



# PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO  
[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)

Anno IX - N. 4, 2017  
ISSN 2039-8360

L'INDIRIZZO DELLE RISORSE NELLA PREVENZIONE  
CARDIOVASCOLARE: PIÙ QUANTO CHE QUALE

UN'ASPIRINA AL GIORNO CONTRO IL CARCINOMA  
DEL COLON-RETTO?

ZOFENOPRIL ED ASPIRINA: ALLEATI  
IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE:  
LA FARMACIA È UNO SNODO

PREVENIRE E CORREGGERE L'IPERPOTASSIEMIA  
IN CORSO DI TRATTAMENTO CON INIBITORI DEL SISTEMA  
RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE (RAASi):  
UN BISOGNO TERAPEUTICO INEVASO?

PUFA N-3: "OLIARE" IL CERVELLO  
PER PREVENIRE LA DEMENZA?



L'indirizzo delle risorse nella prevenzione cardiovascolare: più quanto che quale <i>Claudio Borghi</i>	5
Un'aspirina al giorno contro il carcinoma del colon-retto? <i>Giovambattista Desideri</i>	7
Zofenopril ed Aspirina: alleati in prevenzione cardiovascolare <i>Claudio Borghi, Giovambattista Desideri</i>	12
Prevenzione cardiovascolare: la farmacia è uno snodo <i>Claudio Ferri</i>	23
Prevenire e correggere l'iperpotassiemia in corso di trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi): un bisogno terapeutico invaso? <i>Claudio Borghi, Giovambattista Desideri</i>	28
PUFA N-3: "oliare" il cervello per prevenire la demenza? <i>Giovambattista Desideri, Alessandra Cavicchio</i>	39

**Editore**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)  
[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)  
[www.edizionisinergie.com](http://www.edizionisinergie.com)

**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**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

**Segreteria di redazione**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
[redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)

**Impaginazione**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

**Stampa**

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

**Tiratura**

10.500 copie

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 nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.*

Copyright ©2017 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

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



# L'indirizzo delle risorse nella prevenzione cardiovascolare: più quanto che quale

Claudio Borghi  
*Università di Bologna*  
Bologna

Quando si parla di malattie cardiovascolari, il pensiero corre da un lato alla loro pericolosità che ancora oggi rappresenta la prima causa di morte nel mondo civilizzato con un trend in crescita anche nei Paesi meno industrializzati e dall'altro agli enormi investimenti economici che sono necessari per la loro prevenzione e trattamento. Questi ultimi aspetti coinvolgono un numero elevatissimo di pazienti, che si collocano nelle diverse fasce del rischio cardiovascolare e la cui richiesta di risorse è pressoché costante lungo tutta la storia naturale delle malattie cardiovascolari.

In particolare il trattamento dei diversi fattori di rischio determina il ricorso a quantità elevate di farmaci in grado di controllare la pressione arteriosa, il profilo lipidico e quello glicemico, la aggregazione piastrinica e la coagulazione del sangue. A ciò si aggiungano i costi delle modificazioni dello stile di vita e dell'impegno temporale per mettere in atto tutti quei sistemi di controllo del risultato che rappresentano la vera motivazione ad andare avanti su una strada spesso difficoltosa e che, comunque, ha un impatto sulla qualità della vita. Per molti anni questo rapporto tra farmaci in grado di controllare il profilo di rischio cardiovascolare e prevenzione delle stesse è stato soddisfatto dallo sviluppo ed immissione sul mercato di nuove molecole di farmaci in grado di produrre un significativo progresso di conoscenza e prevenzione rispetto alle strategie precedenti senza mai modificare lo scenario della prevenzione in maniera radicale. Certamente i farmaci antiipertensivi hanno rappresentato la prima arma efficace nelle mani dei "preventivologi" e fin dagli anni '60 era noto a tutti come ridurre la pressione potesse modificare favorevolmente la prognosi cardiovascolare dei pazienti ipertesi. Lo stesso dicasi per le statine nei confronti delle

