quella nei soggetti di pari età senza diabete, e dipende dal tipo di diabete (più frequente nei soggetti con diabete tipo 2), dall'età, dall'etnia e dalla presenza di obesità (4,5,6). È evidente come nella pratica clinica il medico si trovi spesso nelle condizioni di dover far fronte alle sfide che pone il trattamento antipertensivo nei pazienti diabetici. Non sorprende, quindi, che le diverse società scientifiche di area cardiovascolare e metabolica pongano particolare enfasi al controllo della pressione arteriosa nel paziente diabetico, proponendo delle raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche sostanzialmente sovrapponibili (4,5,6).

Screening dell'ipertensione arteriosa nel paziente diabetico

La pressione arteriosa dovrebbe essere misurata routi-

nariamente nel paziente diabetico a ogni visita; la diagnosi di ipertensione arteriosa (pressione sistolica >140 mmHg e/o pressione diastolica >90 mmHg) dovrebbe essere confermata con misurazioni pressorie ripetute, anche in giorni diversi; tutti i paziente diabetici dovrebbero misurare routinariamente la pressione a domicilio per identificare la possibile presenza di ipertensione "mascherata" o di ipertensione da "camice bianco"; la misurazione pressoria in ortostatismo dovrebbe essere effettuata in fase di diagnosi di ipertensione e poi ripetuta periodicamente nel corso del follow-up, o in caso di comparsa di sintomi da ipotensione e poi regolarmente una volta posta la diagnosi di ipotensione ortostatica (4,5,6).

Le linee guida richiamano l'attenzione sull'importanza per il paziente diabetico di una misurazione routinaria e accurata della pressione arteriosa che dovrebbe essere rilevata nel corso di ogni valutazione clinica, avendo cura di misurarla almeno la prima volta in entrambi gli arti superiori per individuare eventuali differenze legate a problematiche aterosclerotiche sottostanti (5,7). L'approccio convenzionale per misurare la pressione arteriosa è rappresentato dalla rilevazione in ambito ambulatoriale (pressione "office" o "clinica") da parte

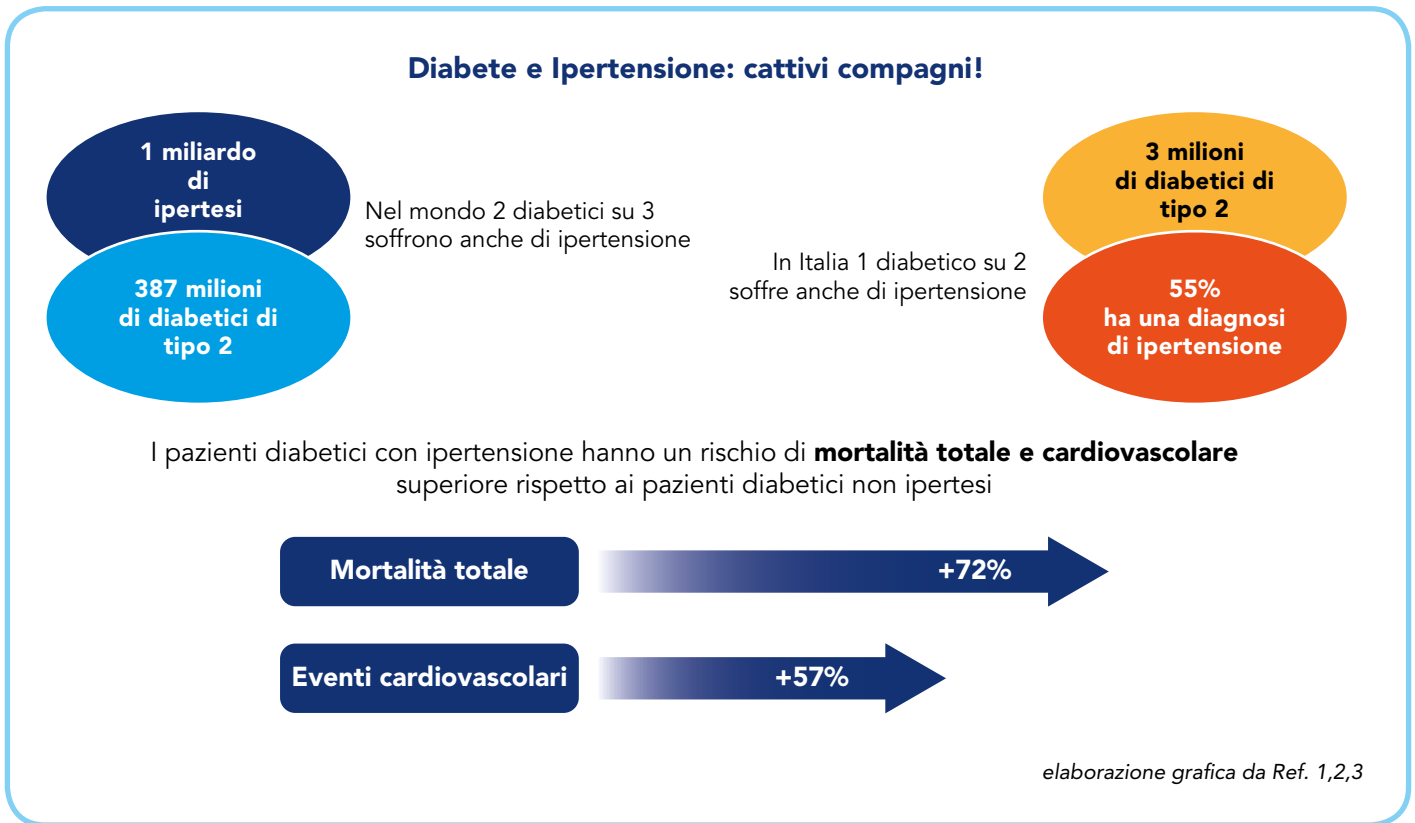


Figura 1

di personale adeguatamente addestrato, utilizzando dispositivi oscillometrici semiautomatici, con un bracciale di dimensioni adeguate per la circonferenza del braccio, avendo cura che il paziente sia in posizione seduta, con entrambi i piedi appoggiati sul pavimento e il braccio appoggiato su un supporto e posizionato all'altezza del cuore (7). Al fine di ridurre la variabilità delle misurazioni, la pressione arteriosa dovrebbe essere rilevata dopo 5 minuti di riposo, registrando 2-3 misurazioni a distanza di 1-2 minuti per poi calcolare la media dei valori registrati (5,7,8). Le varie linee guida per la gestione dell'ipertensione arteriosa sottolineano l'importanza dall'automisurazione pressoria domiciliare al fine di un corretto inquadramento clinico del paziente e del monitoraggio della risposta al trattamento (5,7). La misurazione domiciliare della pressione arteriosa, peraltro, fornisce preziose informazioni che sfuggono alla misurazione in ambito ambulatoriale, soprattutto per ciò che attiene la diagnosi di ipertensione "mascherata" e di ipertensione da "camice bianco" (Figura 2) (5,7,8,9). L'ipertensione "mascherata" è definita dal riscontro di una pressione clinica normale (<140/90

mmHg) e di una pressione domiciliare aumentata (>135/85 mmHg), mentre la situazione diametralmente opposta definisce l'ipertensione da "camice bianco" (o ipertensione clinica isolata) caratterizzata da aumentati livelli di pressione "office" e da normali livelli di pressione domiciliare (5,9). L'ipertensione "mascherata" è frequentemente associata ad altri fattori di rischio, tra cui il danno d'organo asintomatico, e a un aumentato rischio di sviluppare diabete e ipertensione sostenuta (5,9). L'opportunità di ricercare sistematicamente l'ipertensione "mascherata" deriva dall'evidenza del considerevole aumento del rischio cardiovascolare a essa connesso, circa 2 volte superiore rispetto al soggetto realmente normoteso (5,9). Nei pazienti diabetici l'ipertensione "mascherata" è associata a un aumentato rischio di nefropatia, specialmente quando l'aumento della pressione arteriosa è prevalente nelle ore notturne (10,11). Per questo motivo è opportuno considerare per questi pazienti un trattamento antipertensivo che preveda sia modifiche dello stile di vita che una terapia farmacologica, e monitorarne l'efficacia ricorrendo al controllo ambulatorio o alla misurazione domiciliare

Classificazione dei pazienti ipertesi sulla base dei valori rilevati con misurazione clinica e con la pressione domiciliare o monitorata

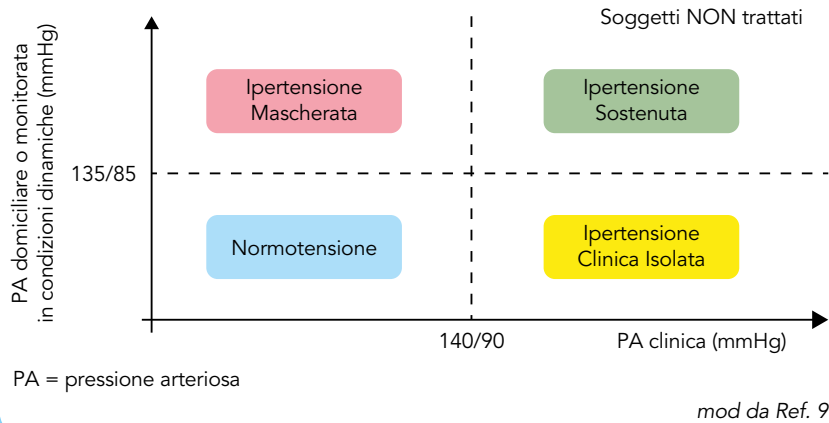


Figura 2

della pressione arteriosa (4,5). Nei pazienti con ipertensione da "camice bianco" il riscontro di danno d'organo è meno frequente rispetto a quanto si osserva nei pazienti con ipertensione sostenuta, e meno frequente è anche l'occorrenza di eventi cardiovascolari (5). Non è ancora chiaro, tuttavia, se i soggetti con ipertensione da "camice bianco" possano essere considerati simili ai normotesi, perché in alcuni studi il rischio cardiovascolare a lungo termine di questa condizione è risultato intermedio, tra quello dell'ipertensione sostenuta e quello della vera normotensione (5).

Target pressori nel paziente diabetico

Il trattamento antipertensivo è indicato in presenza di valori di pressione misurata in ambulatorio >140 mmHg per la sistolica e/o >90 mmHg per la diastolica; il trattamento deve essere individualizzato in base alle specifiche caratteristiche del paziente; il target di pressione sistolica è <130 mmHg, o anche meno se ben tollerato (ma non <120 mmHg); un target di pressione sistolica <130 mmHg potrebbe essere raccomandato nei pazienti a rischio particolarmente elevato di eventi cerebrovascolari, quali i pazienti con storia di stroke; negli individui ultrasessantacinquenni è raccomandato un target di pressione sistolica compreso tra 130 e 139 mmHg; il target raccomandato di pressione diastolica è <80 mmHg (ma non <70 mmHg) (4,5,6,7).

La definizione del target di pressione arteriosa da raggiungere nel paziente diabetico è oggetto di un

discreto dibattito scientifico che vede contrapposte le posizioni di chi sostiene l'opportunità di raggiungere target pressori particolarmente ambiziosi e quelle di chi suggerisce un approccio più conservativo.

Le raccomandazioni a seguire una strategia antipertensiva più rigorosa poggia sulle analisi combinate post hoc degli studi Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure (ACCORD-BP) e Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) (12,13,14), gli unici studi randomizzati che prevedevano l'assegnazione dei pazienti a un trattamento antipertensivo intensivo (target di pressione sistolica <120 mmHg) o conservativo (target di pressione sistolica <140 mmHg). Questi studi hanno confer-

mato i benefici del trattamento antipertensivo più aggressivo anche nei pazienti diabetici, seppure a spese di un tasso più elevato di eventi avversi severi. In linea con queste evidenze, un'analisi post hoc dello studio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial, ha dimostrato ridotti tassi di mortalità e ridotta incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti diabetici con valori pressori al basale <120/70 mmHg in terapia con perindopril+indapamide rispetto ai pazienti in terapia con placebo (14). Tali conclusioni sono concordi con quelle dello studio Hypertension Optimal Treatment (HOT), che ha evidenziato una riduzione del 51% degli eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici con target di pressione diastolica <80 mmHg rispetto a quelli con target <90 mmHg (16), e dell'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) che ha dimostrato outcome più favorevoli nei pazienti che avevano raggiunto un controllo pressorio più stringente (144/82 mmHg vs 154/87 mmHg) (17). Le evidenze a favore di

La definizione del target di pressione arteriosa da raggiungere nel paziente diabetico è oggetto di un discreto dibattito scientifico che vede contrapposte le posizioni di chi sostiene l'opportunità di raggiungere target pressori particolarmente ambiziosi e quelle di chi suggerisce un approccio più conservativo.

un approccio meno aggressivo sono parimenti robuste. Alcune evidenze metaanalitiche, infatti, sembrano dimostrare che i benefici del trattamento antipertensivo scompaiono per valori di pressione <130/80 mmHg, con un possibile incremento del rischio di morte per cause cardiovascolari e di infarto miocardico per valori pressori inferiori a tale soglia (18), eccezion fatta per il rischio di ictus che si riduce progressivamente con la pressione arteriosa (19).

Trattamento dell'ipertensione nel paziente diabetico

In presenza di valori pressori >140/90 mmHg è indicato l'avvio di un trattamento basato sull'adozione di stili di vita salutari e sull'uso di farmaci antipertensivi; l'approccio non farmacologico deve prevedere la riduzione dell'introito salino e del consumo di alcolici, l'aumento del consumo di frutta e verdura, un'attività fisica regolare (almeno 30 minuti di attività aerobica 5-7 volte a settimana), la correzione di un'eventuale eccedenza ponderale e la sospensione di un'eventuale abitudine tabagica; il trattamento farmacologico dovrebbe prevedere una terapia di combinazione con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) o un inibitore del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II (ARB) insieme a un calcio antagonista o un diuretico tiazidico o similtia-

zidico; la terapia farmacologica deve sempre prevedere l'uso di ACE-I o ARB in quanto questi trattamenti hanno dimostrato una superiore efficacia rispetto ad altri trattamenti nel ridurre l'albuminuria e nel rallentare la progressione della nefropatia diabetica (4,5,6,7).

Il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa nel paziente diabetico è di importanza strategica nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, particolarmente elevato in questa categoria di ipertesi. Nel paziente con malattia diabetica conclamata le evidenze dello studio ADVANCE, ad esempio, forniscono una chiara dimostrazione di efficacia protettiva della combinazione perindopril+indapamide nel ridurre gli eventi cardiovascolari (Figura 3) (20). Lo studio ha arruolato 11.140 pazienti affetti da diabete di tipo 2 che sono stati assegnati in maniera randomizzata al trattamento con l'associazione perindopril+indapamide o all'assunzione di placebo, in aggiunta alla terapia farmacologica codificata per questi pazienti. Dopo un periodo medio di 4,3 anni di follow-up, nei pazienti assegnati al gruppo perindopril+indapamide è stata osservata una significativa diminuzione del rischio relativo di eventi maggiori macro e microvascolari (-9%, p=0,04), della mortalità cardiovascolare (-18%, p=0,03) e della mortalità per tutte le cause (-14%, p=0,03). Sulla base dei

Riduzione della mortalità nei pazienti diabetici trattati con la combinazione perindopril+indapamide – studio ADVANCE

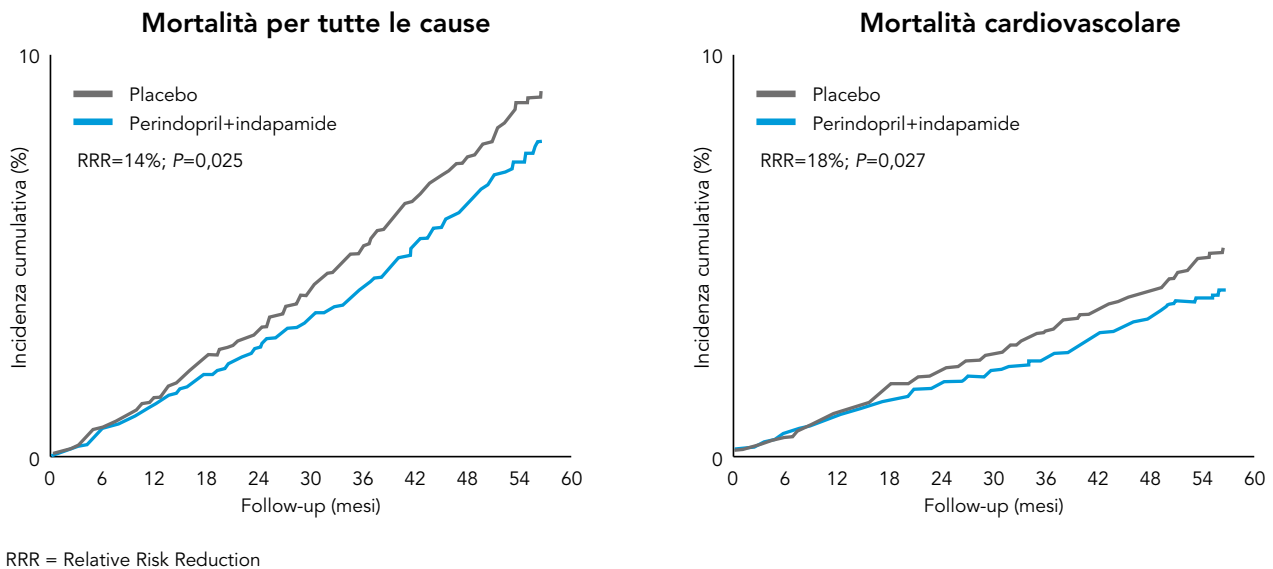


Figura 3

Nel paziente con malattia diabetica conclamata le evidenze dello studio ADVANCE forniscono una chiara dimostrazione di efficacia protettiva della combinazione perindopril+indapamide nel ridurre gli eventi cardiovascolari.

risultati ottenuti si può stimare che nell'arco di 5 anni sarebbe possibile prevenire un decesso ogni 79 pazienti assegnati al trattamento attivo con l'associazione pre-costituita perindopril+indapamide. I dati dello studio ADVANCE appaiono ancor più rilevanti se si considerano le peculiarità dei pazienti reclutati, diabetici con una storia di malattia cardiovascolare o almeno un fattore di rischio addizionale, per tre quarti anche ipertesi in trattamento farmacologico. I dati ottenuti da una sottoanalisi dello studio ADVANCE sembrano fornire anche una chiara indicazione di efficacia della triplice terapia di combinazione ACE-inibitore+diuretico+calcio-antagonista in termini di riduzione degli "hard end-points", evidenziando una riduzione significativamente maggiore del rischio relativo di morte (-28%) nei pazienti che al momento dell'arruolamento assumevano anche un calcio-antagonista oltre al trattamento oggetto di valutazione di efficacia nello studio (21).