dislipidemie, mentre l'impiego della terapia ipoglicemizzante è stato molto più accidentato per la lama a doppio taglio rappresentata dalla ipoglicemia che spesso incombe come effetto della efficacia eccessiva dei farmaci o della modificazione del loro profilo cinetico. Più recentemente una quota non trascurabile della prevenzione è stata affidata alla terapia antiaggregante piastrinica ed anticoagulante, la quale, modulando uno dei sistemi di sopravvivenza più efficienti, ma potenzialmente più dannosi dell'organismo, si è dimostrata in grado di ridurre sensibilmente la incidenza di malattie cardiovascolari sia nei soggetti apparentemente indenni, sia in coloro che presentavano una storia clinica di malattia conclamata. Naturalmente la combinazione di tali strategie ha determinato una ulteriore amplificazione del beneficio riconducibile al singolo farmaco (1) alimentando da un lato la definizione del profilo di rischio globale e dall'altro la necessità di ricorrere a terapia di combinazione che, integrandosi con il profilo di rischio, potessero limitare l'impatto negativo delle malattie cardiovascolari.

Recentemente, il venire meno di nuove e clamorose strategie terapeutiche ha indotto un duplice errore nella valutazione del contributo odierno delle malattie cardiovascolari alla prognosi di popolazione. In primo luogo la indisponibilità di nuove molecole in alcuni ambiti (es. terapia ipertensione arteriosa) ha fatto lentamente scivolare la patologia di base verso una idea ingiustificata di rassicurazione circa la possibilità di annullare in maniera efficace il rischio correlato alla ipertensione arteriosa. Infatti, mentre da un lato i risultati degli studi dimostravano come ridurre la pressione riducesse il rischio CV dall'altro la disponibilità di compendi dello scibile, come le linee guida, metteva chiunque in grado di affrontare in maniera logica il proble-

ma del ripristino di normali valori pressori e con essi la immunità nei confronti delle malattie cardiovascolari. Tuttavia questa logica indiscutibile detta una strategia teorica che si scontra con la realtà dei fatti, in cui il controllo della pressione non è il solo determinante del rischio cardiovascolare nel paziente iperteso e comunque non è correntemente acquisito in almeno il 50% della popolazione nella quale il potenziale benefico viene così escluso. Il secondo errore è rappresentato dal fatto che strategie indiscutibilmente efficaci, come ad esempio ACE-inibitori e statine, vengano invece considerate come obsolete alla luce di nuovi e sofisticati target potenziali del trattamento con conseguente minore attenzione nei confronti delle modalità d'uso corrette e incremento di utilizzi non propriamente raccomandati e talora basati sull'impiego di dosi ridotte dei farmaci con scarsa capacità di impatto.

Come affrontare tutti questi aspetti nel prossimo futuro della prevenzione? Possiamo sederci ed aspettare che qualcuno, nell'effervescente mondo della farmacologia, abbia un'intuizione geniale che ci metta nelle mani un farmaco miracoloso con il quale raggiungere il massimo della efficacia con il minimo di effetto collaterali. Velleitario. Possiamo ritornare sulle nostre strategie correnti promuovendone un rimessaggio corretto che trascini i pazienti nell'ambito di un'area di prevenzione efficace. Una strategia certamente auspicabile in grado di aumentare l'impatto preventivo della terapia (soprattutto se applicata ai molteplici fattori di rischio), ma non sufficiente a demolire il grosso del rischio cardiovascolare che ancora si cela nella popolazione. La strategia più efficace è certamente quella di puntare non (o non solo) sulla qualità della ricerca, ma sulla quantità della popolazione passibile di una strategia efficace di prevenzione che ancora oggi non riceve. I dati della epidemiologia clinica rivelano cifre ancora elevatissime (20-30%) di pazienti che sono ignari della propria condizione di rischio CV e di una fetta altrettanto rilevante di soggetti che, in presenza di una evidenza, non vogliono o non ritengono di sottoporsi ad un trattamento preventivo che potrebbe modificare in maniera radicale il loro profilo di rischio (2). Inoltre la tera-