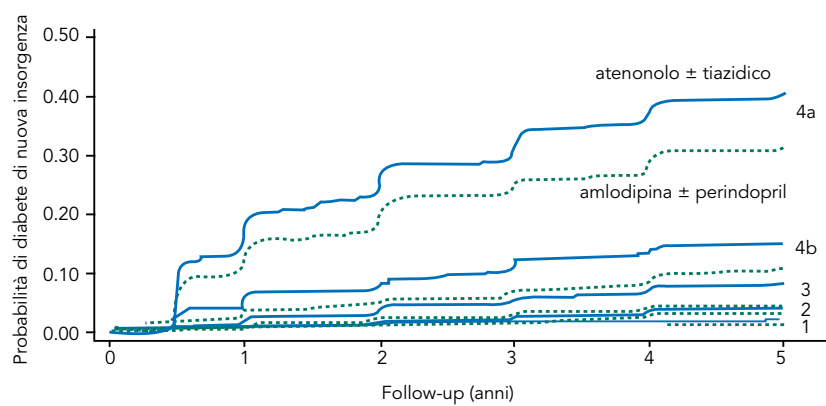
È interessante notare come nell'ambito della terapia diuretica nel trattamento dell'ipertensione arteriosa indapamide-diuretico similtiazidico occupi una posizione di assoluto rilievo in ragione di un meccanismo d'azione unico ed esclusivo che combina l'effetto sul bilancio idrosalino con una serie di effetti additivi che possono essere così sintetizzati:

- riduzione dell'attivazione del sistema nervoso simpatico;
- proprietà calcio-antagoniste;
- incremento della produzione di prostaciclina;
- protezione contro i radicali ossidanti e dotati di lesività nei confronti della funzione endoteliale (22).

L'insieme di queste proprietà ne giustifica la spiccata efficacia antiipertensiva anche in monoterapia, ma anche la capacità di svolgere un'efficace protezione nei confronti del danno d'organo. Indapamide, inoltre, non condivide l'innegabile effetto prodiabetogeno e iperuricemizzante dei

diuretici tiazidici, che di per sé si traduce in un eccesso di rischio cardiovascolare in ragione delle evidenze che dimostrano come un aumento dei livelli plasmatici di acido urico determinino un incremento della presenza di danno d'organo subclinico e del rischio relativo delle principali complicanze cardiovascolari (22). Indapamide sembra, quindi, rappresentare la terapia diuretica di riferimento per il trattamento dell'ipertensione arteriosa complicata da alterazioni palesi o potenziali del profilo metabolico che sono oggi presenti in almeno il 50% della popolazione ipertesa. Un'ulteriore peculiarità di indapamide (rispetto alla classe dei diuretici tiazidici, incluso clortalidone) è rappresentata dalla sua capacità di influire favorevolmente nei confronti della funzionalità renale, il cui declino accelerato rappresenta oggi uno degli aspetti più evidenti di danno d'organo e al tempo stesso una delle determinanti più efficaci di rischio cardiovascolare (22). Questi molteplici e peculiari effetti benefici di indapamide rendono ragione del vantaggio addizionale in termine di protezione cardiovascolare che può esercitare rispetto ai diuretici tiazidici a parità di riduzione pressoria, tanto rilevante da spingere un esperto come Norman M. Kaplan a considerare indapamide il miglior diuretico per il trattamento dell'ipertensione (23). L'effetto metabolico sfavorevole di alcuni trattamenti antipertensivi o, all'opposto, le potenzialità eumetaboliche di altri sono alla base dei risultati del-

Curve di Kaplan-Meier per l'incidenza di diabete mellito nei pazienti arruolati nello studio ASCOT-BPLA distinti in base ai quartili di rischio di sviluppare diabete (il quartile superiore è stato ulteriormente suddiviso in due gruppi di uguali dimensioni, 4a e 4b)



mod. da Ref. 24

Figura 4

lo studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), in cui il rischio di diabete mellito di nuova insorgenza – outcome terziario predefinito – nei pazienti trattati con la combinazione perindopril+amlodipina è risultato ridotto del 34% rispetto ai pazienti trattati con la combinazione atenololo/diuretico tiazidico, indipendentemente dal livello di rischio di sviluppare diabete mellito dei singoli pazienti al momento dell'arruolamento (Figura 4) (24). Queste evidenze di una particolare efficacia protettiva di alcuni trattamenti antipertensivi appare di non trascurabile importanza nella gestione di alcuni pazienti, quali gli ipertesi diabetici, nei quali è fondamentale massimizzare la resa protettiva di ogni determinata riduzione pressoria.

Nel corso degli ultimi anni un crescente numero di evidenze hanno dimostrato come alcuni farmaci ipoglicemizzanti, principalmente appartenenti alla classe degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2i), potrebbero contribuire in misura non trascurabile al controllo della pressione arteriosa nel paziente diabetico (5,6). Indubabilmente, gli SGLT-2i possono essere considerati promettenti farmaci di grande utilità tra le scelte terapeutiche per il controllo del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici ipertesi, in considerazione del fatto che sono farmaci ben tollerati, migliorano il profilo glico-metabolico, contribuiscono a migliorare il controllo pressorio nelle 24 ore, inducono diuresi osmotica e verosimilmente riducono il carico del ventricolo sinistro.

Conclusione

L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle principali determinanti prognostiche nel paziente diabetico in grado di influenzare sfavorevolmente l'evoluzione delle complicanze micro e macrovascolari della malattia. Robuste evidenze scientifiche dimostrano l'efficacia protettiva della terapia antipertensiva nel paziente diabetico. È fondamentale, quindi, ridurre la pressione arteriosa al target minimo di <140/90 mmHg nella generalità dei pazienti prevedendo target più ambiziosi nei pazienti a rischio cardiovascolare particolarmente elevato e/o che tollerino riduzioni pressorie più importanti. Le modifiche dello stile di vita rappresentano uno dei pilastri su cui poggia il trattamento antipertensivo del paziente diabetico iperteso, unitamente al trattamento farmacologico con ACE-I, ARB, calcio antagonisti diidropiridinici e diuretici similtiazidici, trattamenti

che più di altri hanno dimostrato un'efficacia protettiva. Il trattamento dovrebbe essere sempre individualizzato in base alle specifiche caratteristiche del paziente, prediligendo quelle strategie terapeutiche e quelle molecole per le quali esistono evidenze particolarmente robuste di un'efficacia protettiva superiore.

Bibliografia

1. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380:601-10.
2. WHO 2013 A global brief on Hypertension. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/a-global-brief-on-hypertension-silent-killer-global-public-health-crisis-world-health-day-2013>
3. Ministero della salute programmazione sanitaria commissione nazionale diabete. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf
4. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1273-1284.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* (2020) 41, 255-323
7. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines
8. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al.; Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45: 142–161
9. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26(8):1505-26.
10. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797–805.
11. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, et al. Masked nocturnal

- hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52: 1258–1264.
12. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th et al. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care*. 2017;40:1733-1738.
 13. Beddhu S, Chertow GM, Greene T et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Standard Glycemic Control and in Those Without Diabetes Mellitus: Reconciling Results From ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009326.
 14. Aggarwal R, Steinkamp J, Chiu N et al. Intensive Blood Pressure Targets for Diabetic and Other High-Risk Populations: A Pooled Individual Patient Data Analysis. *Hypertension*. 2018;71:833-839.
 15. Rahman F, McEvoy JW, Ohkuma T et al. Effects of Blood Pressure Lowering on Clinical Outcomes According to Baseline Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 2019;73:1291-1299.
 16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-1762.
 17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703–713.
 18. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
 19. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-615.
 20. ADVANCE collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40
 21. Chalmers J, Arima H, Woodward M et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension* 2014; 63:259-264.
 22. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension*. 2015;65:1041-1046.
 23. Kaplan N. Indapamide: is it the better diuretic for hypertension? *Hypertension* 2015;65(5):983-4.
 24. Gupta AK, Dahlof B, Dobson J, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care*. 2008;31(5):982-8.

I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione: focus sul Nebivololo

Gianfranco Sinagra¹, Aldostefano Porcari^{1,2}, Mario Chiatto³, Davide Stolfo^{1,4}

¹ Centro per la Diagnosi e Cura delle Cardiomiopatie, Dipartimento Cardioracovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Università di Trieste

² National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, University College London, Royal Free Campus, Rowland Hill Street, London NW3 2PF, UK

³ UOC di Cardiologia, UTIC, Ospedale Civile dell'Annunziata, Cosenza, Italy

⁴ Division of Cardiology, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Il Nebivololo, un β -bloccante di terza generazione, è un farmaco indicato per l'ipertensione essenziale e per lo scompenso cardiaco cronico dell'anziano. Ha un profilo farmacologico unico: è il β -bloccante più selettivo per β_1 (elevata cardioselettività e tollerabilità); inoltre, ha proprietà vasodilatanti e antiossidanti grazie all'incremento della produzione di ossido nitrico.

1. L'ipertensione arteriosa: eziopatologia e focus sul sistema adrenergico

L'ipertensione arteriosa viene definita come la rilevazione di una pressione arteriosa sistolica (SBP) > 140mmHg e/o diastolica >90mmHg (DBP) (1). Sulla base delle multifattoriali origini eziopatologiche dell'ipertensione arteriosa si distingue generalmente fra ipertensione primitiva e secondaria. Quest'ultima, trova origine in condizioni mediche preesistenti come stenosi dell'arteria renale o iperaldosteronismo primitivo; in questo caso, il trattamento è mirato all'eliminazione della causa di ipertensione sottostante (2). L'ipertensione primitiva (o essenziale), invece, solitamente origina da un errato stile di vita e/o predisposizioni genetiche e rappresenta il 90-95% di tutti i casi di ipertensione diagnosticati: essa viene quindi trattata tramite modifiche dello stile di vita e l'assunzione di farmaci antipertensivi, qualora necessario.

Tra i vari fattori coinvolti nell'insorgenza dell'ipertensione, è importante citare obesità, stress e eccessiva assunzione di alcol e sale, che concorrono ad alterazioni dei sistemi di ritenzione e escrezione del sodio,

disfunzione endoteliale e attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e del tono adrenergico (3). L'attivazione del SNS, mediata da elevati livelli di catecolamine circolanti, porta infatti ad un incremento sia della frequenza e contrattilità cardiaca sia della funzionalità del RAAS (Sistema renina-angiotensina-aldosterone) causando quindi ritenzione di acqua e sodio e vasocostrizione periferica (3).

Le principali catecolamine coinvolte nell'attivazione del tono adrenergico sono i neurotrasmettitori adrenalina e noradrenalina, che esercitano il loro effetto legandosi a specifici recettori adrenergici di superficie, suddivisi in α e β (4). In particolare, l'attivazione dei recettori α_1 adrenergici, localizzati nei vasi sanguigni periferici, porta alla loro costrizione. Allo stesso modo, l'attivazione del recettore β_2 , localizzato principalmente nella muscolatura liscia bronchiale e dei grandi vasi periferici, conduce a contrazione muscolare e conseguente costrizione bronchiale e vasale (4). Il recettore β_3 , invece, risulta essere principalmente localizzato nel tessuto adiposo, dove sembra svolgere il ruolo di attivazione di lipasi che agiscono sui trigliceridi di deposito (5).

Esistono 3 generazioni di β -bloccanti. La prima generazione non presenta un'affinità selettiva per β_1 o β_2 , la seconda garantisce selettività superiore per β_1 , mentre la terza è caratterizzata da proprietà aggiuntive oltre al β_1 -antagonismo.

Il muscolo cardiaco esprime tutti e 3 i recettori appartenenti alla famiglia dei recettori β -adrenergici, che rivestono il ruolo di regolazione della frequenza e della contrattilità cardiaca in risposta ad adrenalina e noradrenalina; tuttavia, il recettore β -adrenergico con una selettiva predominanza nel muscolo cardiaco risulta essere il β_1 (6).

Riassumendo, l'attivazione dei recettori adrenergici comporta una varietà di effetti cardiovascolari come un'azione ionotropa, cronotropa e lusitropa positiva a livello del muscolo cardiaco (aumento della contrattilità, frequenza e velocità di rilassamento) e una costrizione dei vasi periferici, che concorrono certamente all'eziopatogenesi e al mantenimento dell'ipertensione arteriosa.

Tuttavia, il sistema adrenergico non è il solo contribuente al tono e alla costrizione vascolare; infatti, l'endotelio stesso è in grado di produrre, in risposta a stimoli fisiologici o patologici, una serie di mediatori vasocostrittori o dilatatori. Fra questi ultimi, è utile ricordare in particolar modo l'ossido nitrico (NO) che gioca un ruolo principale nella regolazione del tono vascolare e della pressione arteriosa.

2. Farmaci antipertensivi: classe dei β -bloccanti

I β -bloccanti sono una classe di farmaci utilizzata da più di 30 anni nella terapia antipertensiva (7). Nonostante siano accomunati dal meccanismo d'azione, in quanto antagonisti di recettori adrenergici, le molecole appartenenti a questa classe si differenziano marcatamente per diversi parametri che impattano sull'effetto clinico: il profilo di selettività d'azione per β_1 e β_2 , l'eventuale attività simpaticomimetica intrinseca, il differente grado di solubilità che influisce sull'assorbimento a livello del sistema nervoso centrale, il profilo farmacocinetico e proprietà aggiuntive di agonismo inverso o di vasodilatazione (7).

Esistono 3 generazioni di farmaci β -bloccanti, col tempo introdotte nella pratica clinica (7). La prima generazione include molecole che non presentano un'affinità selettiva per β_1 o β_2 ; di conseguenza, a

causa dell'azione antagonizzante su β_2 a livello periferico, l'utilizzo di questa generazione di farmaci causa comuni e rilevanti effetti collaterali come il broncospasmo, la vasocostrizione periferica (causa di sensazione di arti freddi e disfunzione erettile) e l'aumento di peso (dovuto all'antagonismo dei recettori β_2 a livello del pancreas) (6,7). Gli effetti collaterali appena citati non solo incidono in modo rilevante sulla qualità della vita dei pazienti, ma sono anche alla base della controindicazione di questa generazione di β -bloccanti per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con alterazioni metaboliche o asmatici. Dall'esigenza di evitare gli effetti collaterali dovuti dall'antagonismo dei recettori β_2 , mantenendo però l'azione antipertensiva a livello cardiaco data dal blocco dei recettori β_1 , sono nati i farmaci β -bloccanti di seconda generazione, caratterizzati da una selettività superiore (ma non assoluta) e dose-dipendente per il recettore β_1 e quindi meglio tollerati, soprattutto nei pazienti respiratori o con patologie vascolari periferiche (7). La terza generazione di β -bloccanti, invece, è composta da molecole sia selettive sia non selettive per β_1 che però possiedono proprietà aggiuntive (7) (come la capacità vasodilatatoria di stimolare la produzione di NO) che devono essere prese in considerazione per ottimizzare una terapia di tipo personalizzato.

Inoltre, come già accennato, alcuni farmaci β -bloccanti possiedono un'attività simpaticomimetica intrinseca (ISA), ovvero una residua capacità di stimolare l'attività basale dei β -recettori, agendo come agonisti parziali in assenza di catecolamine (7); questa caratteristica può diventare funzionale qualora fosse necessario limitare una condizione di eccessiva bradicardia a riposo.

Infine, alcune molecole appartenenti alla classe dei β -bloccanti, possono esercitare un meccanismo d'azione da agonista inverso (7): in questo caso, a differenza degli antagonisti competitivi che si sostituiscono al ligando endogeno, le molecole possono agire inibendo l'attività recettoriale basale anche in assenza di catecolamine.

Tutte le proprietà presentate, quindi, entrano in gioco nel definire il profilo di un β -bloccante, in un'ottica di terapia centrata sulle esigenze e caratteristiche cliniche del paziente. Da ricordare, infine, che secondo le linee guida europee, l'utilizzo dei β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione è particolarmente raccomandato in specifiche condizioni, come in presenza di una evidente ed eccessiva stimolazione simpatica.

3. NEBIVOLOLO

IL NEBIVOLOLO A COLPO D'OCCHIO:



3.1 Indicazioni e posologia

Il Nebivololo è una molecola β -bloccante sviluppata negli anni '80 e introdotta nella pratica clinica in Europa nel 1997 (8). Le indicazioni terapeutiche approvate per il Nebivololo sono per il trattamento di:

- Ipertensione essenziale;
- Scompenso cardiaco cronico stabile di grado lieve e moderato in aggiunta alle terapie standard nei pazienti anziani di età ≥ 70 anni.

Riguardo al trattamento dell'ipertensione, il Nebivololo somministrato a dose singola giornaliera riduce la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, a riposo e durante esercizio, sia in soggetti normotesi che in pazienti ipertesi. La posologia indicata prevede l'assunzione di 5 mg al giorno, possibilmente mantenendo sempre lo stesso orario.

L'effetto antipertensivo del Nebivololo è evidente dopo 1-2 settimane dall'inizio del trattamento e, nonostante possano essere necessarie 4 settimane per il raggiungimento della risposta ottimale, esso si mantiene durante il trattamento cronico. Come gli altri β -bloccanti, il Nebivololo può essere utilizzato in monoterapia o in associazione; nebivololo è disponibile anche in associazione preconstituita con idroclorotiazide (12,5-25 mg), combinazione con documentata evidenza di efficacia antipertensiva addizionale (9).

Per quanto riguarda il trattamento dello scompenso cardiaco, invece, la somministrazione di Nebivololo deve prevedere una graduale titolazione della dose. L'iniziale aumento del dosaggio deve essere effettuato ad intervalli di 1-2 settimane in base alla tollerabilità del paziente, come segue: 1,25 mg di Nebivololo, da aumentare a 2,5 mg una volta al giorno, poi a 5 mg una volta al giorno e successivamente a 10 mg una volta al giorno. La dose massima raccomandata è di 10 mg di Nebivololo una volta al giorno. La dose massima raccomandata potrebbe non essere tollerata da tutti i pazienti. Se necessario, il dosaggio raggiunto può essere anche diminuito gradualmente e poi adeguatamente rimodulato in base alle specifiche esigenze del paziente.

3.2 Meccanismo d'azione

Il Nebivololo appartiene alla terza generazione di β -bloccanti e, infatti, possiede non solo un'elevata selettività per β_1 , ma anche proprietà vasodilatatorie (8).

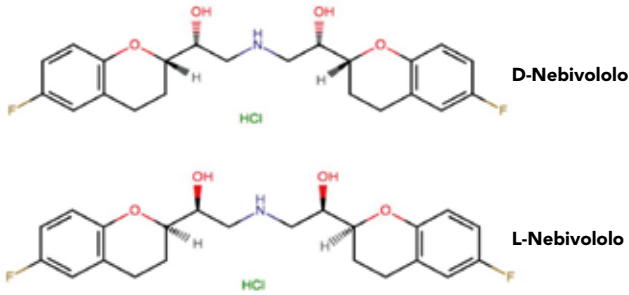
In particolare, il Nebivololo è la molecola, rispetto ai β -bloccanti di generazioni precedenti, con più alta selettività per β_1 (8,10); inoltre, non sembra possedere né ISA né antagonismo α -adrenergico (8).

La struttura del Nebivololo è caratterizzata da moderata lipofilia e dalla presenza di centri chirali: infatti, esso viene somministrato come racemato di due enantiomeri (D-nebivololo e L-nebivololo, Figura 1) che possiedono attività farmacologiche diverse (8).

Il D-nebivololo è il responsabile dell'attività a livello cardiaco e renale di antagonismo competitivo di β_1 , per il quale risulta 175 volte più affine rispetto al suo enantiomero L-nebivololo. Quindi, il D-nebivololo media, attraverso il blocco del recettore β_1 , l'azione cronotropa, inotropica e lusitropica negativa nel muscolo cardiaco e la riduzione del rilascio di renina (con conseguente riduzione dell'attivazione del RAAS) a livello dell'apparato iuxtaglomerulare (8).

Invece, l'L-nebivololo è coinvolto nel rilascio di NO da

Struttura chimica dei due enantiomeri del Nebivololo: D-nebivololo e L-nebivololo



Modificato da Olawi et al., *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019.