pia, quando attuata, determina un controllo solo parziale dei principali fattori di rischio rispetto alla popolazione esposta (3). Per questa ampia popolazione, talora priva di qualsiasi indirizzo in ambito di prevenzione cardiovascolare, anche l'impiego di farmaci ultratrentennali e di basso costo potrebbe rappresentare una assoluta novità, nella misura in cui è novità terapeutica tutto ciò che non ha mai integrato la nostra vita con finalità di ridurre qualcosa di potenzialmente pericoloso.

Ed ecco che tutta la cosiddetta schiera di farmaci "maturi", off-label e quant'altro, diventa uno strumento di prevenzione efficace sia nell'impiego individuale sia, e soprattutto, nelle strategie di combinazione le quali possono impattare più favorevolmente il gradimento soggettivo di chi ha rifuggito ogni approccio terapeutico. In questa ottica naturalmente anche la Sanità deve modificare il proprio assetto, andando pro-attivamente alla ricerca dei pazienti sfuggiti al filtro della prevenzione, cercando di comprenderne le ragioni e proponendo loro una soluzione elementare, ben conosciuta, economica ma efficace perché in grado di modificare i grandi numeri della epidemiologia che oggi sono quelli che determinano l'ammontare della patologia che si è trasformata da selettivamente elitaria a largamente democratica, richiedendo quindi un impegno su larga scala piuttosto che sofisticate soluzioni.

#### Bibliografia essenziale

1. Gaede P, Oellegard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Year of life gained by multifactorial intervention in patients with type-2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21-years of follow-up in the Steno-2 randomized trial. *Diabetologia*, 2016; 59: 2298-2307
2. Wolf-Maier K1, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363-9.
3. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Massó-González EL, Jiménez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011 Sep;32(17):2143-52.

# Un'aspirina al giorno contro il carcinoma del colon-retto?

Giovambattista Desideri

UO Geriatria, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, L'Aquila

Tra le neoplasie maligne certamente il carcinoma del colon-retto è una delle più temibili rappresentando la seconda causa di mortalità per patologia neoplastica dopo il carcinoma del polmone nell'uomo e della mammella nella donna

Nel corso degli ultimi decenni abbiamo assistito ad un progressivo allungamento dell'aspettativa di vita grazie agli enormi progressi nel campo della prevenzione e del trattamento delle malattie cardiovascolari (1). Purtroppo un simile miglioramento non è stato osservato per le patologie neoplastiche che attualmente rappresentano la seconda causa di morte ma che sembrano avere tutte le potenzialità per contendere il triste primato alle malattie cardiovascolari (2). Tra le neoplasie maligne certamente il carcinoma del colon-retto è una delle più temibili rappresentando la seconda causa di mortalità per patologia neoplastica dopo il carcinoma del polmone nell'uomo e della mammella nella donna (2). Il carcinoma del colon-retto, infatti, è gravato da una elevata mortalità negli stadi più avanzati di malattia (sopravvivenza a 5 anni inferiore al 15% nello stadio IV) (3). All'opposto, la prognosi è decisamente migliore negli stadi più precoci di malattia (sopravvivenza a 5 anni del 90% nello stadio I) (3). Queste evidenze suggeriscono l'importanza strategica di interventi di chemoprevenzione nei confronti del carcinoma del colon-retto.

A questo riguarda una mole notevole di evidenze che si sono andate accumulando del corso degli ultimi anni hanno portato ad ipotizzare che aspirina - farmaco di riferimento in prevenzione cardiovascolare - possa configurarsi come un prezioso strumento di prevenzione del carcinoma del colon-retto tanto da indurre gli esperti a considerare anche questo potenziale effetto preventivo nell'analisi del rapporto costo/benefici sull'uso dell'aspirina in prevenzione primaria (4,5,6). Invero, le evidenze sulla relazione tra assunzione di aspirina e riduzione del rischio di carcinoma del colon-retto sembrano soddisfare in modo abbastanza convincente i criteri per definire l'esistenza di un nesso di "causalità protettiva".