Figura 1

parte dell'endotelio, conferendo al farmaco attività vasodilatatoria (8,11–14); nonostante questo effetto sia stato dimostrato in diversi studi, l'esatto meccanismo d'azione sottostante rimane non chiaro. Tuttavia, l'opzione più accreditata, sembra essere quella riguardante un aumento dell'attività dell'enzima produttore di NO a livello endoteliale (ossido nitrico sintasi endoteliale, eNOS) e il conseguente incremento del rilascio di NO. Gli effetti principali derivanti dall'aumento dei livelli di NO sono la vasodilatazione (14), mediata da un decremento dei livelli di calcio all'interno delle cellule della muscolatura liscia vascolare, e la riduzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) (8), che sono causate da fumo, ipertensione, ipercolesterolemia ecc., e che concorrono all'insorgenza di disfunzione endoteliale. È importante sottolineare come, sia la presenza di ROS sia la carenza di NO circolanti siano fattori con un ruolo comprovato nello sviluppo dell'ipertensione essenziale (15,16). Inoltre, elevati livelli di NO sono in grado di inibire la proliferazione di cellule della muscolatura liscia vascolare e la conseguente iperplasia, riducendo quindi il tono vascolare e la pressione arteriosa (17). Per questi motivi, l'azione sinergica del Nebivololo nel ridurre la pressione arteriosa e nell'aumentare il rilascio di NO nei pazienti che lo assumono, sembra essere associata ad un miglioramento della disfunzione endoteliale intesa come una progressiva perdita, a seguito di danni causati da fumo/ipertensione/ipercolesterolemia ed altri fattori di rischio cardiovascolari, delle tipiche proprietà endoteliali come la regolazione vasomotoria e la modulazione in senso inibitorio dell'adesione/aggregazione piastrinica e dei fenomeni coagulativi.

Infine, il Nebivololo è anche un agonista dei recettori β_3 a livello del tessuto adiposo (18,19), inducendo lipolisi (degradazione e rimozione dei grassi di deposito) e termogenesi attraverso l'attivazione del metabolismo energetico, della funzione mitocondriale e del consumo di ossigeno. In aggiunta, un'azione agonista sui recettori β_3 presenti sull'adipocita e sul muscolo scheletrico potrebbe rivestire un ruolo nell'incrementare la sensibilità insulinica, portando ad una maggiore captazione del glucosio; è stata infine dimostrata la presenza dei recettori β_3 anche a livello endoteliale dove, a seguito della loro attivazione, conduce alla stimolazione della NO sintasi che produce NO a partire dall'amminoacido arginina (20,21). L'attivazione dei recettori β_3 a livello endoteliale può quindi essere alla base delle proprietà vasodilatatorie del Nebivololo. L'azione su β_3 a livello cardiaco rimane ancora oggi invece poco investigata, ma i primi studi sembrano confermare un meccanismo cardio-protettivo (8).

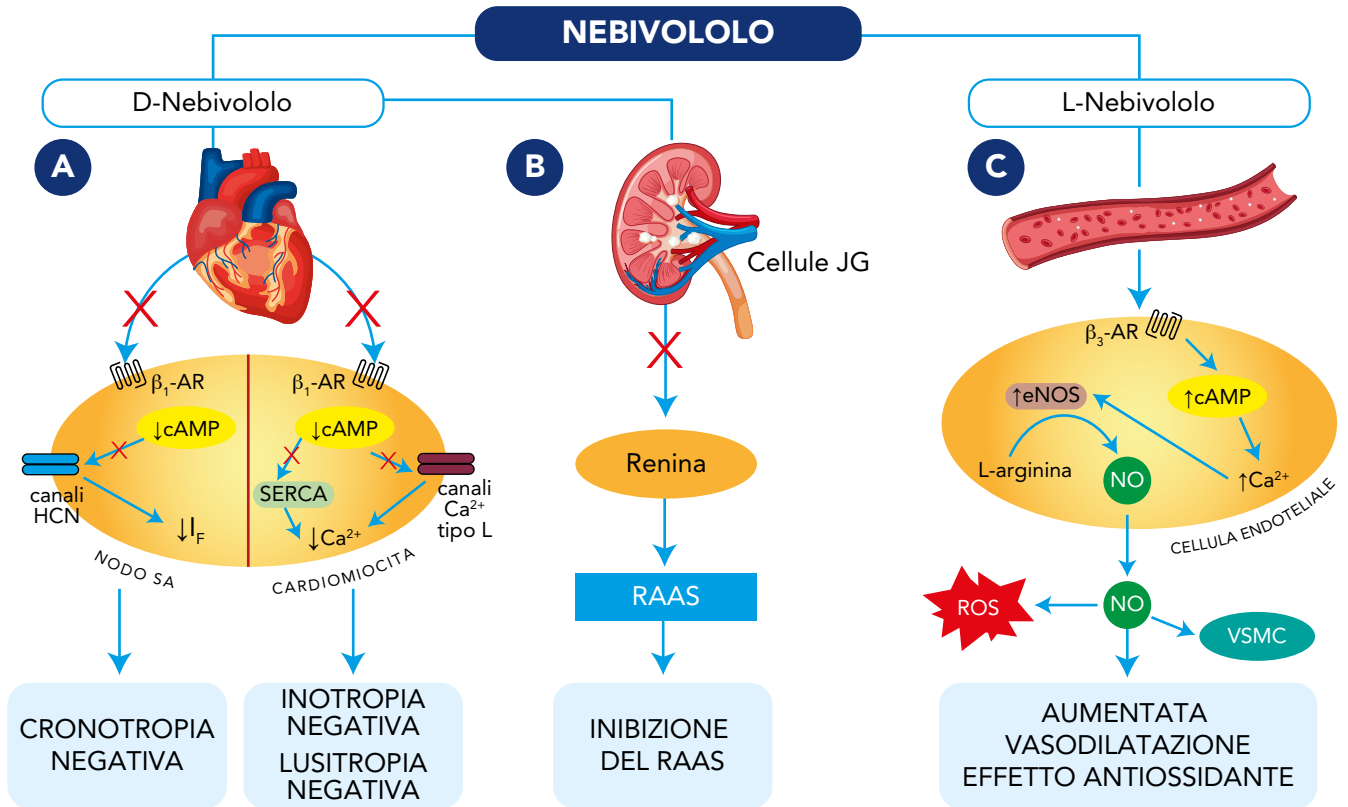
I meccanismi d'azione farmacologica del Nebivololo, sono illustrati in Figura 2.

3.3 Farmacocinetica

L'assorbimento di entrambi gli enantiomeri del Nebivololo avviene rapidamente dopo assunzione per via orale e non è influenzato dalla concomitanza con i pasti. Tuttavia, il metabolismo del Nebivololo coinvolge l'isoenzima CYP2D6 e, di conseguenza, non è raccomandata l'assunzione concomitante con sostanze che inibiscono questo enzima come paroxetina, fluoxetina, tioridazina e chinidina. Il metabolismo del Nebivololo per idrossilazione aromatica è quindi soggetto al polimorfismo genetico di CYP2D6: la biodisponibilità orale del Nebivololo è in media del 12% nei metabolizzatori rapidi ed è praticamente completa nei metabolizzatori lenti. A causa della variabilità nella velocità del metabolismo, la dose di Nebivololo deve sempre essere adattata individualmente alle esigenze del singolo paziente: i metabolizzatori lenti, perciò, potrebbero richiedere dosi più basse.

Nella maggior parte dei soggetti (metabolizzatori rapidi) lo steady-state viene raggiunto entro 24 ore per il Nebivololo ed entro alcuni giorni per gli idrossi-metaboliti. Nel plasma, entrambi gli enantiomeri del Nebivololo sono prevalentemente legati all'albumina. L'eliminazione del farmaco e dei metaboliti avviene sia per via urinaria che fecale. Per quanto riguarda le interazioni con altri medicinali, le indicazioni corrispondono a quelle generalmente descritte per tutti gli antagonisti β -adrenergici; l'associazione del Nebivololo è quindi non raccomandata

Panoramica dei meccanismi d'azione del Nebivololo a livello del muscolo cardiaco, del rene e del sistema vascolare



(A) Il D-nebivololo agisce da antagonista del recettore adrenergico β_1 (β_1 -RA) a livello cardiaco: questo, nel nodo seno atriale (SA), diminuisce la concentrazione intracellulare di cAMP che inibisce direttamente i canali HCN e di conseguenza la corrente funny (I_f). Il risultato di questa azione è la riduzione della velocità di conduzione del potenziale d'azione, con successivo effetto cronotropo negativo. A livello del cardiomiocita, invece, la diminuzione intracellulare di cAMP porta all'inibizione sia dei canali del calcio di tipo L (che trasportano il Ca^{2+} extracellulare all'interno del miocita) sia delle calcio ATP-asi SERCA (che trasportano nel citosol Ca^{2+} dal deposito dei reticoli sarcoplasmatici). L'effetto finale di questa azione sarà inotropia e lusitropia negativa. **(B)** Il blocco dei β_1 -RA nelle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare (JG) del rene da parte del D-nebivololo, causa una riduzione del rilascio di renina che inibisce l'attivazione del RAAS. **(C)** L' L-nebivololo, agendo come agonista sui recettori β_3 , promuove la sintesi di NO mediato da eNOS, tramite l'aumento dei livelli citoplasmatici di cAMP e Ca^{2+} . L'ossido nitrico rilasciato agisce come antiossidante e mediatore vasodilatatorio sulle VSMC (cellule muscolari lisce vascolari).

Modificato da Olawi et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019.

Figura 2

con antiaritmici di classe I, calcioantagonisti e antipertensivi ad azione centrale.

3.4 Sicurezza e tollerabilità

Gli effetti collaterali più comuni durante l'assunzione del Nebivololo sono cefalea, affaticamento e parestesia. Altri effetti collaterali non comuni sono invece incubi e depressioni (dovuti alla moderata lipofilia della molecola che è quindi in grado di raggiungere il sistema nervoso centrale), bradicardia, broncospasmo e ipotensione. Tut-

tavia, grazie alla sua elevata selettività per il recettore β_1 rispetto a β_2 , il Nebivololo risulta essere meglio tollerato rispetto ai farmaci di generazioni precedenti (22,23). Infatti, effetti collaterali piuttosto comuni in pazienti che assumono β -bloccanti di prima e seconda generazione come bradicardia e sindrome di Raynaud (causata da vasocostrizione periferica), si verificano in maniera più sporadica durante l'assunzione del Nebivololo. Analogamente, in corso di assunzione di nebivololo, sono meno frequenti effetti indesiderati piuttosto rilevanti per altri

b-bloccanti non selettivi come broncocostrizione, asma e disfunzioni metaboliche (es: propensione allo sviluppo del diabete di tipo II) dipendenti dall'antagonismo periferico del recettore β_2 . Per questo motivo, il Nebivololo non sembra quindi alterare né la performance sportiva durante l'esercizio fisico in soggetti sani (22), né la glicemia nei pazienti diabetici (24). Infine, per la sua proprietà vasodilatatoria NO-dipendente, il Nebivololo è, attualmente, il β -bloccante con un effetto neutro sulla funzione erettile (8).

A causa di mancanza di dati, l'utilizzo del Nebivololo per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con insufficienza epatica o in bambini/adolescenti è controindicato. Per i pazienti con insufficienza renale o con età maggiore di 65 anni, invece, la dose iniziale consigliata è di 2,5 mg al giorno, che può essere successivamente aumentata a 5 mg. Infine, nei pazienti di età maggiore di 75 anni, la somministrazione di Nebivololo deve essere attentamente monitorata.

Il Nebivololo non deve essere poi usato in gravidanza se non in caso di assoluta necessità; infatti, esso ha effetti farmacologici che possono essere dannosi sulla gestazione e sul feto. Inoltre, basandosi su dati pre-clinici, il Nebivololo sembrerebbe essere escreto dal latte materno: per questo motivo, l'allattamento al seno non è consigliato durante l'assunzione di questo farmaco.

Come per tutti gli altri β -bloccanti, il Nebivololo è poi controindicato in caso di malattia del nodo del seno, storia di broncospasmo e asma bronchiale, feocromocitoma non trattato, acidosi metabolica, bradicardia (frequenza cardiaca < 60 bpm prima dell'inizio del trattamento) e gravi disturbi circolatori periferici.

Nonostante il Nebivololo non alteri la glicemia, esso va utilizzato con cautela nei pazienti diabetici che assumono insulina o altri farmaci antidiabetici orali, in quanto può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia come la tachicardia e le palpitazioni.

3.5 Studi clinici più rilevanti

- The SENIORS Study (25) (2005): il Nebivololo è efficace e ben tollerato nei pazienti anziani con scompenso cardiaco

Lo studio SENIORS (25) (Study of the effect of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) è stato uno studio chiave nella dimostrazione dell'efficacia e sicurezza del Nebivololo nel trattare pazienti anziani con scompenso cardiaco. La struttura di questo studio internazionale è randomizza-

Il SENIORS STUDY, dimostra l'efficacia del Nebivololo nel ridurre morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari nei pazienti over 75 con scompenso cardiaco. Lo YESTONO STUDY conferma che il Nebivololo non altera il profilo metabolico e glicemico dei pazienti diabetici. Infine, il MR NOED STUDY conferma che il Nebivololo non ha effetti negativi sulla funzionalità erettile.

ta, a doppio cieco e multicentrica. Numerosi trial clinici hanno dimostrato che l'assunzione di β -bloccanti è in grado di portare beneficio nei pazienti con scompenso cardiaco, determinando una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione e di morte (26–28). Tuttavia, al tempo dello studio, mancavano ancora dati riguardanti efficacia e sicurezza del Nebivololo su un'ampia coorte di pazienti anziani con scompenso cardiaco, nei quali la somministrazione di β -bloccanti deve essere attentamente monitorata (25). Era quindi necessario svolgere maggiori approfondimenti sull'equilibrio tra efficacia e tolleranza in pazienti anziani con scompenso cardiaco, indipendentemente dalla frazione di eiezione. Il Nebivololo, essendo un β -bloccante con un profilo peculiare, risultava essere potenzialmente più tollerato da questo gruppo di pazienti. In particolare, nello studio è stato valutato l'effetto del Nebivololo sulla morbilità e mortalità di pazienti ≥ 70 anni (età media 76 anni) con scompenso cardiaco, in confronto ad un gruppo placebo. L'assunzione del Nebivololo nel trattamento dello scompenso cardiaco prevedeva, come di prassi, progressiva titolazione: i pazienti hanno infatti iniziato la terapia con 1,25 mg al giorno per arrivare, nel giro di 7 settimane, alla dose target ottimale di 10 mg. Nonostante i pazienti anziani fossero a maggior rischio di effetti di ipotensione e bradicardia, il 68% di pazienti è riuscito a raggiungere la massima dose, supportando l'ipotesi di un buon profilo di tollerabilità del Nebivololo.

Il risultato emerso dallo studio è la riduzione significativa del rischio di mortalità per tutte le cause o ospedalizzazioni per motivi cardiovascolari in corso di trattamento con Nebivololo rispetto al placebo. L'effetto benefico appare dopo 6 mesi dall'inizio della terapia e la riduzione del rischio aumenta nel tempo in corso di trattamento.

Lo studio SENIORS (25) mostra quindi, in un'ampia popolazione di pazienti, che il vasodilatatore e antagonista $\beta 1$ -selettivo Nebivololo è ben tollerato e efficace nel ri-

durre la mortalità e la morbilità nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla frazione di eiezione iniziale.

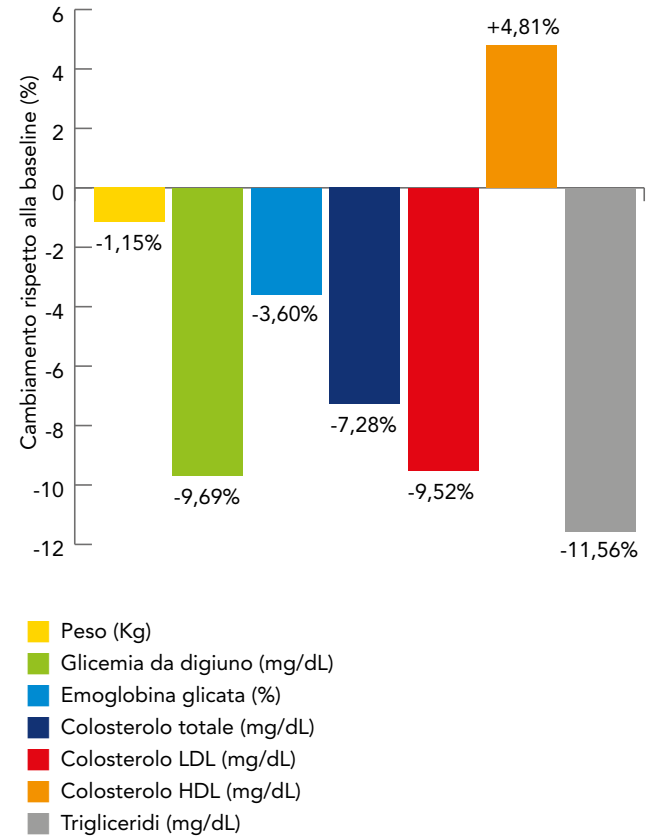
- The YESTONO Study (24) (2007): il Nebivololo è un β -bloccante adatto ai pazienti ipertesi e diabetici

Lo studio YESTONO (24) è il più ampio studio prospettico, aperto, multicentrico e di monitoraggio post-marketing, svolto con l'obiettivo di verificare gli effetti ipotensivi e metabolici del Nebivololo in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 (con o senza altre comorbidità). Ai pazienti arruolati è stato prescritto il trattamento con Nebivololo, in monoterapia o in aggiunta ad altri farmaci antipertensivi, e la raccolta dei dati è stata effettuata dopo 3 mesi dall'inizio della terapia.

La pressione arteriosa è un parametro critico per i pazienti diabetici che necessita di essere monitorato e trattato farmacologicamente nel caso di ipertensione. Infatti, l'elevata pressione arteriosa nei pazienti diabetici determina un aumento del rischio di complicanze micro e macrovascolari come nefropatie, retinopatie, malattie vascolari periferiche e patologie cardiovascolari che possono risultare fatali (24). Per questo motivo le linee guida sottolineano l'importanza dell'aggiunta di un farmaco antipertensivo nella terapia di pazienti diabetici ipertesi per il raggiungimento di livelli di pressione arteriosa <140/90 e possibilmente <130/80 mmHg. Numerosi studi hanno riscontrato come i β -bloccanti di prima e seconda generazione siano associati a un effetto non favorevole sui parametri metabolici e glicemici (29). Per tale ragione, questa classe di farmaci antipertensivi è solitamente poco considerata per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti diabetici. Tuttavia, essendo il Nebivololo un β -bloccante di ultima generazione con un doppio profilo da β_1 -antagonista selettivo e agente vasodilatante, esso è un valido candidato per il trattamento dell'ipertensione in questa categoria di pazienti.

L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare l'efficacia antipertensiva del Nebivololo nei pazienti diabetici; come ulteriori obiettivi dello studio sono stati valutati gli effetti di nebivololo sui parametri metabolici, la tollerabilità del trattamento e la sua influenza sulla performance fisica. Dopo tre mesi dall'introduzione in terapia del Nebivololo, la SBP e la DBP sono diminuite rispettivamente di 21,1 e 10,9 mmHg e il 62% dei pazienti è risultato raggiungere l'obiettivo raccomandato di BP < 130/80 mmHg, dimostrando l'efficacia dell'effetto antipertensivo della molecola anche in questo sottotipo di pazienti.

Effetto del Nebivololo sul profilo metabolico di pazienti ipertesi e diabetici



Riassunto dei cambiamenti metabolici registrati nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 arruolati dallo studio YESTONO. Il peso, la glicemia a digiuno, l'emoglobina glicata, il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i trigliceridi risultano significativamente ridotti dopo 3 mesi dall'inizio della terapia con Nebivololo; il colesterolo HDL, invece, risulta leggermente ma significativamente aumentato. Tutti i cambiamenti illustrati in figura risultano significativi rispetto alla baseline (p < 0,001).