## Aspirina e rischio di carcinoma del colon-retto

Nel recente passato alcune interessanti ricerche hanno portato ad ipotizzare la possibilità che l'assunzione di aspirina potesse tradursi in un miglioramento della prognosi in pazienti in cui era stata posta la diagnosi di neoplasia del colon-retto. La prima evidenza osservazionale in questo ambito deriva dal Melbourne Case Control study che aveva dimostrato una riduzione del 42% del carcinoma del colon-retto nei soggetti che assumevano farmaci antinfiammatori non steroidei (7). Una successiva meta-analisi di 18 studi epidemiologici dimostrò nel lungo termine una riduzione del rischio di carcinoma del colon-retto del 41% nei pazienti che assumevano aspirina, sia pur con alcune differenze nei risultati tra i diversi studi considerati da ricondurre alla diverse strategie di selezione dei casi (8,9). Queste e molte altre evidenze hanno rappresentato il presupposto scientifico per una meta-analisi di Rothwell et al. (10) che, analizzando i dati derivanti da 8 studi randomizzati che prevedevano l'assunzione giornaliera di aspirina per un totale di 25.570 pazienti, ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità per cancro nei pazienti che assumevano aspirina (odds ratio: 0.79; 95% CI: 0.68-0.92, p=0.003), riduzione soprattutto rilevante per le neoplasie gastrointestinali (hazard ratio: 0.46; 95% CI: 0.27-0.77; p=0.003). Una seconda meta-analisi di Rothwell et al. (11) ha dimostrato che la riduzione della mortalità per neoplasie a partire da 5

Una meta-analisi di 18 studi epidemiologici dimostrò nel lungo termine una riduzione del rischio di carcinoma del colon-retto del 41% nei pazienti che assumevano aspirina.

Le molteplici evidenze scientifiche derivanti da studi osservazionali e di intervento sono fortemente suggestive di un rilevante effetto protettivo di aspirina nei riguardi delle neoplasie, soprattutto del tratto gastroenterico.

anni di follow-up (odds ratio: 0.63; 95% CI: 0.49-0.82;  $p=0.0005$ ) era la principale responsabile della significativa riduzione della mortalità da cause non vascolari (odds ratio: 0.88; 95% CI: 0.78-0.96;  $p=0.003$ ) osservata nei pazienti che assumevano aspirina. Una terza meta-analisi di Rothwell et al. (12), che ha incluso 5 trial randomizzati per un totale di 17.285 partecipanti, ha dimostrato una riduzione del rischio di neoplasie con diffusione metastatica nei pazienti che assumevano aspirina (hazard ratio: 0.64, 95% CI 0.48-0.84,  $p=0.001$ ). In particolare, l'assunzione di aspirina è risultata associata ad una riduzione del rischio di adenocarcinoma già metastatico al momento della diagnosi soprattutto nei pazienti con neoplasia del colon-retto (hazard ratio: 0.26, 95% CI 0.11-0.57,  $p=0.0008$ ) ed in quelli che avevano continuato ad assumere aspirina fino al momento della diagnosi e oltre (hazard ratio: 0.31, 95% CI 0.15-0.62,  $p=0.0009$ ). Queste evidenze non sono certamente una "prova provata" ma rappresentano comunque un robusto supporto su cui poggiare l'ipotesi di un effetto chemopreventivo di aspirina.