Modificato da Schmidt et al., Clin Drug Investig, 2007.

Figura 3

Inoltre, a seguito dell'introduzione in terapia del Nebivololo, è stato riscontrato un leggero ma significativo aumento della quota di pazienti in grado di svolgere attività fisica di grado medio-elevato (56,6% dei pazienti prima dell'inizio dello studio vs 61,5% a seguito dell'introduzione del Nebivololo), risultati indicativi di un miglioramento delle capacità fisiche dei pazienti. Inoltre, solo 9 pazienti sulla totalità dei pazienti arruolati (pari al 0,3%), ha riportato eventi avversi, dimostrando quindi la buona

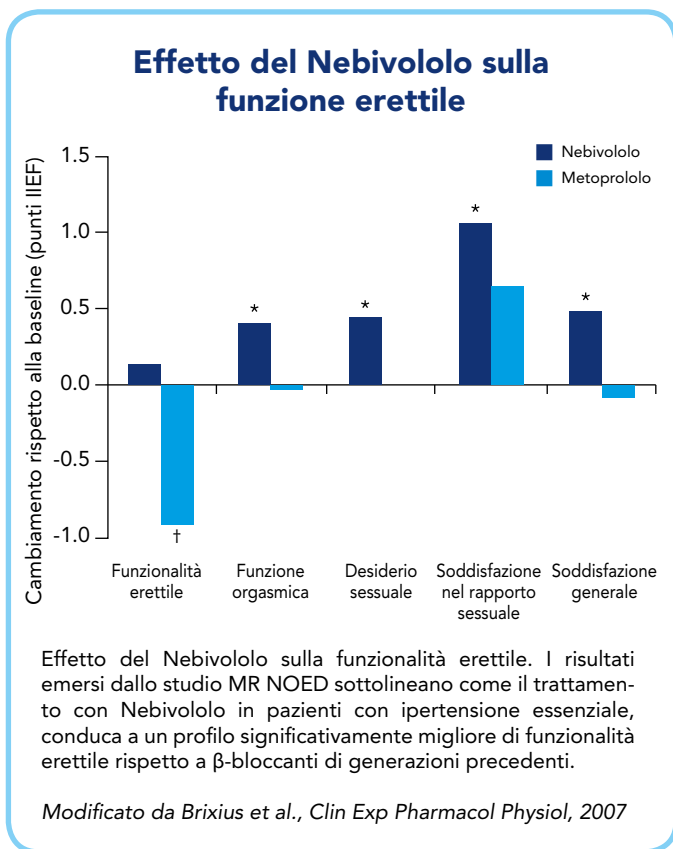


Figura 4

tollerabilità del Nebivololo. I parametri più rilevanti valutati in questo studio erano però i parametri metabolici come glicemia a digiuno, emoglobina glicata (HbA1c), peso, colesterolo totale e trigliceridi. A 3 mesi dall'inizio dell'assunzione di Nebivololo, tutti i parametri elencati sono risultati essere significativamente migliorati rispetto ai livelli registrati all'inizio dello studio, supportando l'ipotesi che, il Nebivololo, a differenza dei β -bloccanti della prima e seconda generazione, non solo non altera negativamente i parametri metabolici del paziente, ma, in media, ne migliora il profilo. I valori metabolici medi registrati nello studio YESTONO prima e dopo 3 mesi dall'inizio della terapia con Nebivololo, sono riassunti nella Figura 3.

Il profilo metabolico favorevole del Nebivololo nei pazienti diabetici potrebbe essere una conseguenza della sua azione da agonista sul recettore β_3 espresso sugli adipociti e sulle cellule muscolari scheletriche, che stimola la lipolisi e aumenta la sensibilità insulinica (24). Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per meglio chiarire questo aspetto.

In conclusione, questo studio, ha confermato in modo convincente come il Nebivololo sia un farmaco β -bloccante adatto anche ai pazienti diabetici, in quanto ne migliora la capacità di sforzo fisico e il profilo glicemico e lipidico.

- The MR NOED Study (30) (2007): l'assunzione di Nebivololo riduce il rischio di disfunzione erettile, rispetto ad altri β -bloccanti

Un effetto indesiderato e fortemente impattante sulla qualità di vita frequentemente riportato dagli uomini con ipertensione in trattamento con β -bloccanti, è la disfunzione erettile (ED), definita come l'incapacità di raggiungere o mantenere una funzione erettile sufficiente per prestazioni sessuali soddisfacenti (30).

Lo studio MR NOED ha avuto come obiettivo quello di investigare gli effetti del Metoprololo (β -bloccante di seconda generazione) e del Nebivololo sulla ED di pazienti con ipertensione essenziale, fra i 40 e i 55 anni e senza storia di disfunzione erettile in passato.

Dopo due settimane di placebo, i pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco. I livelli di ED sono stati poi valutati in base a un questionario di valutazione dell'indice internazionale di funzione erettile (IIEF) e un diario personale dei pazienti.

Il Nebivololo e il Metoprololo sono risultati ugualmente efficaci nell'abbassare la pressione arteriosa; tuttavia, il Metoprololo, ma non il Nebivololo, ha portato a una significativa diminuzione della valutazione IIEF nelle prime otto settimane dopo l'inizio dell'assunzione del β -bloccante, in termini di funzionalità erettile e soddisfazione generale. Inoltre, il trattamento con Nebivololo è risultato associato ad effetti tendenzialmente favorevoli su alcuni specifici parametri di funzionalità erettile e sessuale (Figura 4). È immediato pensare che queste differenze di effetto fra il Nebivololo e il Metoprololo sulla funzionalità erettile, siano dovute a un diverso meccanismo d'azione: infatti, a differenza del Metoprololo, il Nebivololo oltre ad essere un β -bloccante cardioselettivo, è anche in grado, come già detto, di modulare positivamente la sintesi e il rilascio di NO, portando a vasodilatazione. Ne consegue un miglior profilo emodinamico, che può contribuire anche sulla funzionalità erettile (30).

La minor incidenza di ED nei pazienti trattati con Nebivololo rispetto agli altri β -bloccanti, è stata successivamente confermata su altre categorie di soggetti, come i pazienti sottoposti a bypass coronarico (CABG), per i quali è raccomandata l'assunzione di β -bloccanti in fase pre- e

post-operatoria (31,32). Nel 2017 è stato infatti pubblicato uno studio clinico (32) in cui sono stati confrontati gli indici di ED in soggetti sottoposti a CABG in terapia con Nebivololo o Metoprololo. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nell'efficacia antischemica tra i due β -bloccanti considerati; tuttavia, l'incidenza di gravi ED è stata significativamente superiore nei pazienti in trattamento con Metoprololo rispetto al Nebivololo. In conclusione, l'uso di β -bloccanti è classicamente associato a effetti collaterali correlati con la funzione erettile. Tuttavia, sempre più studi sono a sostegno di una minor frequenza di tali disfunzioni in corso di trattamento con Nebivololo, che, in alcuni studi, sembra dare addirittura un apporto positivo alla funzionalità erettile per il suo profilo di agente vasodilatante (31,32).

3.6 Conclusioni

I farmaci β -bloccanti sono inseriti nelle linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Tuttavia, le molecole β -bloccanti appartenenti alla prima e seconda generazione avevano rivelato un effetto subottimale nel ridurre la pressione arteriosa e gli eventi cardiovascolari rispetto alle altre classi di ipertensivi (8) e, inoltre, gli effetti collaterali ad esse correlate risultavano impattanti sulla qualità della vita dei pazienti. Oggi però, l'utilizzo di farmaci β -bloccanti di terza generazione con un'efficacia integrata da specifiche proprietà aggiuntive, ha ridotto notevolmente l'incidenza di effetti collaterali ed ha di conseguenza migliorato la qualità della vita e la compliance dei pazienti.

Il Nebivololo è un farmaco β -bloccante di terza generazione indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e lo scompenso cardiaco. Esso possiede un profilo farmacologico unico rispetto agli altri farmaci della classe: antagonista β_1 selettivo, vasodilatatore NO-dipendente e agonista β_3 . Fra i vantaggi che la terapia con Nebivololo comporta rispetto ai β -bloccanti delle generazioni precedenti, troviamo i significativi miglioramenti di disfunzioni endoteliali, e il minor impatto sui casi di disfunzione erettile e sul profilo metabolico ed emodinamico. Infatti, i più recenti trial clinici sono per lo più focalizzati sul confronto di efficacia, sicurezza e tollerabilità fra β -bloccanti di terza generazione, tra cui il Nebivololo, e i farmaci delle generazioni precedenti (8). Grazie a questi studi, sono anche emerse specifiche e peculiari proprietà del Nebivololo: per esempio, esso è risultato essere un emergente candidato per terapie di prima linea nella riduzione della pressione arteriosa sistolica in associazione con al-

tri antipertensivi come l'idroclorotiazide (9) e il valsartan (33); inoltre, in un recente studio retrospettivo (34) su più di 80.000 pazienti, è stato riscontrato come il rischio di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari fosse significativamente superiore nei β -bloccanti di prima e seconda generazione (come l'atenololo e il metoprololo) rispetto al Nebivololo.

In conclusione, appare evidente come il Nebivololo possieda dei vantaggi terapeutici rispetto alle altre generazioni di β -bloccanti. Queste peculiarità di Nebivololo rendono particolarmente indicato nella generalità dei pazienti con ipertensione arteriosa e/o scompenso cardiaco, anche nei casi di concomitanti comorbilità metaboliche o respiratorie, in ragione di una documentata efficacia protettiva e di un profilo di tollerabilità superiore rispetto ad altri beta-bloccanti.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-2219. doi:10.1093/eurheartj/eh151
2. Taler SJ. Secondary causes of hypertension. *Prim Care.* 2008;35(3):489-500, vi. doi:10.1016/j.pop.2008.06.001
3. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hypertens.* 2008;26(3):381-391. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f29876
4. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-1762. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015
5. Enocksson S, Shimizu M, Lönnqvist F, Nordenström J, Arner P. Demonstration of an in vivo functional beta 3-adrenoceptor in man. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2239-2245. doi:10.1172/JCI117914
6. Pathak A, Mrabeti S. β -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? *Vasc Health Risk Manag.* 2021;Volume 17:337-348. doi:10.2147/VHRM.S285907
7. Fumagalli C, Maurizi N, Marchionni N, Fornasari D. β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. *Pharmacol Res.* 2020;151:104587. doi:10.1016/j.phrs.2019.104587
8. Olawi N, Krüger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125(3):189-201. doi:10.1111/bcpt.13248
9. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Multicenter Randomized Double-Blind Comparison of Nebivolol

- plus HCTZ and Irbesartan plus HCTZ in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in Elderly Patients: Results of the NEHIS Study. *Adv Ther.* 2016;33(12):2173-2187. doi:10.1007/s12325-016-0427-1
10. Czuriga I, Rieicansky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17(3):257-263. doi:10.1023/a:1026180325278
 11. Zepeda RJ, Castillo R, Rodrigo R, et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;111(5):309-316. doi:10.1111/j.1742-7843.2012.00911.x
 12. Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009;3(4):317-327. doi:10.1177/1753944709104496
 13. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao CA, et al. Nebivolol, but not metoprolol, lowers blood pressure in nitric oxide-sensitive human hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2014;64(6):1241-1247. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04116
 14. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38 (3):199-204. doi:10.1111/j.1365-2125.1994.tb04342.x
 15. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol.* 2015;31(5):631-641. doi:10.1016/j.cjca.2015.02.008
 16. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(11):85. doi:10.1007/s11906-015-0596-3
 17. Napoli C, Paolisso G, Casamassimi A, et al. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(2):89-95. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.070
 18. Bordicchia M, Pocognoli A, D'Anzeo M, et al. Nebivolol induces, via β_3 adrenergic receptor, lipolysis, uncoupling protein 1, and reduction of lipid droplet size in human adipocytes. *J Hypertens.* 2014;32(2):389-396. doi:10.1097/HJH.0000000000000024
 19. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation.* 2005;112(8):1198-1205. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532960
 20. Rozec B, Gauthier C. beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther.* 2006;111(3):652-673. doi:10.1016/j.pharmthera.2005.12.002
 21. de Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, Peters SLM. Involvement of the beta3 adrenoceptor in nebivolol-induced vasorelaxation in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42(2):232-236. doi:10.1097/00005344-200308000-00012
 22. Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1992;6(3):239-247. doi:10.1007/BF00051145
 23. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs Devices Interv.* 2008;8(1):35-44. doi:10.2165/00129784-200808010-00005
 24. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood Pressure-Lowering Effect of Nebivolol in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The YESTONO Study. *Clin Drug Investig.* 2007;27(12):841-849. doi:10.2165/00044011-200727120-00006
 25. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-225. doi:10.1093/eurheartj/ehi115
 26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-1355. doi:10.1056/NEJM199605233342101
 27. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 1999;353(9146):9-13.
 28. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl.* 1999;353(9169):2001-2007.
 29. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care.* 1991;14(3):203-209. doi:10.2337/diacare.14.3.203
 30. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RHG. NITRIC OXIDE, ERECTILE DYSFUNCTION AND BETA-BLOCKER TREATMENT (MR NOED STUDY): BENEFIT OF NEBIVOLOL VERSUS METOPROLOL IN HYPERTENSIVE MEN: Beta-blockers and erectile function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(4):327-331. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04551.x
 31. Aldemir M, Keles I, Karalar M, et al. Nebivolol compared with metoprolol for erectile function in males undergoing coronary artery bypass graft. *Anatol J Cardiol.* Published online September 7, 2015. doi:10.5152/akd.2015.5936
 32. Gür Ö, Gurkan S, Yumun G, Turker P. The Comparison of the Effects of Nebivolol and Metoprolol on Erectile Dysfunction in the Cases with Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;23(2):91-95. doi:10.5761/atcs.oa.16-00242
 33. Sander GE, Giles TD. Nebivolol and valsartan as a fixed-dose combination for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(5):763-770. doi:10.1517/14656566.2015.1020790
 34. Basile J, Egan B, Punzi H, et al. Risk of Hospitalization for Cardiovascular Events with β -Blockers in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Ther.* 2018;7(2):173-183. doi:10.1007/s40119-018-0117-y

I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione: focus sul Bisoprololo

Claudio Borghi¹, Alexander Adorno², Alessio Bragagni³

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

² Specialista in Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

³ Specialista in Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Il bisoprololo è un agente bloccante β 1-adrenergico cardioselettivo usato per il trattamento dell'ipertensione di grado lieve-moderato e dell'insufficienza cardiaca cronica. Grazie alla sua lunga emivita, può essere utilizzato una volta al giorno.

Il bisoprololo è generalmente ben tollerato, vista la sua selettività del recettore β 1-adrenergico a livello cardiaco.

Può essere usato da solo o in combinazione con altri farmaci.

1. L'ipertensione arteriosa: eziopatologia e focus sul sistema adrenergico

L'ipertensione arteriosa viene definita come la rilevazione di una pressione arteriosa sistolica (SBP) > 140mmHg e/o diastolica >90mmHg (DBP) (1). Sulla base delle multifattoriali origini eziopatologiche dell'ipertensione arteriosa si distingue generalmente fra ipertensione primitiva e secondaria. Quest'ultima, trova origine in condizioni mediche preesistenti come stenosi dell'arteria renale o iperaldosteronismo primitivo; in questo caso, il trattamento è mirato all'eliminazione della causa di ipertensione sottostante (2). L'ipertensione primitiva (o essenziale), invece, solitamente origina da un errato stile di vita e/o predisposizioni genetiche e rappresenta il 90-95% di tutti i casi di ipertensione diagnosticati: essa viene quindi trattata tramite modifiche dello stile di vita e l'assunzione di farmaci antipertensivi, qualora necessario.

Tra i vari fattori coinvolti nell'insorgenza dell'ipertensione, è importante citare obesità, stress e eccessiva assunzione di alcol e sale, che concorrono ad alterazioni dei sistemi di ritenzione e escrezione del sodio,

disfunzione endoteliale e attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e del tono adrenergico (3). L'attivazione del SNS, mediata da elevati livelli di catecolamine circolanti, porta infatti ad un incremento sia della frequenza e contrattilità cardiaca sia della funzionalità del RAAS (Sistema renina-angiotensina-aldosterone) causando quindi ritenzione di acqua e sodio e vasocostrizione periferica (3).

Le principali catecolamine coinvolte nell'attivazione del tono adrenergico sono i neurotrasmettitori adrenalina e noradrenalina, che esercitano il loro effetto legandosi a specifici recettori adrenergici di superficie, suddivisi in α e β (4). In particolare, l'attivazione dei recettori α_1 adrenergici, localizzati nei vasi sanguigni periferici, porta alla loro costrizione. Allo stesso modo, l'attivazione del recettore β_2 , localizzato principalmente nella muscolatura liscia bronchiale e dei grandi vasi periferici, conduce a contrazione muscolare e conseguente costrizione bronchiale e vasale (4). Il recettore β_3 , invece, risulta essere principalmente localizzato nel tessuto adiposo, dove sembra svolgere il ruolo di attivazione di lipasi che agiscono sui trigliceridi di deposito (5).

Esistono 3 generazioni di β -bloccanti. La prima generazione non presenta un'affinità selettiva per β_1 o β_2 , la seconda garantisce selettività superiore per β_1 , mentre la terza è caratterizzata da proprietà aggiuntive oltre al β_1 -antagonismo.

Il muscolo cardiaco esprime tutti e 3 i recettori appartenenti alla famiglia dei recettori β -adrenergici, che rivestono il ruolo di regolazione della frequenza e della contrattilità cardiaca in risposta ad adrenalina e noradrenalina; tuttavia, il recettore β -adrenergico con una selettiva predominanza nel muscolo cardiaco risulta essere il β_1 (6).

Riassumendo, l'attivazione dei recettori adrenergici comporta una varietà di effetti cardiovascolari come un'azione ionotropa, cronotropa e lusitropa positiva a livello del muscolo cardiaco (aumento della contrattilità, frequenza e velocità di rilassamento) e una costrizione dei vasi periferici, che concorrono certamente all'eziopatogenesi e al mantenimento dell'ipertensione arteriosa.

Tuttavia, il sistema adrenergico non è il solo contribuente al tono e alla costrizione vascolare; infatti, l'endotelio stesso è in grado di produrre, in risposta a stimoli fisiologici o patologici, una serie di mediatori vasocostrittori o dilatatori. Fra questi ultimi, è utile ricordare in particolare modo l'ossido nitrico (NO) che gioca un ruolo principale nella regolazione del tono vascolare e della pressione arteriosa.

2. Farmaci antipertensivi: classe dei β -bloccanti

I β -bloccanti sono una classe di farmaci utilizzata da più di 30 anni nella terapia antipertensiva (7). Nonostante siano accomunati dal meccanismo d'azione, in quanto antagonisti di recettori adrenergici, le molecole appartenenti a questa classe si differenziano marcatamente per diversi parametri che impattano sull'effetto clinico: il profilo di selettività d'azione per β_1 e β_2 , l'eventuale attività simpaticomimetica intrinseca, il differente grado di solubilità che influisce sull'assorbimento a livello del sistema nervoso centrale, il profilo farmacocinetico e proprietà aggiuntive di agonismo inverso o di vasodilatazione (7).