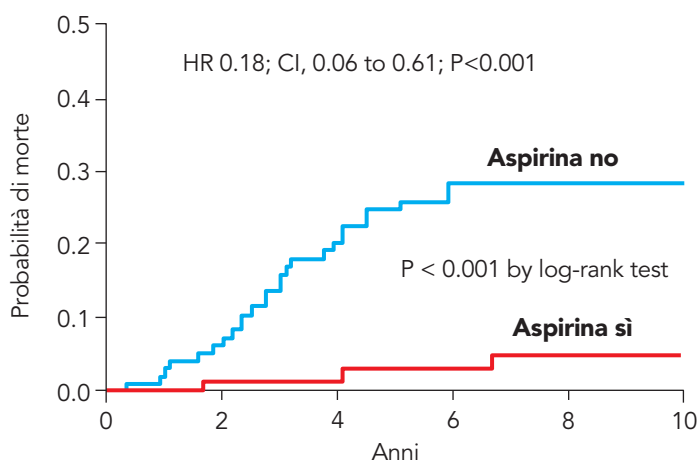
### La plausibilità biologica di un effetto chemopreventivo

Le molteplici evidenze scientifiche derivanti da studi osservazionali e di intervento sono fortemente suggestive di un rilevante effetto protettivo di aspirina nei riguardi delle neoplasie, soprattutto del tratto gastroenterico, ma devono essere necessariamente interpretate con la giusta prudenza. Infatti, né la mortalità per cancro né l'incidenza di neoplasie erano outcome pre-specificati degli studi di prevenzione cardiovascolare inclusi delle meta-analisi sopra riportate. I dati emersi da questi studi trovano, tuttavia, un importante supporto nella plausibilità biologica di quanto osservato. La necessità di un certo periodo di latenza prima che l'effetto protettivo nei confronti della patologia neoplastica cominci ad estrinsecarsi (11,12), ad esempio, è suggestivo di una possibile interferenza del farmaco con i meccanismi di cancerogenesi. In realtà, l'effetto chemoprotettivo di aspirina sembra riassumere le caratteristiche dell'effetto di protezione cardiovascola-

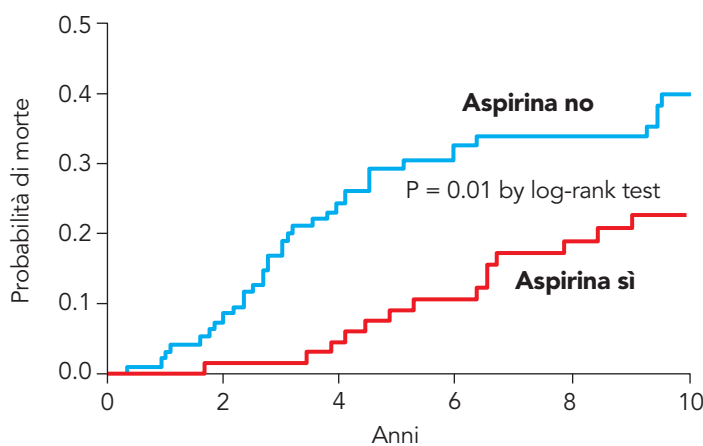
re di questo farmaco, ossia l'adeguatezza della monosomministrazione giornaliera (nonostante l'emivita in circolo del farmaco di 15-20 minuti) e la saturabilità dell'effetto protettivo a basse dosi (13). L'effetto protettivo di aspirina, infatti, è evidente ai dosaggi comunemente utilizzati per la prevenzione degli eventi cardiovascolari (12) ad indicare la possibilità che una persistente attivazione piastrinica possa essere coinvolta nei meccanismi di cancerogenesi e di diffusione metastatica. Invero, numerose evidenze suggeriscono l'esistenza di un importante cross-talk tra piastrine attivate e cellule neoplastiche mediato dall'espressione di

### Mortalità in 964 pazienti con carcinoma del colon-retto portatori di mutazioni di PIK3CA distinti in base all'assunzione regolare di aspirina (Nurses' Health Study e Health Professionals Study)

#### Mortalità per neoplasia colo-rettale, mutazione PIK3CA



#### Mortalità totale, mutazione PIK3CA



modificata da Ref. 16

Figura 1



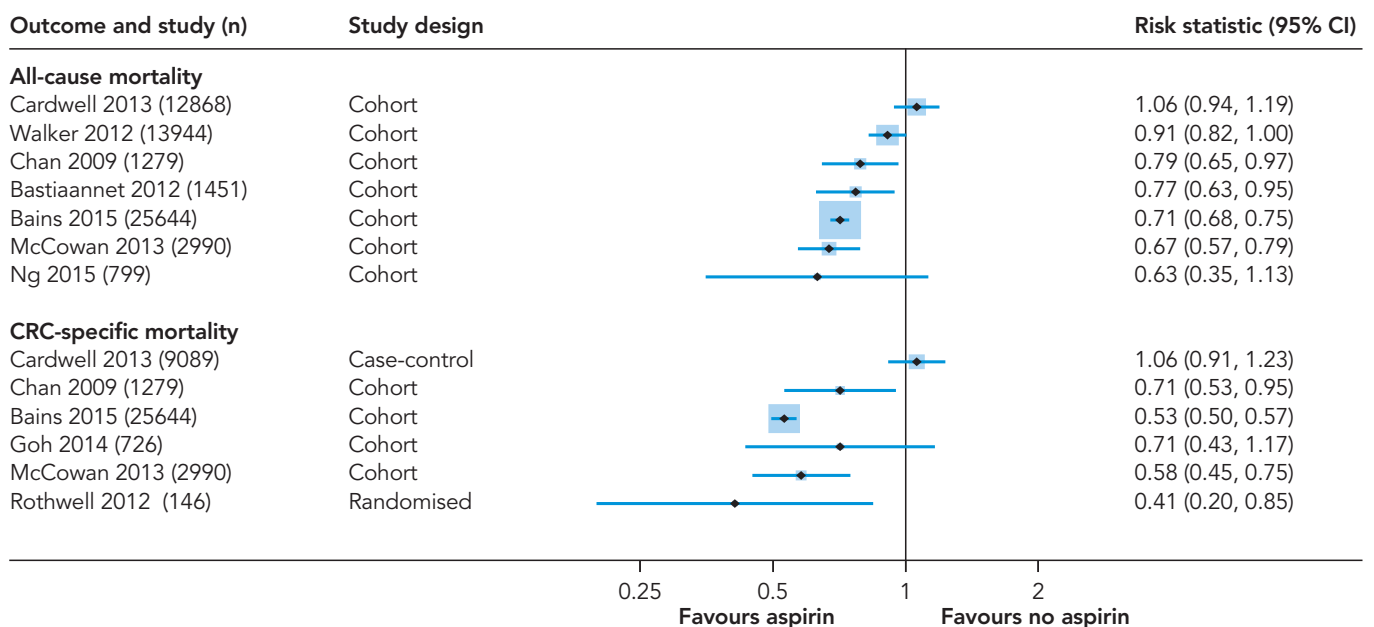
recettori di superficie e dalla produzione di citochine che reciprocamente influenzano la biologia delle cellule neoplastiche e delle piastrine (14). A questo riguardo è stato ipotizzato che una persistente attivazione piastrinica trombossano-dipendente possa determinare un'umentata produzione da parte delle piastrine medesime di fattori proangiogenici, quali il trombossano A2, il platelet derived growth factor ed il transforming growth factor beta, e proinfiammatori, quali la prostaglandina E2 e l'interleuchina 1 beta, che agendo a livello delle cellule endoteliali e stromali determinano up-regolazione della ciclossigenasi 2 con aumentata produzione di prostaglandina E2 che a sua volta determina un aumento dell'angiogenesi e della proliferazione cellulare ed una riduzione dell'apoptosi (15). In linea con queste evidenze, nei pazienti portatori della mutazione PIK3CA della fostatidilinositolo 3 chinasi, che determina una spiccata up-regolazione dell'attività della ciclossigenasi 2, l'assunzione di aspirina è associata ad una riduzione del rischio di morte dell'82% (16) (Fig. 1). Nel caso in cui questi risultati preliminari trovassero conferma in studi di più ampie dimensioni, considerando che questa mutazione si riscontra in un caso su sei di neoplasia del colon-retto, l'aspirina diventerebbe il più farmaco "vecchio" utilizzabile per una terapia adiuvante mirata.