Esistono 3 generazioni di farmaci β -bloccanti, col tempo introdotte nella pratica clinica (7). La prima generazione include molecole che non presentano un'affinità selettiva per β_1 o β_2 ; di conseguenza, a

causa dell'azione antagonizzante su β_2 a livello periferico, l'utilizzo di questa generazione di farmaci causa comuni e rilevanti effetti collaterali come il broncospasmo, la vasocostrizione periferica (causa di sensazione di arti freddi e disfunzione erettile) e l'aumento di peso (dovuto all'antagonismo dei recettori β_2 a livello del pancreas) (6,7). Gli effetti collaterali appena citati non solo incidono in modo rilevante sulla qualità della vita dei pazienti, ma sono anche alla base della controindicazione di questa generazione di β -bloccanti per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con alterazioni metaboliche o asmatici. Dall'esigenza di evitare gli effetti collaterali dovuti dall'antagonismo dei recettori β_2 , mantenendo però l'azione antipertensiva a livello cardiaco data dal blocco dei recettori β_1 , sono nati i farmaci β -bloccanti di seconda generazione, caratterizzati da una selettività superiore (ma non assoluta) e dose-dipendente per il recettore β_1 e quindi meglio tollerati, soprattutto nei pazienti respiratori o con patologie vascolari periferiche (7). La terza generazione di β -bloccanti, invece, è composta da molecole sia selettive sia non selettive per β_1 che però possiedono proprietà aggiuntive (7) (come la capacità vasodilatatoria di stimolare la produzione di NO) che devono essere prese in considerazione per ottimizzare una terapia di tipo personalizzato.

Inoltre, come già accennato, alcuni farmaci β -bloccanti possiedono un'attività simpaticomimetica intrinseca (ISA), ovvero una residua capacità di stimolare l'attività basale dei β -recettori, agendo come agonisti parziali in assenza di catecolamine (7); questa caratteristica può diventare funzionale qualora fosse necessario limitare una condizione di eccessiva bradicardia a riposo.

Infine, alcune molecole appartenenti alla classe dei β -bloccanti, possono esercitare un meccanismo d'azione da agonista inverso (7): in questo caso, a differenza degli antagonisti competitivi che si sostituiscono al ligando endogeno, le molecole possono agire inibendo l'attività recettoriale basale anche in assenza di catecolamine.

Tutte le proprietà presentate, quindi, entrano in gioco nel definire il profilo di un β -bloccante, in un'ottica di terapia centrata sulle esigenze e caratteristiche cliniche del paziente. Da ricordare, infine, che secondo le linee guida europee, l'utilizzo dei β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione è particolarmente raccomandato in specifiche condizioni, come in presenza di una evidente ed eccessiva stimolazione simpatica.

3. Bisoprololo

IL BISOPROLOLO A COLPO D'OCCHIO:



3.1 Indicazioni e posologia

Il Bisoprololo è un agente bloccante β 1-adrenergico cardioselettivo usato per il trattamento dell'ipertensione di grado lieve-moderato e dell'insufficienza cardiaca cronica (Figura 1).

Grazie alla sua lunga emivita, può essere utilizzato una volta al giorno, a tutto vantaggio della semplificazione dello schema terapeutico. Il Bisoprololo è generalmente ben tollerato, vista la selettività del recettore β 1-adrenergico. Può essere usato da solo o in combinazione con altri farmaci per gestire l'insufficienza cardiaca e può essere utile nei pazienti con concomitante broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (8).

Il Bisoprololo può essere usato nel (9,10):

- Trattamento dell'ipertensione (lieve-moderata)
- Trattamento dell'angina pectoris cronica stabile
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile, con ridotta funzione ventricolare sistolica in aggiunta a terapia con ACE inibitori e diuretici, ed eventualmente glicosidi cardioattivi.

La strategia raccomandata per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina pectoris cronica stabile negli adulti prevede di iniziare con un dosaggio di Bisoprololo di 5 mg una volta al giorno e, se ben tollerato, di titolare la dose fino al dosaggio standard di 10 mg una volta al giorno. Per quanto riguarda gli anziani, di solito non è richiesto un aggiustamento del dosaggio ma è bene iniziare con la dose più bassa possibile; l'uso di Bisoprololo non è invece raccomandato nei bambini. Bisogna usare cautela quando si aumenta il dosaggio di Bisoprololo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e compromissione della funzione renale o epatica (11).

Quando si inizia il trattamento con Bisoprololo, il paziente deve essere emodinamicamente stabile e la somministrazione del Bisoprololo deve essere effettuata attraverso un periodo di titolazione iniziale.

L'iniziale aumento del dosaggio deve essere effettuato a intervalli settimanali in base alla tolleranza del paziente, iniziando nella prima settimana con 1,25 mg al giorno, per poi aumentare di 1,25 mg ogni settimana successiva fino ad arrivare a 10 mg al giorno. La dose raccomandata e di mantenimento è di 10 mg una volta al giorno. Inoltre, è necessario monitorare i segni vitali (frequenza cardiaca, pressione sanguigna) e gli even-

Struttura chimica del Bisoprololo

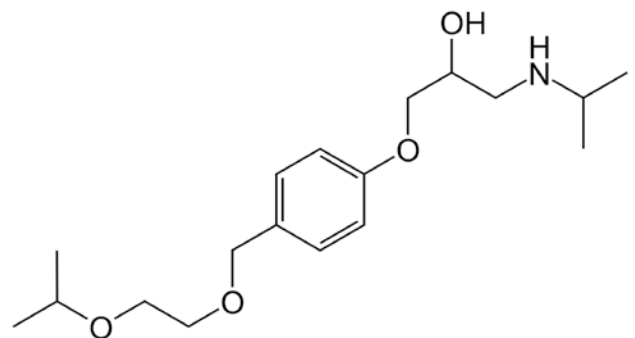


Figura 1

tuali peggioramenti dell'insufficienza cardiaca durante la fase iniziale di titolazione per poter adattare la terapia, che sarà a lungo termine, in base ai bisogni del paziente. Tra le informazioni sulla prescrizione è riportato che il dosaggio di Bisoprololo può dover essere ridotto se i pazienti non tollerano il trattamento o se si verifica un peggioramento dell'insufficienza cardiaca. In tal caso, è necessario non sospendere in modo improvviso il trattamento ma il dosaggio deve essere diminuito lentamente, con un dimezzamento settimanale della dose.

Meccanismo d'azione

Il Bisoprololo è un antagonista altamente cardioselettivo del β_1 -adrenocettore senza attività simpaticomimetica intrinseca (agonista parziale) o stabilizzante della membrana (anestetico locale) (12).

I recettori β_1 si trovano principalmente nel tessuto nodale cardiaco, nei miociti cardiaci e nei reni. I β_1 bloccanti, come il Bisoprololo, esercitano il loro effetto legandosi selettivamente ai siti dei recettori β_1 , inibendo l'azione dell'adrenalina e della norepinefrina su questi recettori. I recettori β_1 sono recettori accoppiati a proteine G (in particolare la subunità alfa Gs) la cui azione è esercitata attraverso l'azione ciclica dell'AMP (cAMP) e dell'azione della protein-chinasi cAMP-dipendente con conseguente aumento della concentrazione di ioni calcio.

Normalmente, l'attivazione del recettore β_1 nel cuore aumenta il nodo senoatriale (SA) e il nodo atrioventricolare (AV) con successivo aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità. Di conseguenza, aumenteranno anche la gittata sistolica e la gittata cardiaca. Nel rene, la renina viene rilasciata quando vengono attivate le cellule muscolari lisce nell'apparato iuxtaglomerulare. Il volume del sangue è infine aumentato a causa della produzione a valle di angiotensina II e della produzione di aldosterone innescata dalla renina. Questa risposta adrenergica si traduce in un aumento di inotropismo, cronotropismo e dromotropismo. Il blocco di questa via con il Bisoprololo provoca una diminuzione della contrattilità (inotropismo), una diminuzione della frequenza cardiaca (cronotropismo), un aumento del rilassamento (lusitropismo) e una diminuzione dei tempi di conduzione cardiaca (dromotropismo) e riduce la produzione di renina nei reni (13) (Figura 2).

Due importanti studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e multicentrici hanno esami-

nato l'efficacia clinica del Bisoprololo in combinazione con ACE inibitori e diuretici in pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile di classe III o IV secondo la NYHA (New York Heart Association): il Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study CIBIS (n = 641) e CIBIS II (n = 2.647). I dati hanno dimostrato che il trattamento con Bisoprololo è stato associato a riduzioni significati-

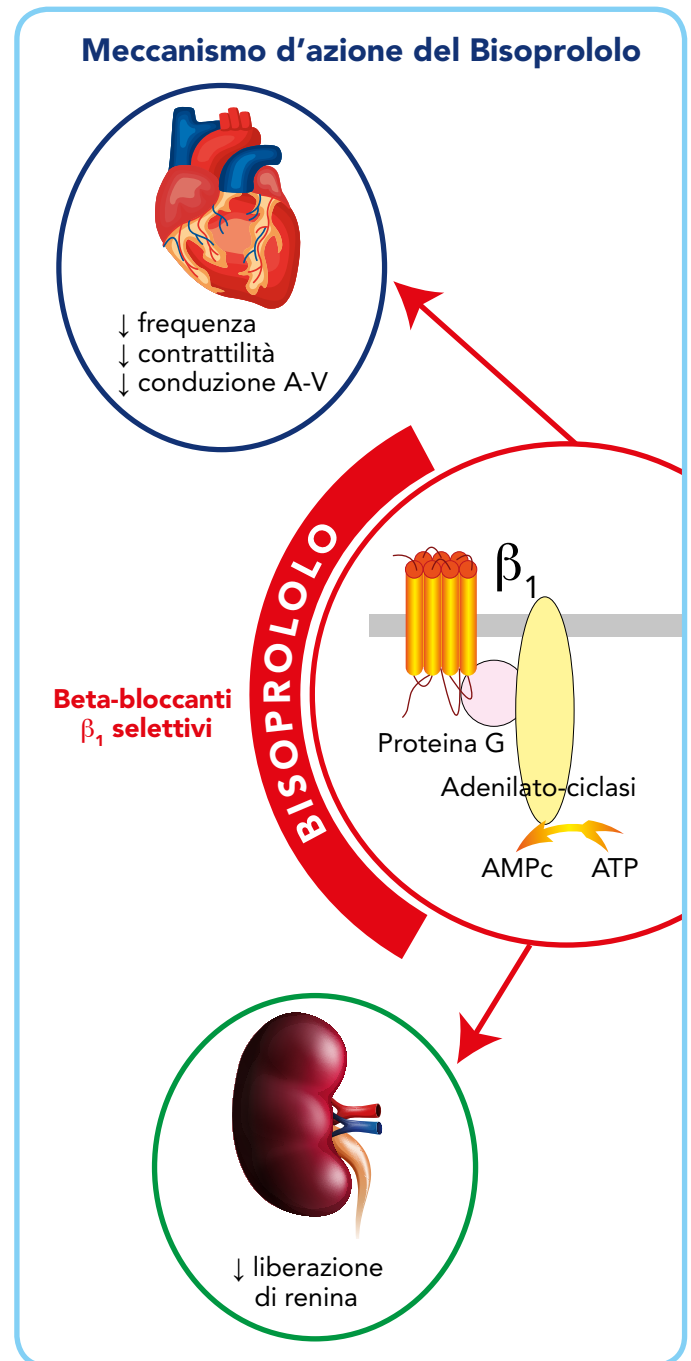


Figura 2

ve delle cause di mortalità (14,15). In una meta-analisi di CIBIS e CIBIS II (n = 3.288), una riduzione del 29% dell'incidenza della mortalità è stata registrata nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica in trattamento con Bisoprololo rispetto al placebo (16).

3.2 Farmacocinetica

Il Bisoprololo è ben assorbito dopo la somministrazione orale con una biodisponibilità di circa il 90% e l'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. Il Bisoprololo ha una farmacocinetica lineare che è indipendente dall'età. Le concentrazioni plasmatiche di picco del Bisoprololo (C_{max}) vengono raggiunte entro 2-4 ore (17) e le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro 5 giorni dalla somministrazione. Il Bisoprololo è legato per il ~30% alle proteine plasmatiche con un volume di distribuzione apparente di 3,5 L/kg (18). L'emivita plasmatica media del Bisoprololo è di circa di 10-12 ore. Il Bisoprololo viene eliminato tramite escrezione renale come farmaco invariato (50%) e tramite metabolismo epatico dal CYP3A4 come metaboliti farmacologicamente inattivi (50%). La clearance totale del Bisoprololo è ~15 L/h. L'emivita di eliminazione plasmatica (t_{1/2}) del Bisoprololo è prolungata nei pazienti con insufficienza renale rispetto ai soggetti sani (19).

L'emivita di eliminazione plasmatica del Bisoprololo è stata studiata sia in soggetti che in pazienti ipertesi più giovani (età media 49 anni, range di età 26-63 anni) e anziani (range di età 69-80 anni). In condizioni di stato stazionario, l'emivita di eliminazione plasmatica era sempre nell'intervallo di 10-12 ore. Questo significa che il Bisoprololo può essere somministrato una volta al giorno e questo ha un effetto positivo sulla compliance del paziente (18).

Sicurezza e tollerabilità

Gli effetti avversi comuni dei beta-bloccanti cardio-selettivi comprendono bradicardia, ridotta capacità di esercizio, ipotensione, blocco del nodo atrioventricolare e insufficienza cardiaca. Altri effetti avversi comuni includono nausea, vomito, disturbi addominali, vertigini, debolezza, mal di testa, affaticamento e secchezza delle fauci e degli occhi. Gli effetti avversi meno comuni sono la disfunzione sessuale, la perdita di memoria e la confusione. Un ulteriore rischio dei β-1 bloccanti è il mascheramento dei sintomi ipoglicemici neurogeni innescati dalle catecolamine come tremore, tachicardia

Dopo assunzione orale, il bisoprololo ha una biodisponibilità orale di circa il 90% e l'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. L'emivita plasmatica media del bisoprololo è di circa di 10-12 ore. Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo tramite due vie: il 50% viene trasformato dal fegato in metaboliti inattivi, che vengono poi eliminati dai reni; il rimanente 50% viene escreto in forma imm modificata per via renale. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o con insufficienza renale non è necessario alcun aggiustamento della dose in quanto l'eliminazione avviene in eguale misura a livello epatico e renale.

e irritabilità, tutti sintomi che fungono da segnale di avvertimento del fatto che i livelli di glucosio nel sangue del paziente sono troppo bassi. La sudorazione, tuttavia, rimane smascherata e probabilmente è l'unico segno consistente di ipoglicemia negli individui trattati con β-bloccanti (20).

Il Bisoprololo è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta o scompensata che richiede terapia inotropica per via endovenosa, shock cardiogeno, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado (senza pacemaker), sindrome del seno malato, blocco sinoatriale, bradicardia (frequenza cardiaca <60 bpm prima della terapia) o ipotensione (pressione sanguigna sistolica <100 mmHg). È anche controindicato nei pazienti con asma bronchiale grave o grave malattia polmonare cronica ostruttiva, malattia arteriosa periferica occlusiva in fase avanzata e sindrome di Raynaud, feocromocitoma non trattato o acidosi metabolica.

Associazioni non raccomandate, riguardano farmaci antiaritmici di classe I (ad es. disopiramide, lidocaina, fenitoina flecainide, propafenone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere aumentato e si può avere una diminuzione della forza di contrazione del cuore.

Calcio-antagonisti non diidropiridinici possono provocare una riduzione sulla contrattilità e conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti che sono in trattamento con beta-bloccanti può causare una forte ipotensione e un blocco atrio-ventricolare. Farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente come clonidina possono peggiorare lo scompenso cardiaco per riduzione del tono

simpatico a livello centrale, tramite diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza e della gittata cardiaca, vasodilatazione).

Studi clinici più rilevanti

L'efficacia clinica del Bisoprololo orale nell'insufficienza cardiaca cronica stabile è stata studiata in due grandi studi randomizzati, in doppio cieco e multicentrici (CIBIS [n = 641] e CIBIS II [n = 2.647]). I pazienti (classe NYHA III o IV) sono stati randomizzati a ricevere Bisoprololo (dosaggio iniziale di 1,25 mg/die titolato a un massimo di 5 [CIBIS] o 10 mg/die [CIBIS II]) o placebo; i pazienti ricevevano anche una terapia standard (preferibilmente un ACE-inibitore e un diuretico).

Nello studio clinico CIBIS, 641 pazienti con insufficienza cardiaca cronica di varie eziologie e una frazione di eiezione ventricolare sinistra <40% hanno ricevuto una terapia di fondo con diuretici e vasodilatatori (un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina nel 90% dei casi). Un totale di 320 pazienti è stato assegnato in maniera random al Bisoprololo e 321 al Placebo. Il follow-up medio è stato di 1,9 anni. Il Bisoprololo è stato ben tollerato senza differenza tra i gruppi nelle interruzioni premature del trattamento (82 nel gruppo Placebo, 75 nel gruppo Bisoprololo). La differenza osservata nella mortalità tra i gruppi non ha raggiunto la significatività statistica. Il Bisoprololo ha migliorato significativamente lo stato funzionale dei pazienti; meno pazienti nel gruppo Bisoprololo hanno richiesto l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (90 nel gruppo Placebo contro 61 nel gruppo Bisoprololo, P < 0,01), e più pazienti sono migliorati di almeno una classe funzionale della NYHA (48 nel gruppo Placebo contro 68 nel gruppo Bisoprololo, P = 0,04) alla fine del periodo di follow-up. I risultati avevano confermato che una dose progressivamente crescente di beta-bloccante nell'insufficienza cardiaca grave conferisce un beneficio funzionale.

Lo studio clinico CIBIS II ha indagato l'indicazione del Bisoprololo nell'insufficienza cardiaca: su un totale di 2.647 pazienti, dei quali l'83% (n=2.202) era in classe NYHA III, mentre il 17% (n=445) era in classe NYHA IV. I pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca sistolica stabile e sintomatica (frazione di eiezione ≤ 35%, rilevata tramite ecocardiografia).

La mortalità per tutte le cause (endpoint primario) è stata significativamente più bassa nei destinatari del Bisoprololo che in quelli del placebo in CIBIS II (11,8

vs 17,3%), ed è stata ridotta dal Bisoprololo indipendentemente dal dosaggio. Riduzioni significative della mortalità per tutte le cause sono state osservate nei destinatari del Bisoprololo, rispetto al placebo, nel Bisoprololo a basso dosaggio 1,25, 2,5 o 3,75 mg/giorno (rischio relativo [RR] 0,64; 95% intervallo di confidenza [CI] 0,46-0,88), Bisoprololo a dose moderata 5 o 7 mg/giorno (RR 0,34; 95% CI 0,22-0,52) e Bisoprololo ad alta dose 10 mg/giorno (RR 0,63; 95% CI 0,43-0,94). La morbilità per tutte le cause era anche più bassa con il Bisoprololo rispetto al placebo nel CIBIS (16,6 vs 20,9%), anche se la differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

In CIBIS II, il Bisoprololo ha ridotto la pressione arteriosa (PA) rispetto al basale (-4,1 ± 16,4 vs -2,3 ± 16,4 mmHg con placebo per la BP sistolica, e -2,6 ± 10,7 vs -0,9 ± 10,9 mmHg con placebo, p < 0,0001 in entrambi i casi). Non c'era alcuna relazione tra i cambiamenti di pressione sanguigna e la mortalità nel CIBIS.