Almeno 4 studi controllati con placebo sono attualmente in corso per verificare l'efficacia chemopreventiva di aspirina in oltre 15.000 pazienti ad elevato rischio di neoplasia con un follow-up compreso dei diversi studi tra 1 e 8 anni.

### Gli studi di intervento

Le evidenze su un possibile effetto protettivo di aspirina nei riguardi del carcinoma del colon-retto derivanti da specifici studi di intervento sono ancora relativamente limitate. Una meta-analisi di studi per la prevenzione secondaria del carcinoma del colon-retto, condotta su un totale di quasi tremila soggetti, ha dimostrato una significativa riduzione della ricorrenza della neoplasia in un arco temporale di 33 mesi, con 1.5 lesioni evitate per ogni 1000 pazienti/anno trattati con aspirina (17). In uno studio randomizzato di prevenzione primaria del carcinoma del colon-retto condotto in 861 pazienti con sindrome di Lynch, una condizione ereditaria altamente predisponente allo sviluppo di questa neoplasia, il trattamento con aspirina per due anni ha determinato una riduzione significativa dello sviluppo di cancro del colon-retto, riduzione invero evidente solo nell'analisi per-protocol (18) (Fig. 2). Almeno 4 studi controllati con placebo sono attualmente

### Rischio di mortalità nei pazienti con carcinoma del colon-retto in relazione all'assunzione di aspirina dopo la diagnosi



modificata da Ref. 18

Figura 2

in corso per verificare l'efficacia chemopreventiva di aspirina in oltre 15.000 pazienti ad elevato rischio di neoplasia con un follow-up compreso dei diversi studi tra 1 e 8 anni (17). Almeno quattro studi di prevenzione primaria attualmente in corso, per un totale di circa 50 mila pazienti ad elevato rischio cardiovascolare perché diabetici (ASCEND e ACCEPT-D) (19,20), anziani (ASPREE) (21) o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare (ARRIVE) (22) chiariranno probabilmente i dubbi sul profilo rischio/beneficio del trattamento con aspirina nella prevenzione di molteplici outcome, compresi la demenza e le patologie neoplastiche.

### Conclusioni

Le evidenze epidemiologiche supportano l'esistenza di un aumento del rischio neoplastico e della mortalità per neoplasie in molte condizioni caratterizzate ad un elevato profilo di rischio cardiovascolare quali il diabete mellito di tipo 3, la sindrome metabolica e l'obesità (23). Nell'ambito delle strategie di prevenzione cardiovascolare, sia secondaria che primaria nei pazienti con più elevato profilo di rischio, aspirina è senza dubbio un farmaco di riferimento. Le molteplici evidenze che nel corso degli ultimi anni si sono andate accumulando sono fortemente suggestive di un possibile effetto chemopreventivo di aspirina evidente soprattutto, ma non solo, nei riguardi del carcinoma del colon-retto (15). L'uso di aspirina si potrebbe, quindi, venire a configurare come un prezioso strumento di prevenzione integrata, cardiovascolare ed oncologica. I numerosi studi preclinici attualmente in corso forniranno indicazioni

Le evidenze epidemiologiche supportano l'esistenza di un aumento del rischio neoplastico e della mortalità per neoplasie in molte condizioni caratterizzate ad un elevato profilo di rischio cardiovascolare quali il diabete mellito di tipo 3, la sindrome metabolica e l'obesità.