È interessante notare che una pressione bassa è predittiva di un aumento della mortalità, piuttosto che il contrario, nei pazienti con insufficienza cardiaca. I risultati degli studi CIBIS e CIBIS II sono riassunti in Tabella 1. In una meta-analisi (16) di CIBIS e CIBIS II (n = 3.288), una riduzione relativa del 29% nell'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata vista nei destinatari del Bi-

Risultati dei trial CIBIS e CIBIS II

Trial	Numero di eventi gruppo Placebo/randomizzati (%)	Numero di eventi gruppo Bisoprololo/randomizzati (%)
Morti totali		
CIBIS	67/321 (20,9%)	53/320 (16,6%)
CIBIS II	228/1.320 (17,3%)	156/1.327 (11,8%)
Morti per cause cardiovascolari		
CIBIS	59/321 (18,4%)	40/320 (12,5%)
CIBIS II	161/1.320 (12,2%)	119/1.327 (8,97%)
Morte improvvisa		
CIBIS	17/321 (5,30%)	15/320 (4,69%)
CIBIS II	83/1.320 (6,29%)	48/1.327 (3,62%)
Morte o ospedalizzazione		
CIBIS	142/321 (44,2%)	114/320 (35,6%)
CIBIS II	603/1.320 (45,7%)	496/1.327 (37,4%)

Tabella 1

soprololo rispetto al placebo. Il Bisoprololo ha ridotto la mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica indipendentemente dall'eziologia o dalla gravità. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica, un beta-bloccante viene generalmente aggiunto a un regime contenente un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). In base a ciò, lo studio CIBIS III aveva lo scopo di valutare se il trattamento dello scompenso cardiaco cronico con il beta-bloccante β -1 selettivo Bisoprololo (a cui viene successivamente aggiunto l'enalapril) fosse altrettanto efficace e sicuro rispetto a un regime di trattamento iniziale basato su ACE-inibitore enalapril (a cui viene successivamente aggiunto il Bisoprololo). Quindi, l'endpoint primario dello studio era dimostrare che l'inizio della terapia con Bisoprololo, seguito dalla terapia combinata con enalapril, era paragonabile all'inizio della terapia con enalapril, seguito dalla terapia combinata con Bisoprololo, per quanto riguarda la prevenzione della morte e dei ricoveri in pazienti con scompenso cardiaco cro-

Una metanalisi eseguita sui risultati degli studi CIBIS e CIBIS II riporta una riduzione relativa del 29% nell'incidenza di mortalità, indipendentemente dall'eziologia o dalla gravità, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica in trattamento col Bisoprololo rispetto al placebo.

nico. CIBIS III ha dimostrato che non c'è alcuna differenza rispetto all'efficacia e alla sicurezza tra l'inizio del trattamento con Bisoprololo o enalapril in pazienti con NYHA classe II o III. Questo studio ha anche suggerito un maggiore beneficio sulla mortalità iniziando il trattamento con Bisoprololo, piuttosto che con l'enalapril (21) (Figura 3).

In conclusione, l'aggiunta del Bisoprololo, un β -1 bloccante altamente selettivo, a un regime di trattamento che comprende un ACE inibitore e un diuretico migliora significativamente la sopravvivenza nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile e riduce la necessità di ospedalizzazione. L'uso del Bisoprololo in questo disturbo è generalmente ben tollerato ed è economicamente vantaggioso. Pertanto, il Bisoprololo dovrebbe essere considerato un'opzione di trattamento standard quando si seleziona un β -bloccante da usare in combinazione con ACE-inibitori e diuretici in pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile, da moderata a grave (Tabella 2).

3.3 Conclusioni

I beta-bloccanti selettivi per β -1 sono usati per trattare l'ipertensione e molte altre malattie cardiache in tutto il mondo. Il Bisoprololo risulta essere efficace nel trattamento dell'ipertensione lieve-moderata e nell'insufficienza cardiaca cronica. Pertanto, è necessario prestare attenzione quando si sospende il Bisoprololo poiché può causare ipertensione di rimbalzo e, in alcuni casi, angina. Il Bisoprololo maschera l'ipoglicemia nei pazienti con diabete, quindi il personale sanitario dovrebbe essere a conoscenza di tutti gli effetti collaterali del farmaco. La tossicità da sovradosaggio accidentale del Bisoprololo è possibile anche nei pazienti con ipertensione, quindi è essenziale sapere come antagonizzare l'effetto del farmaco.

Essendo cardioselettivo grazie alla forte affinità con i recettori β -1, il Bisoprololo assicura un'ottima tollerabilità e diminuisce gli effetti avversi. Grazie alla lunga emivita, è possibile avere un'unica somministrazione

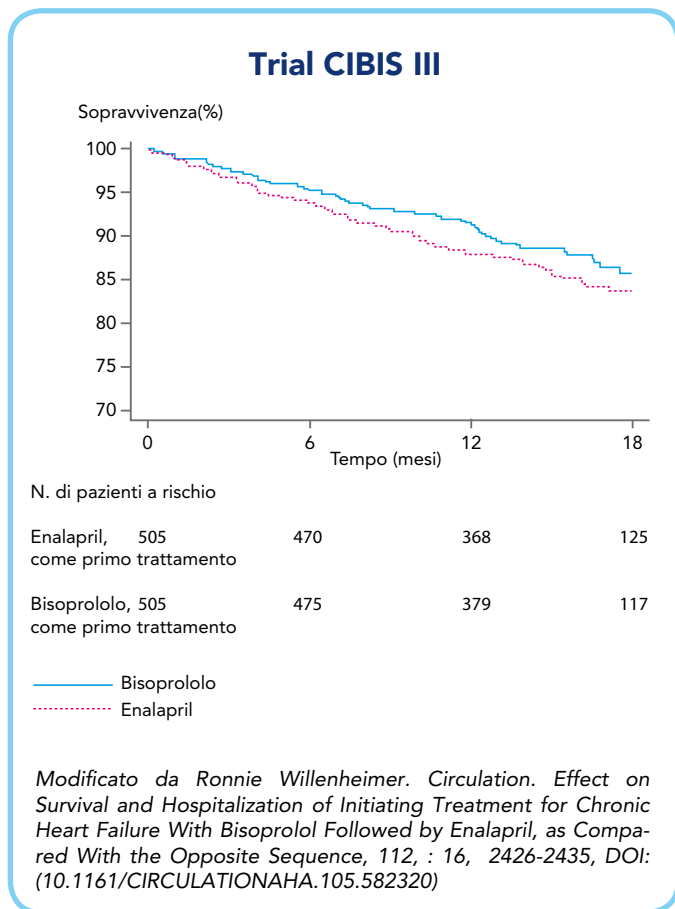


Figura 3

Trial clinici sull'uso del Bisoprololo nell'insufficienza cardiaca

Trial	N, durata	Pazienti	Termine di paragone	Outcome primario	Risultati
Bisoprololo					
CIBIS	641 1,9 anni	NYHA CLASSE III-IV FE <40%	Placebo (+ terapia standard ^a)	Mortalità (tutte le cause)	<ul style="list-style-type: none"> • Meno ospedalizzazioni nel gruppo Bisoprololo rispetto al Placebo (p<0,01) • Miglioramento della classe di NYHA nel gruppo Bisoprololo rispetto al Placebo (p=0,04) • Nessuna differenza nella mortalità (p=0,22)
CIBIS II	2.647 1,3 anni	NYHA CLASSE III-IV FE <35	Placebo (+ terapia standard ^b)	Mortalità (tutte le cause)	Benefici sulla mortalità nel gruppo del Bisoprololo (p<0,0001) rispetto al Placebo
CIBIS III	1.010 Fino a 2,5 anni	Scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (medio) FE <35	Enalapril ^c	Mortalità (tutte le cause) o ospedalizzazione	Nessuna differenza significativa tra il trattamento iniziale con Bisoprololo o enalapril

^a terapia standard = diuretici + vasodilatatori

^b terapia standard = diuretici + ACE inibitori

^c Enalapril = in CIBIS III, i pazienti hanno ricevuto la monoterapia per 6 mesi seguito da Bisoprololo + enalapril in combinazione per 6-24 mesi

FE = frazione di eiezione ventricolare sinistra

NYHA = New York Heart Association

N. = Numero dei soggetti

Tabella 2

giornaliera assicurando un'ottima compliance nel paziente. Avendo una clearance sia renale che epatica non impatta in modo significativo nei pazienti con ridotta capacità renale o epatica. Il Bisoprololo è associato a una riduzione altamente significativa della mortalità e dei tassi di ospedalizzazione nei pazienti con insufficienza cardiaca, grazie alla conferma dei risultati di studi controllati e randomizzati.

Bibliografia

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151
- Taler SJ. Secondary causes of hypertension. *Prim Care*. 2008;35(3):489-500, vi. doi:10.1016/j.pop.2008.06.001
- Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hypertens*. 2008;26(3):381-391. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f29876
- Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-1762. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015
- Enocksson S, Shimizu M, Lönnqvist F, Nordenström J, Arner P. Demonstration of an in vivo functional beta 3-adrenoceptor in man. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2239-2245. doi:10.1172/JCI117914
- Pathak A, Mrabeti S. β -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? *Vasc Health Risk Manag*. 2021;Volume 17:337-348. doi:10.2147/VHRM.S285907
- Fumagalli C, Maurizi N, Marchionni N, Fornasari D. β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. *Pharmacol Res*. 2020;151:104587. doi:10.1016/j.phrs.2019.104587
- Albouaini K, Andron M, Alahmar A, Egred M. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(4):535-540.
- Ishiguro H, Ikeda T, Abe A, et al. Antiarrhythmic effect of bisoprolol, a highly selective beta1-blocker, in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2008;49(3):281-293. doi:10.1536/ihj.49.281

10. Lancaster SG, Sorkin EM. Bisoprolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs*. 1988;36(3):256-285. doi:10.2165/00003495-198836030-00002
11. AIFA, Bisoprololo RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.
12. Leopold G, Ungethüm W, Pabst J, Simane Z, Bühring KU, Wiemann H. Pharmacodynamic profile of bisoprolol, a new beta 1-selective adrenoceptor antagonist. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22(3):293-300.
13. Tucker WD, Sankar P, Theetha Kariyanna P. Selective Beta-1-Blockers. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed February 22, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499982/>
14. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*. 1994;90(4):1765-1773. doi:10.1161/01.cir.90.4.1765
15. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999;353(9146):9-13. doi:10.1016/S0140-6736(98)11181-9
16. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: A meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II. *Am Heart J*. 2002;143(2):301-307. doi:10.1067/mhj.2002.120768
17. Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl 11:S16-20. doi:10.1097/00005344-198511001-00003
18. McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol. *Drugs*. 2002;62(18):2677-2696. doi:10.2165/00003495-200262180-00017
19. Kirch W, Rose I, Demers HG, Leopold G, Pabst J, Ohnhaus EE. Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated oral administration to healthy volunteers and patients with kidney or liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1987;13(2):110-117. doi:10.2165/00003088-198713020-00003
20. White JR, Campbell RK. Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(4):789-802. doi:10.1016/s0889-8529(05)70164-x
21. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426-2435. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320

I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione: focus sul Metoprololo

Stefano Carugo

Professore Associato - Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi di Milano - Direttore UOC Cardiologia, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Il Metoprololo, un β -bloccante di seconda generazione, è un farmaco indicato per l'ipertensione arteriosa, l'angina pectoris, l'infarto e l'insufficienza cardiaca.

1. L'ipertensione arteriosa: eziopatologia e focus sul sistema adrenergico

L'ipertensione arteriosa viene definita come la rilevazione di una pressione arteriosa sistolica (SBP) > 140mmHg e/o diastolica >90mmHg (DBP) (1). Sulla base delle multifattoriali origini eziopatologiche dell'ipertensione arteriosa si distingue generalmente fra ipertensione primitiva e secondaria. Quest'ultima, trova origine in condizioni mediche preesistenti come stenosi dell'arteria renale o iperaldosteronismo primitivo; in questo caso, il trattamento è mirato all'eliminazione della causa di ipertensione sottostante (2). L'ipertensione primitiva (o essenziale), invece, solitamente origina da un errato stile di vita e/o predisposizioni genetiche e rappresenta il 90-95% di tutti i casi di ipertensione diagnosticati: essa viene quindi trattata tramite modifiche dello stile di vita e l'assunzione di farmaci antipertensivi, qualora necessario.

Tra i vari fattori coinvolti nell'insorgenza dell'ipertensione, è importante citare obesità, stress e eccessiva assunzione di alcol e sale, che concorrono ad alterazioni dei sistemi di ritenzione e escrezione del sodio, disfunzione endoteliale e attivazione del sistema ner-

voso simpatico (SNS) e del tono adrenergico (3). L'attivazione del SNS, mediata da elevati livelli di catecolamine circolanti, porta infatti ad un incremento sia della frequenza e contrattilità cardiaca sia della funzionalità del RAAS (Sistema renina-angiotensina-aldosterone) causando quindi ritenzione di acqua e sodio e vasocostrizione periferica (3).

Le principali catecolamine coinvolte nell'attivazione del tono adrenergico sono i neurotrasmettitori adrenalina e noradrenalina, che esercitano il loro effetto legandosi a specifici recettori adrenergici di superficie, suddivisi in α e β (4). In particolare, l'attivazione dei recettori α_1 adrenergici, localizzati nei vasi sanguigni periferici, porta alla loro costrizione. Allo stesso modo, l'attivazione del recettore β_2 , localizzato principalmente nella muscolatura liscia bronchiale e dei grandi vasi periferici, conduce a contrazione muscolare e conseguente costrizione bronchiale e vasale (4). Il recettore β_3 , invece, risulta essere principalmente localizzato nel tessuto adiposo, dove sembra svolgere il ruolo di attivazione di lipasi che agiscono sui trigliceridi di deposito (5). Il muscolo cardiaco esprime tutti e 3 i recettori appartenenti alla famiglia dei recettori β -adrenergici,

Esistono 3 generazioni di β -bloccanti. La prima generazione non presenta un'affinità selettiva per β_1 o β_2 , la seconda garantisce selettività superiore per β_1 , mentre la terza è caratterizzata da proprietà aggiuntive oltre al β_1 -antagonismo.

che rivestono il ruolo di regolazione della frequenza e della contrattilità cardiaca in risposta ad adrenalina e noradrenalina; tuttavia, il recettore β -adrenergico con una selettiva predominanza nel muscolo cardiaco risulta essere il β_1 (6).

Riassumendo, l'attivazione dei recettori adrenergici comporta una varietà di effetti cardiovascolari come un'azione ionotropa, cronotropa e lusitropa positiva a livello del muscolo cardiaco (aumento della contrattilità, frequenza e velocità di rilassamento) e una costrizione dei vasi periferici, che concorrono certamente all'eziopatogenesi e al mantenimento dell'ipertensione arteriosa.

Tuttavia, il sistema adrenergico non è il solo contribuente al tono e alla costrizione vascolare; infatti, l'endotelio stesso è in grado di produrre, in risposta a stimoli fisiologici o patologici, una serie di mediatori vasocostrittori o dilatatori. Fra questi ultimi, è utile ricordare in particolar modo l'ossido nitrico (NO) che gioca un ruolo principale nella regolazione del tono vascolare e della pressione arteriosa.

2. Farmaci antipertensivi: classe dei β -bloccanti

I β -bloccanti sono una classe di farmaci utilizzata da più di 30 anni nella terapia antipertensiva (7). Nonostante siano accomunati dal meccanismo d'azione, in quanto antagonisti di recettori adrenergici, le molecole appartenenti a questa classe si differenziano marcatamente per diversi parametri che impattano sull'effetto clinico: il profilo di selettività d'azione per β_1 e β_2 , l'eventuale attività simpaticomimetica intrinseca, il differente grado di solubilità che influisce sull'assorbimento a livello del sistema nervoso centrale, il profilo farmacocinetico e proprietà aggiuntive di agonismo inverso o di vasodilatazione (7).

Esistono 3 generazioni di farmaci β -bloccanti, col tempo introdotte nella pratica clinica (7). La prima generazione include molecole che non presentano un'affinità selettiva per β_1 o β_2 ; di conseguenza, a causa dell'azione antagonizzante su β_2 a livello periferico,

l'utilizzo di questa generazione di farmaci causa comuni e rilevanti effetti collaterali come il broncospasmo, la vasocostrizione periferica (causa di sensazione di arti freddi e disfunzione erettile) e l'aumento di peso (dovuto all'antagonismo dei recettori β_2 a livello del pancreas) (6,7). Gli effetti collaterali appena citati non solo incidono in modo rilevante sulla qualità della vita dei pazienti, ma sono anche alla base della controindicazione di questa generazione di β -bloccanti per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con alterazioni metaboliche o asmatici. Dall'esigenza di evitare gli effetti collaterali dovuti dall'antagonismo dei recettori β_2 , mantenendo però l'azione antipertensiva a livello cardiaco data dal blocco dei recettori β_1 , sono nati i farmaci β -bloccanti di seconda generazione, caratterizzati da una selettività superiore (ma non assoluta) e dose-dipendente per il recettore β_1 e quindi meglio tollerati, soprattutto nei pazienti respiratori o con patologie vascolari periferiche (7). La terza generazione di β -bloccanti, invece, è composta da molecole sia selettive sia non selettive per β_1 che però possiedono proprietà aggiuntive (7) (come la capacità vasodilatatoria di stimolare la produzione di NO) che devono essere prese in considerazione per ottimizzare una terapia di tipo personalizzato.

Inoltre, come già accennato, alcuni farmaci β -bloccanti possiedono un'attività simpaticomimetica intrinseca (ISA), ovvero una residua capacità di stimolare l'attività basale dei β -recettori, agendo come agonisti parziali in assenza di catecolamine (7); questa caratteristica può diventare funzionale qualora fosse necessario limitare una condizione di eccessiva bradicardia a riposo.

Infine, alcune molecole appartenenti alla classe dei β -bloccanti, possono esercitare un meccanismo d'azione da agonista inverso (7): in questo caso, a differenza degli antagonisti competitivi che si sostituiscono al ligando endogeno, le molecole possono agire inibendo l'attività recettoriale basale anche in assenza di catecolamine.

Tutte le proprietà presentate, quindi, entrano in gioco nel definire il profilo di un β -bloccante, in un'ottica di terapia centrata sulle esigenze e caratteristiche cliniche del paziente. Da ricordare, infine, che secondo le linee guida europee, l'utilizzo dei β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione è particolarmente raccomandato in specifiche condizioni, come in presenza di una evidente ed eccessiva stimolazione simpatica.

3. METOPROLOLO

IL METOPROLOLO A COLPO D'OCCHIO:



ANTAGONISTA CARDIOSELETTIVO DEL RECETTORE β_1 :
riduce l'attività del cuore

INDICATO NEL TRATTAMENTO DI IPERTENSIONE, ANGINA PECTORIS, INFARTO E INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA





EFFICACE NELLA PROFILASSI DELL'EMICRANIA

OTTIMA TOLLERABILITÀ nei pazienti con funzione renale ridotta e con diabete





ADATTAMENTO AL PAZIENTE:
possibilità di dosaggio individualizzato

3.1 Indicazioni e posologia

Il Metoprololo, approvato a metà degli anni '70 (8), è una molecola β -bloccante di seconda generazione (Figura 1), cioè che agisce bloccando selettivamente i recettori β_1 a livello cardiaco. Le indicazioni terapeutiche approvate per il Metoprololo sono per il trattamento di:

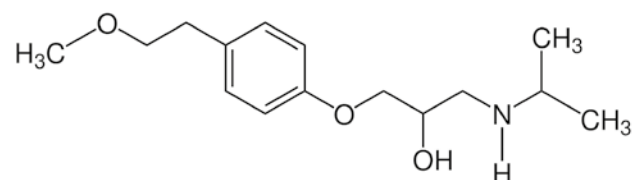
- Ipertensione arteriosa
- Angina pectoris
- Infarto miocardico conclamato o sospetto
- Turbe cardiache funzionali
- Trattamento profilattico dell'emicrania.

Bloccando gli effetti dell'adrenalina sui recettori β_1 , il Metoprololo rallenta gli impulsi nervosi che viaggiano attraverso il cuore così da rallentare la frequenza cardiaca e rilassare i vasi sanguigni. Riducendo l'attività del cuore, il

Metoprololo aiuta, di conseguenza, a ridurre la pressione del sangue nei vasi sanguigni nel caso dell'ipertensione, a ridurre il dolore al petto nel caso dell'angina, a prevenire le aritmie, e può aiutare a proteggere il cuore dopo o in caso di sospetto infarto. Il Metoprololo viene inoltre prescritto nella profilassi delle emicranie perché l'azione β -bloccante induce il rilassamento della muscolatura liscia presente nella parete vasale, prevenendo gli attacchi del mal di testa.

Circa il trattamento dell'ipertensione arteriosa, il Metoprololo tartrato viene utilizzato sia da solo che associato ad altri farmaci antipertensivi, in particolare diuretici e/o un vasodilatatore periferico. La posologia prevede un dosaggio di 100-200 mg in somministrazione singola o in due dosi frazionate nell'arco della giornata, che sono particolarmente consigliate nei casi di dosaggi elevati per favorirne la tollerabilità. Nel caso del farmaco a rilascio prolungato, è sufficiente una somministrazione al mattino e, se necessario, può essere prescritto in associazione a un ulteriore antipertensivo. Nelle forme leggere di ipertensione può essere sufficiente metà dosaggio, sempre al mattino. L'utilizzo del Metoprololo è indicato nelle profilassi a lungo termine delle crisi anginose, o in somministrazione singola o in due dosi frazionate, da 100-200 mg al giorno, fino a 400 mg se necessario. Nel caso del farmaco a rilascio prolungato, si consiglia metà dose o un singolo dosaggio al mattino e, se necessario, tale somministrazione può essere ripetuta alla sera. Nel caso delle turbe del ritmo cardiaco si raccomandano da 100-150 mg fino a un massimo di 300 mg, frazionati in due o tre somministrazioni. Nel caso dell'infarto miocardico il dosaggio raccomandato può essere adattato sulla base dello stato emodinamico del paziente. La dose orale di mantenimento consigliata è di 200 mg al giorno in due dosi frazionate e il trattamento va continuato

Struttura chimica del Metoprololo



Modificato da <https://go.drugbank.com/drugs/DB00264>

Figura 1

per almeno tre mesi (9). Nel caso delle turbe cardiache funzionali con palpitazioni, e nel caso della prevenzione dell'emicrania, la posologia raccomandata è di 100 mg al giorno in un'unica somministrazione al mattino, ma tale dosaggio può essere elevato a 200 mg somministrati in due dosi refratte (mattino e sera). Nel caso del farmaco a rilascio prolungato, si raccomanda o metà dose al mattino, o, se necessario, un dosaggio intero in somministrazione unica, sempre al mattino. I pazienti che non rispondono in modo soddisfacente al solo Metoprololo possono beneficiare di un trattamento aggiuntivo con una diversa classe di farmaci antipertensivi, antianginosi o antiaritmici. Il Metoprololo deve essere evitato nei pazienti con funzione cardiaca compromessa. Nei pazienti con malattia polmonare ostruttiva, diabete mellito instabile, malattia vascolare periferica e in anestesia generale, il Metoprololo deve essere somministrato con cautela e possibilmente a un dosaggio inferiore (10).

3.2 Meccanismo d'azione

Il Metoprololo è un antagonista cardioselettivo degli adrenorecettori β_1 , con effetto trascurabile sui recettori β_2 a meno di alti dosaggi, che riduce o inibisce l'effetto stimolante delle catecolamine sul cuore (11). Il Metoprololo manca di attività stabilizzante di membrana e riduce la frequenza cardiaca da sforzo in misura maggiore rispetto ai β -bloccanti con attività simpaticomimetica intrinseca. Essendo un β -bloccante principalmente lipofilo, sembra essere quasi completamente assorbito dal tratto gastrointestinale quando assunto per via orale (10).

La somministrazione di Metoprololo provoca una riduzione della frequenza cardiaca, della contrattilità, della pressione sanguigna e della gittata cardiaca, sia a riposo che durante l'esercizio, negli individui sani. Questi effetti, che sembrano essere correlati alla dose e alla concentrazione del farmaco, sarebbero dovuti a una diminuzione dell'eccitabilità cardiaca e della domanda di ossigeno del miocardio attraverso il lavoro ridotto del cuore (11). La Figura 2 mostra una panoramica dei meccanismi d'azione del Metoprololo.

Nei soggetti con ipertensione primaria, il Metoprololo riduce rapidamente la pressione sanguigna sistolica, mentre una riduzione massima della pressione diastolica richiede diverse settimane di trattamento. Nel caso dell'angina pectoris, il Metoprololo riduce la frequenza e la gravità degli attacchi e aumenta la tolleranza allo sforzo. Nel caso dell'infarto miocardico conclamato o sospetto, il Metoprololo diminuisce la frequenza di gra-

vi aritmie ventricolari e limita le dimensioni dell'infarto riducendo la mortalità oltre che l'incidenza di re-infarto e la mortalità nel post-infarto nei casi più gravi. Nel caso delle aritmie, il Metoprololo riduce la pendenza del potenziale pacemaker e sopprime la velocità della conduzione atrioventricolare. Tale azione antiaritmica è dovuta principalmente all'inibizione dell'automatismo del nodo seno-atriale e al prolungamento del tempo di conduzione atrioventricolare (11,12).

Inoltre, grazie al suo effetto sui sistemi monoaminergici centrali, il Metoprololo è in grado di ridurre la frequenza degli attacchi di mal di testa ed è quindi indicato per la prevenzione dell'emicrania. Il Metoprololo sembra anche non influire in misura maggiore sul glucosio nel sangue, così che l'ipoglicemia indotta dall'insulina non ne risulta né influenzata né mascherata. Infine, il Metoprololo sembra anche non influenzare il flusso sanguigno renale o epatico nei soggetti normali (10).

3.3 Farmacocinetica

Il metabolismo del Metoprololo è principalmente guidato dall'attività del CYP2D6 e in misura minore dall'attività del CYP3A4 (13). Tale metabolismo è rappresentato principalmente da reazioni di idrossilazione e O-demetilazione (14). Il Metoprololo somministrato per via orale viene quasi completamente assorbito dal tratto gastrointestinale, anche se il metabolismo epatico di primo passaggio riduce massicciamente la sua biodisponibilità sistemica di circa il 50% (15). La concentrazione sierica massima viene raggiunta 20 minuti dopo la somministrazione endovenosa e 1-2 ore dopo la somministrazione orale. Dopo somministrazione orale, circa il 95% di una dose viene escreta nelle urine entro 72 ore, principalmente come metaboliti inattivi, mentre la quantità di farmaco eliminata in forma non modificata è solitamente molto bassa (<5%). L'emivita di eliminazione è di circa 3-4 ore per il farmaco a rilascio non prolungato (10,11,16). Il tasso di assorbimento varia a seconda del tipo di formulazione del farmaco e la frazione disponibile a livello sistemico aumenta quando il Metoprololo viene assunto con cibo (17). Il Metoprololo non è altamente legato alle proteine plasmatiche e solo circa l'11% della dose somministrata si trova legato, principalmente, all'albumina del siero. A causa della sua natura lipofila e al basso legame alle proteine plasmatiche, il farmaco ha un grande volume di distribuzione (4,2-5,6 L/kg) e penetra facilmente nel sistema nervoso. Questa molecola, infatti, è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e circa il 78% del farmaco sommi-

nistrato può essere trovato nel liquido cerebrospinale. Le formulazioni a lento rilascio di Metoprololo mantengono concentrazioni plasmatiche efficaci per 24 ore durante la somministrazione monodose giornaliera (9,10).

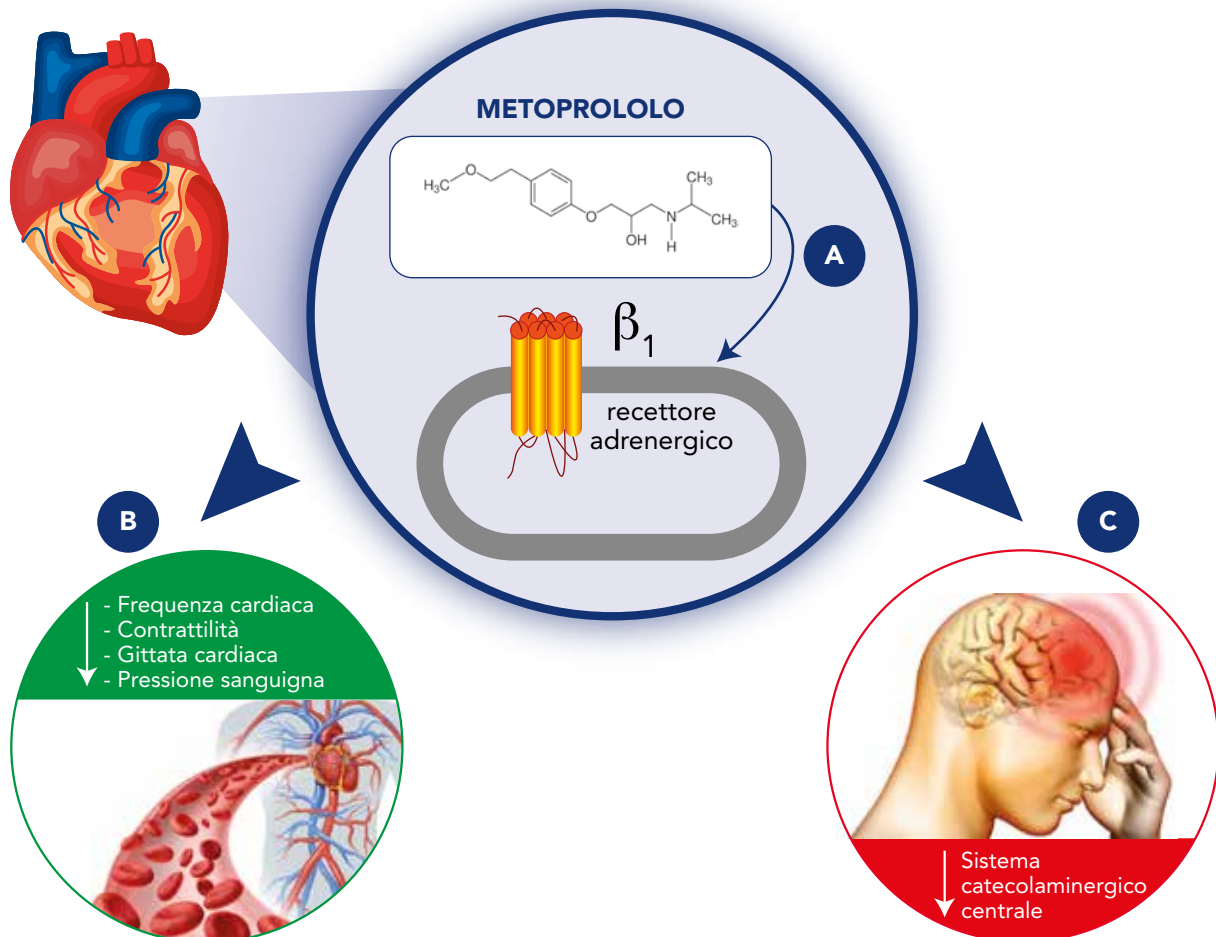
L'età sembra avere poca influenza sulla farmacocinetica del Metoprololo, ma durante la gravidanza la capacità di smaltimento dopo la somministrazione orale può aumentare. Il Metoprololo penetra liberamente nel latte materno ma, come conseguenza dell'escrezione renale e della moderata emivita, sembra presentare un rischio moderatamente basso di accumulo nei neonati (18). La capacità di smaltimento riportato nei pazienti con funzione renale normale è di 0,8 L/min. Nei pazienti cirrotici, la capacità

di smaltimento passa a 0,61 L/min. Al contrario, sempre nei pazienti cirrotici, la disponibilità sistemica e l'emivita tendono ad aumentare, mentre la capacità di smaltimento totale tende a diminuire. Infine, è importante notare come il Metoprololo non si accumuli significativamente durante l'insufficienza renale, per cui risulta un trattamento consigliato. In generale, gli effetti farmacologici e terapeutici del Metoprololo sembrano essere legati alla dose (10,11).

3.4 Sicurezza e tollerabilità

Il Metoprololo si è rivelato essere un trattamento sicuro e ben tollerato nella maggior parte dei pazienti con ipertensione da lieve a moderata o con malattia ischemica. Il

Meccanismi d'azione del Metoprololo



Il Metoprololo, la cui struttura chimica è mostrata in (A), è una molecola β -bloccante di seconda generazione, cioè che agisce bloccando selettivamente i recettori adrenergici β_1 a livello cardiaco. Attraverso questo meccanismo, il Metoprololo rallenta gli impulsi nervosi che viaggiano attraverso il cuore così da rallentare la frequenza, la contrattilità e la gittata cardiaca, e aiuta a ridurre la pressione sanguigna (B). Il Metoprololo, inibendo l'effetto stimolante delle catecolamine sul cuore, risulta efficace anche nella profilassi dell'emigrania (C).

Figura 2

Metoprololo orale in dosaggi fino a 200 mg al giorno è ben tollerato in pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile da lieve a moderata. La maggior parte dei dati pubblicati sul Metoprololo riguardano l'uso della formulazione a rilascio immediato in pazienti con ipertensione. In questo caso il farmaco è stato associato alle seguenti categorie di eventi avversi: affaticamento/debolezza/letargia/malessere, capogiri/vertigini, mal di testa, diarrea, nausea/vomito, bradicardia, depressione, insonnia, prurito/dermatite, disturbi visivi e dispnea (9).

Per verificare la sicurezza e la tollerabilità nel caso dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, uno studio ha implementato il trattamento con Metoprololo a rilascio immediato, iniziato a bassi dosaggi (9). In seguito, i pazienti sono stati monitorati, durante la titolazione della dose, per gli eventi cardiovascolari avversi più comuni, come bradicardia, ipotensione, intensificazione del blocco atrioventricolare, blocco cardiaco completo e mancanza di respiro. Il dosaggio del farmaco è stato titolato per minimizzare gli eventi emodinamici iniziali avversi. La maggior parte dei pazienti (dal 75 al 100%) che ricevevano Metoprololo a rilascio immediato sono stati in grado di tollerare il dosaggio target prestabilito (da 100 a 200 mg al giorno) del farmaco. Il numero totale di interruzioni del trattamento è risultato essere simile nei gruppi di trattamento con Metoprololo a rilascio immediato e nei gruppi trattati con placebo (9).

Inoltre, il Metoprololo è controindicato nei pazienti con sindrome del seno malato, blocco cardiaco di secondo o terzo grado (in assenza di pacemaker), insufficienza cardiaca scompensata, ipotensione e ipersensibilità documentata al farmaco o sue componenti. In aggiunta, si raccomanda cautela con i pazienti con una storia di non conformità perché la brusca cessazione del farmaco può portare a sindromi da astinenza, tra cui angina e infarto miocardico (11). Infine, nonostante non vi siano evidenze di effetti collaterali dell'utilizzo del Metoprololo in gravidanza o durante l'allattamento (18), è sempre raccomandabile non utilizzarli nel primo trimestre di gravidanza e di prescriverli, in generale, solo se strettamente necessario.

3.5 Studi clinici più rilevanti

• **Lo studio MAPHY (1991) (19): Il Metoprololo riduce significativamente la morte cardiaca improvvisa e l'infarto miocardico in pazienti ipertesi**

Lo studio MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives) (19) mirava ad analizzare se il Metoprololo, somministrato a N = 1.609 come trattamento anti-

pertensivo iniziale, prevenisse gli eventi coronarici – morte improvvisa e infarto miocardico – più efficacemente dei diuretici tiazidici (N = 1.625) negli uomini (40-64 anni) con pressione diastolica non trattata superiore a 100 mmHg (i.e. ipertensione).

I risultati di questo studio hanno mostrato come il rischio di eventi coronarici fosse significativamente più basso nei pazienti trattati con Metoprololo rispetto ai pazienti trattati con diuretici. Nello specifico, è risultato ridotto il rischio per gli eventi coronarici sintomatici che quello per gli infarti miocardici silenziosi. Poiché le caratteristiche di base, la pressione sanguigna durante il follow-up e i tassi di ictus erano molto simili nei due gruppi di trattamento – Metoprololo e diuretici –, gli autori hanno suggerito che la differenza di rischio fosse dovuta probabilmente a meccanismi diversi dal controllo della pressione sanguigna. Tra questi, oltre all'effetto antipertensivo con cui un β -bloccante può abbassare il rischio di eventi coronarici, sono da annoverare anche gli effetti cardiaci antischemici, gli effetti antifibrillatori, gli effetti antitrombotici e gli effetti antiaterosclerotici. Questa differenza nel tasso di rischio ha implicazioni potenzialmente importanti per la pratica clinica se si tiene conto dell'elevato numero di pazienti ipertesi che sono a maggior rischio di eventi coronarici. Inoltre, la mortalità totale e quella coronarica sono risultati significativamente inferiori nei fumatori trattati con Metoprololo rispetto a quelli trattati con diuretici. Questa riduzione del rischio nei fumatori potrebbe essere dovuta al fatto che il Metoprololo ha un effetto cardioselettivo. Nonostante ciò, comunque, il rischio di mortalità nei fumatori restava molto più alto che nei non fumatori, il che sottolinea l'importanza dell'incentivazione alle misure per aiutare i fumatori a smettere di fumare (19). Una recente metanalisi del 2016 ha confermato l'efficacia del Metoprololo rispetto al placebo e ad altri agenti antipertensivi, quali i diuretici, per quanto riguarda la riduzione del rischio di morte/ictus/infarto del miocardio nei soggetti ipertesi, in particolar modo quelli di età inferiore ai 60 anni. Gli autori suggeriscono quindi il Metoprololo come ragionevole scelta di terapia (20).

• **Lo studio MERIT-HF (1999) (21): una dose giornaliera di Metoprololo, in aggiunta a terapia standard ottimale, riduce la mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca anche in regime di dosaggio individualizzato**

Lo studio MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) (21) ha analizzato l'effetto del Metoprololo a rilascio prolungato sulla

mortalità nei pazienti con diminuzione della frazione di eiezione e sintomi di insufficienza cardiaca cronica. Attraverso uno studio randomizzato in doppio cieco, a circa duemila pazienti è stato somministrato Metoprololo e a circa duemila pazienti è stato somministrato un placebo. La somministrazione iniziava da un dosaggio relativamente basso e la dose giornaliera target raggiunta era di 200 mg. Le dosi sono state aumentate nell'arco di otto settimane e il tempo medio di follow-up è stato di un anno. Tutti i pazienti erano già clinicamente stabilizzati attraverso una terapia standard ottimale, costituita principalmente da ACE-inibitori e diuretici.

In generale, lo studio MERIT-HF ha messo in evidenza come la mortalità per tutte le cause fosse minore nel gruppo di pazienti che ha ricevuto la somministrazione di una dose giornaliera di Metoprololo rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un placebo, in aggiunta al trattamento standard ottimale. Nello specifico, la somministrazione di Metoprololo, in aggiunta alla tradizionale terapia con ACE-inibitori e diuretici, ha avuto l'effetto di ridurre la mortalità cardiovascolare, ridurre le morti improvvise e ridurre le morti dovute al peggioramento dell'insufficienza cardiaca. Pertanto, il trattamento per un anno può prevenire il decesso. Poiché nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica l'evidenza mostra che una parte sostanziale delle morti improvvise siano dovute alla fibrillazione ventricolare, i risultati di questo studio suggeriscono un effetto antifibrillatorio del Metoprololo. Questo effetto, causato dal blocco del recettore β_1 , potrebbe essere legato, secondo gli autori dello studio, all'attività autonoma, alla cinetica del recettore, all'equilibrio energetico miocardico, all'elettrofisiologia, alla disattivazione neuroendocrina, e al rimodellamento ventricolare. Inoltre, la pressione sanguigna sistolica è risultata essere ridotta meno dal Metoprololo che dal placebo, suggerendo anche un miglioramento della geometria e della funzione del ventricolo sinistro (21).

Successivamente, Wikstrand e colleghi, nel 2002, hanno svolto un'analisi post hoc sugli stessi dati divisi in due sottogruppi – dose bassa e dose alta – mettendo in evidenza un rischio di mortalità leggermente più alto nel gruppo a basso dosaggio rispetto a quello ad alto dosaggio. Poiché la frequenza cardiaca risultava essere ridotta in misura simile nei due gruppi, gli autori hanno interpretato questo dato come indicativo di una maggiore sensibilità per l'effetto da β -bloccante nel gruppo a basso dosaggio. La riduzione della mortalità totale nei pazienti trattati con Metoprololo rispet-

to a quelli trattati con placebo era simile (Figura 3). Da questa evidenza si può concludere che l'effetto β -bloccante è quindi simile nei due dosaggi, suggerendo la possibilità concreta di adottare un regime di dosaggio individualizzato, guidato principalmente dalla tollerabilità del paziente e dalla risposta della sua frequenza cardiaca. Questi dati sono interessanti se si pensa che spesso i clinici si chiedono se i pazienti debbano raggiungere la dose target di β -bloccanti prima di trarne beneficio (22). Infine, lo stesso gruppo di lavoro ha eseguito un'analisi più recente di questo studio in combinazione con altri trial clinici (23). Questo ulteriore approfondimento non solo ha confermato questi risultati, ma ha anche mostrato che l'efficacia e la tollerabilità del Metoprololo era simile a quella di altri β -bloccanti (e.g. Bisoprololo) in pazienti con insufficienza cardiaca sistolica, mentre il Nebivololo era meno efficace e non meglio tollerato. Nel 2005, anche Deedwania e colleghi hanno effettuato un'indagine di approfondimento sui pazienti del MERIT-HF (24), questa volta, allo scopo di esaminare l'efficacia e la tollerabilità del Metoprololo in pazienti con diabete. Innanzitutto, i pazienti con insufficienza cardiaca e diabete, rispetto ai pazienti con insufficienza cardiaca ma senza diabete, riportavano più spesso una storia di

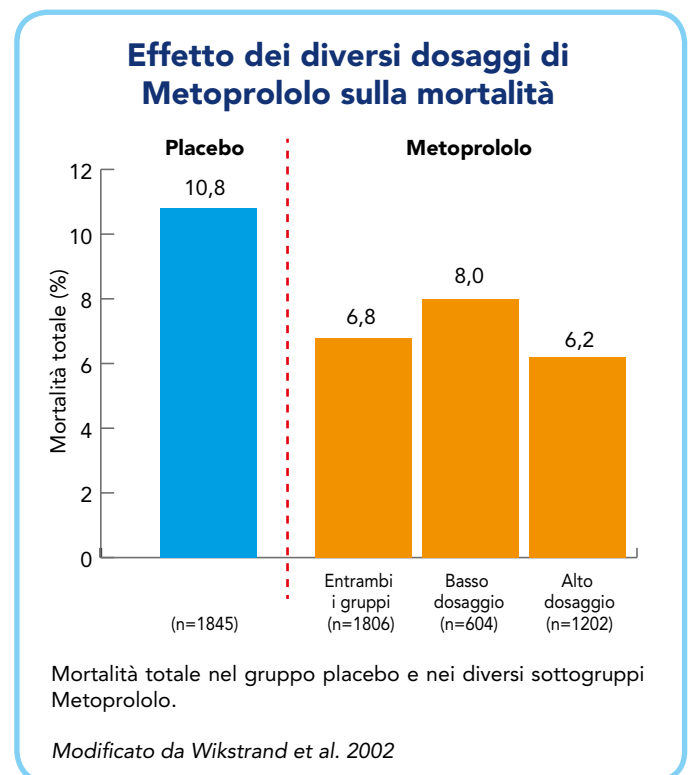


Figura 3

infarto miocardico, ipertensione e più grave insufficienza cardiaca, che si associava ad aumentato rischio di ospedalizzazione e mortalità. Nonostante la riduzione del rischio grazie al trattamento con Metoprololo fosse di eguale misura tra pazienti con e senza diabete, questo studio prova l'alta tollerabilità di questa molecola proprio nei pazienti con diabete (Figura 4).

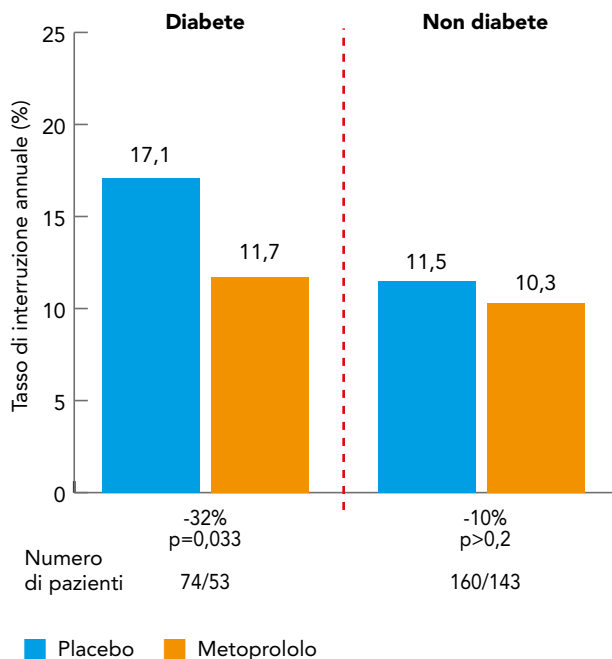
• **Il Metoprololo può esercitare il suo effetto profilattico nell'emicrania attraverso l'influenza sull'eccitabilità corticale e sull'elaborazione delle informazioni (25)**

Questo recente studio (2007) (25) ha analizzato l'effetto del Metoprololo sull'emicrania attraverso l'analisi della variazione negativa contingente (CNV). Il CNV è un lento potenziale corticale evento-relato che si registra tipicamente, sullo scalpo, tra la presentazione di due stimoli, in soggetti in attesa del secondo evento e in preparazione per l'esecuzione del compito. Questo potenziale è legato al livello di eccitabilità corticale dopo l'attivazione del

circuito striato-talamo-corticale e riflette diverse fasi di elaborazione delle informazioni. I pazienti con emicrania mostrano, caratteristicamente, ampiezze aumentate e ridotta assuefazione del CNV, soprattutto della sua componente iniziale. Il CNV può rappresentare l'anticipazione dell'attacco di mal di testa perché la sua ampiezza e l'assuefazione cambiano durante l'intervallo senza mal di testa. Di solito, infatti, alcuni giorni prima di un attacco di emicrania si rileva un aumento graduale di anomalie (25). Attraverso uno studio con disegno randomizzato in doppio cieco, gli autori hanno somministrato o del Metoprololo o un placebo a un gruppo di pazienti che soffriva di emicrania senza aura. Il trattamento ha avuto la durata di tre mesi. Durante il primo mese, il trattamento è iniziato con l'aumento graduale di 50 mg a settimana della dose di Metoprololo o di placebo. La dose massima di 200 mg è stata raggiunta nella quarta settimana di trattamento, in seguito alla quale il trattamento è durato due ulteriori mesi. Dopo il terzo mese del trattamento è stata eseguita una graduale diminuzione del dosaggio del Metoprololo (o placebo), anch'esso di 50 mg per settimana. Durante tutto il periodo di trattamento, incluso un periodo precedente, i pazienti hanno registrato su un diario alcuni parametri tra cui i giorni in cui si è verificato un attacco di emicrania, la durata dell'attacco di emicrania in ore, l'intensità del mal di testa, il dosaggio di tutti i farmaci assunti e gli effetti collaterali. La CNV è stata registrata sia all'inizio che alla fine del periodo precedente al trattamento, sia alla fine di ogni mese di trattamento, per un totale di cinque registrazioni per ciascun paziente. Come risultato, lo studio ha evidenziato, nei pazienti trattati con Metoprololo rispetto ai pazienti trattati con placebo, innanzitutto una riduzione significativa del numero dei giorni al mese con emicrania, dell'intensità degli attacchi di emicrania e della durata del mal di testa. In aggiunta, i dati neurofisiologici hanno mostrato una riduzione più pronunciata dell'ampiezza della CNV da sessione a sessione nei pazienti trattati con Metoprololo rispetto ai pazienti trattati con placebo. Anche l'assuefazione dell'ampiezza della CNV precoce è risultata essere aumentata significativamente da una sessione all'altra, e questo aumento era più pronunciato nel gruppo trattato con Metoprololo rispetto al gruppo trattato con placebo (Figura 5).

In conclusione, questo studio ha mostrato come l'efficacia del Metoprololo possa essere collegata ai cambiamenti nell'eccitabilità corticale e nell'elaborazione delle informazioni, e, di conseguenza, all'abilità del Metoprololo di modulare il sistema catecolaminergico centrale (25).

Interruzione del trattamento con Metoprololo in pazienti con e senza diabete



Tasso di interruzione annuale del farmaco a causa di eventi avversi, separatamente per tipo di trattamento (Metoprololo e placebo) e per pazienti con e senza diabete.

Figura adattata da Deedwania et al. 2005

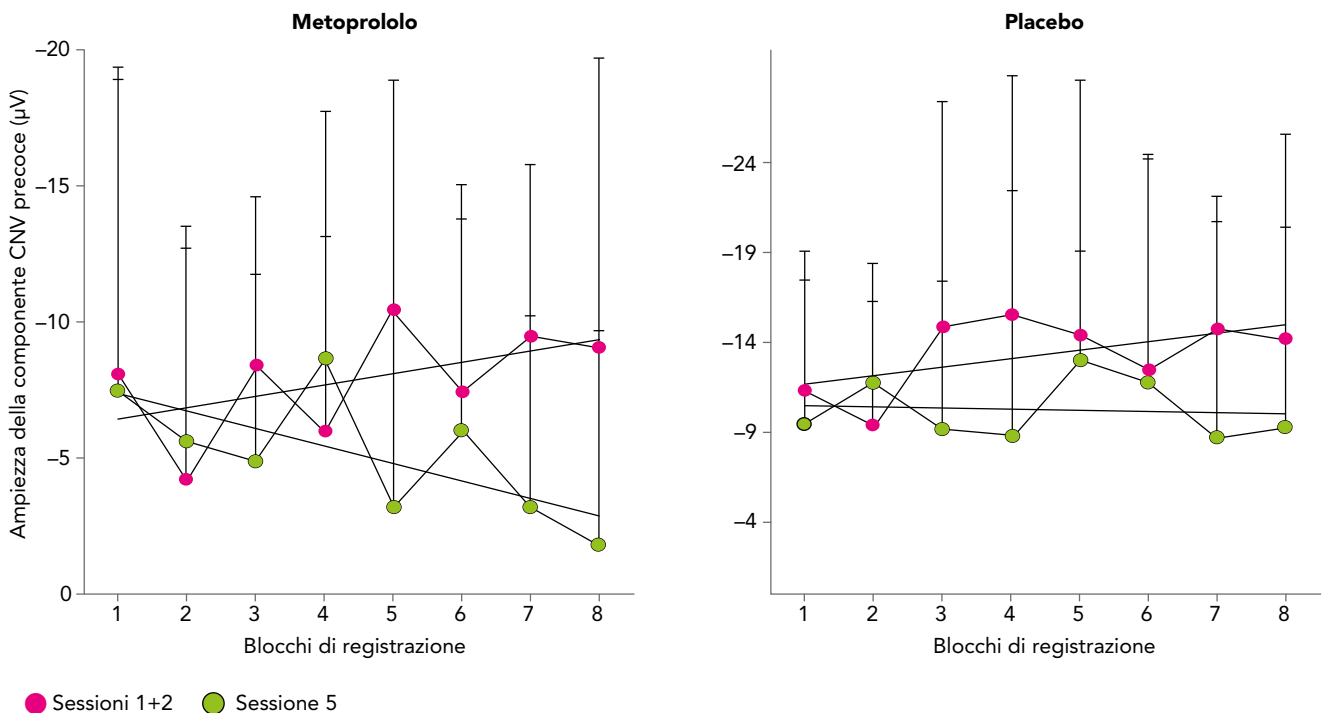
Figura 4

3.6 Conclusioni

I farmaci β -bloccanti sono inseriti nelle linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Nonostante siano accomunate dal meccanismo d'azione, in quanto antagonisti di recettori adrenergici, le molecole appartenenti a questa classe si differenziano marcatamente per alcuni parametri con ricadute sull'effetto clinico: il profilo di selettività d'azione per β_1 e β_2 , l'eventuale attività simpaticomimetica intrinseca, il differente grado di solubilità che influisce sull'assorbimento a livello del sistema nervoso centrale, il profilo farmacocinetico e le proprietà aggiuntive di agonismo inverso o di vasodilatazione (7). Nel corso delle ultime cinque decadi, numerosi studi, indagini di approfondimento e metanalisi su grosse coorti di pazienti, hanno evidenziato l'efficacia del Metoprololo, molecola di seconda generazione, nel trattamento di ipertensione, angina pectoris, infarto miocardico con-

mato o sospetto e turbe cardiache funzionali. Il Metoprololo è un antagonista cardioselettivo degli adrenorecettori β_1 , con effetto trascurabile sui recettori β_2 a meno di alti dosaggi, che riduce o inibisce l'effetto stimolante delle catecolamine sul cuore (11). Grazie a tale azione selettiva, il Metoprololo riduce l'attività del cuore aiutando, di conseguenza, a ridurre la pressione del sangue nei vasi sanguigni nel caso dell'ipertensione, a ridurre il dolore al petto nel caso dell'angina, a prevenire le aritmie, e a proteggere il cuore dopo o in caso di sospetto infarto. Diversi studi non solo hanno confermato l'efficacia del Metoprololo nell'insufficienza cardiaca, ma anche la sua elevata tollerabilità. Tale tollerabilità è estesa a pazienti con insufficienza renale e a popolazioni diabetiche. Il Metoprololo viene inoltre prescritto nella profilassi delle emicranie poiché l'azione β -bloccante induce rilassamento della muscolatura liscia presente nella parete vasale.

Effetti del Metoprololo sull'eccitabilità corticale in pazienti con emicrania



L'abitudine della variazione negativa contingente (CNV) (ampiezza della CNV precoce in otto blocchi di registrazioni e pendenze della regressione lineare per ogni corso di assuefazione) per le sessioni 1+2 e per l'ultima sessione 5, separatamente per il gruppo trattato con Metoprololo e per il gruppo trattato con placebo.

Modificato da Siniatchkin et al. 2007

Figura 5

L'effetto sull'emicrania è stato anche indagato attraverso parametri neurofisiologici, suggerendo il coinvolgimento di un meccanismo capace di modulare il sistema catecolaminergico centrale.

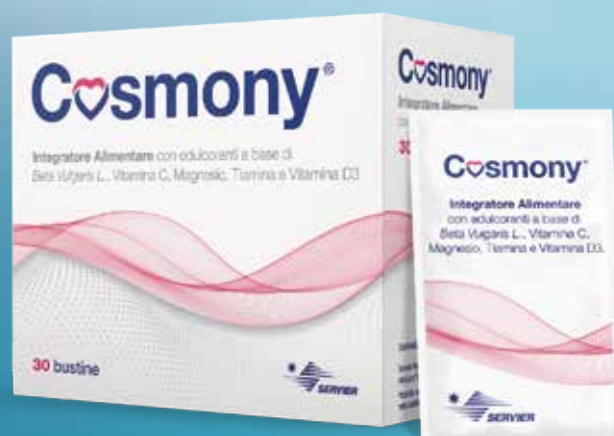
Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281-1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
2. Taler SJ. Secondary Causes of Hypertension. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2008;35(3):489-500. doi:10.1016/j.pop.2008.06.001
3. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, Gabriela Sanchez-Lozada L, Rodriguez-Iturbe B, Cade JR. Pathogenesis of Essential Hypertension: Historical Paradigms and Modern Insights. Vol 26. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
4. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications*. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(19):1747-1762. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015
5. Enocksson S, Shimizu M, Lönnqvist F, Nordenström J, Arner P. Demonstration of an in vivo functional β -adrenoceptor in man. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95(5):2239-2245. doi:10.1172/JCI117914
6. Pathak A, Mrabeti S. β -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? *Vascular Health and Risk Management*. 2021;17:337-348. doi:10.2147/VHRM.S285907
7. Fumagalli C, Maurizi N, Marchionni N, Fornasari D. β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. *Pharmacological Research*. 2020;151. doi:10.1016/j.phrs.2019.104587
8. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Metoprolol: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Hypertension and Angina Pectoris. *Drugs* 1977;14(5):321-348. doi:10.2165/00003495-197714050-00001
9. Prakash A, Markham A. Metoprolol: A review of its use in chronic heart failure. *Drugs*. 2000;60(3):647-678. doi:10.2165/00003495-200060030-00011
10. Benfield P, Clissold SP, Brogden RN, Yusuf S. Metoprolol: An Updated Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy, in Hypertension, Ischaemic Heart Disease and Related Cardiovascular Disorders. *Drugs*. 1986;31:376-429.
11. Morris J, Dunham A. Metoprolol. In: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022 Jan 19.
12. Grassi G. Metoprolol in the treatment of cardiovascular disease: a critical reappraisal. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(9):1635-1643. doi:10.1080/03007995.2018.1479245
13. Bahar MA, Kamp J, Borgsteede SD, Hak E, Wilffert B. The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84(12):2704-2715. doi:10.1111/bcp.13741
14. Peikova L, Pencheva I, Tzvetkova B. Chemical Stability-Indicating HPLC Study of Fixed-Dosage Combination Containing Metoprolol Tartrate and Hydrochlorothiazide. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2013;5(7):132-140.
15. Hocht C, Bertera FM, del Mauro JS, Santander Plantamura Y, Taira CA, Polizio AH. What is the Real Efficacy of Beta-Blockers for the Treatment of Essential Hypertension? *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(31). doi:10.2174/1381612823666170608085109
16. Ripley TL, Saseen JJ. β -Blockers: A Review of Their Pharmacological and Physiological Diversity in Hypertension. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(6):723-733. doi:10.1177/1060028013519591
17. Regardh CG, Johnsson G. *Clinical Pharmacokinetics of Metoprolol*. Vol 5.; 1980.
18. *Drug Levels and Effects Summary of Use during Lactation*. doi:10.1592/phco.31.10.311e
19. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol Versus Thiazide Diuretics in Hypertension Morbidity Results From the MAPHY Study. *Hypertension*. 1991;17:579-588
20. Cruickshank JM. The role of beta-blockers in the treatment of hypertension. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 956. Springer New York LLC; 2017:149-166. doi:10.1007/5584_2016_36
21. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-2007. doi:10.1016/S0140-6736(99)04440-2
22. Wikstrand J, Ke Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Application of Beta-Blockers Dose of Metoprolol CR/XL and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Analysis of the Experience in Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF).; 2002;40(3):491-498.
23. Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray JJV. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: Results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *Journal of Internal Medicine*. 2014;275(2):134-143. doi:10.1111/joim.12141
24. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF. *American Heart Journal*. 2005;149(1):159-167. doi:10.1016/j.ahj.2004.05.056
25. Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, et al. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: A double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(9):1024-1032. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01377.x

PRESSIONE NORMALE-ALTA?

Da oggi
si cambia

Cosmony®



Integratore alimentare per la regolare
funzionalità dell'apparato cardiovascolare