La USPSTF raccomanda sull'uso di aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e - per la prima volta in una raccomandazione ufficiale - del cancro del colon-retto (evidenza di grado B).

preziose al riguardo (17) ma i dati attualmente disponibili sono già tali da avere indotto le società scientifiche a prendere una prima posizione riguardo al possibile vantaggio protettivo nei riguardi del carcinoma del colon-retto derivante dall'uso di aspirina. La US Preventive Service Task Force (USPSTF) (6) e lo European Working Group of Thrombosis (4) hanno recentemente esteso le indicazioni d'uso di aspirina a basse dosi oltre i limiti della prevenzione cardiovascolare. Le raccomandazioni USPSTF, in particolare, suggeriscono di tenere in debita considerazione la possibilità che, accanto alla documentata prevenzione cardiovascolare, la somministrazione di aspirina per almeno 10 anni possa contribuire alla riduzione della incidenza del cancro colo-rettale. La USPSTF raccomanda sull'uso di aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e - per la prima volta in una raccomandazione ufficiale - del cancro del colon-retto (evidenza di grado B) in soggetti di età compresa tra 50 e 59 anni con un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni >10%, che non presentino un aumentato rischio di sanguinamento, che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 10 anni (come ovvio visto l'orizzonte temporale antineoplastico) e che siano disponibili ad assumere aspirina per almeno 10 anni. Nei soggetti di età 60-69 il vantaggio deve essere quantificato in una logica di valutazione generale delle condizioni del paziente. Per pazienti di età inferiore a 50 anni e superiore a 70 le linee guida USPSTF non propongono alcuna soluzione per la mancanza di evidenze in grado di indirizzare le scelte (50). Seguendo sostanzialmente la stessa linea gestionale, lo schematismo proposto dal gruppo di lavoro sulla trombosi della Società Europea di Cardiologia suggerisce come primo step del per-

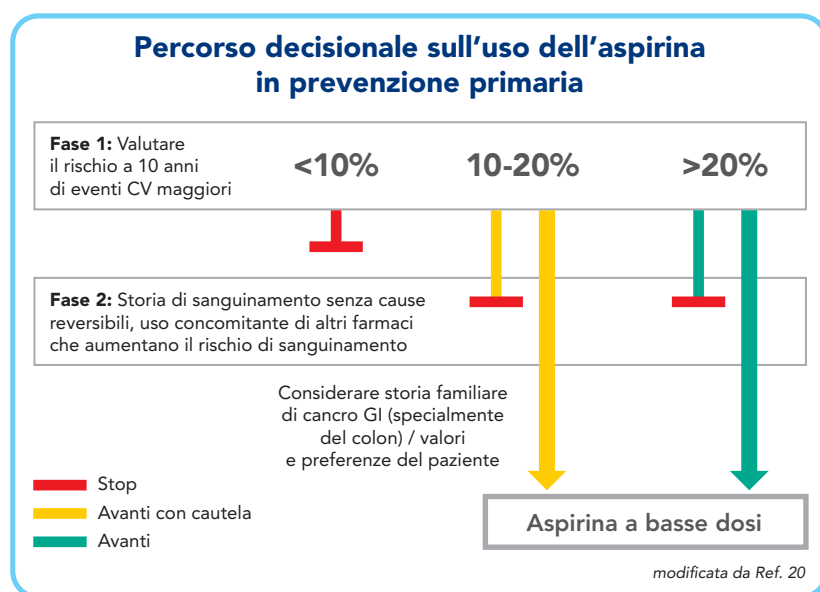


Figura 3

I pazienti con un rischio >20% sono senza dubbio eleggibili al trattamento con aspirina a basse dosi, quelli con un rischio compreso tra 10% e 20% dovrebbero essere considerati potenzialmente eleggibili mentre quelli con un rischio cardiovascolare <10% non dovrebbero essere considerati eleggibili alla prevenzione con aspirina.

corso decisionale sull'opportunità di utilizzare o meno aspirina a basse dosi in prevenzione primaria la valutazione del rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari maggiori (morte, infarto miocardico e ictus) (Fig. 3) (20). I pazienti con un rischio >20% sono senza dubbio eleggibili al trattamento con aspirina a basse dosi, quelli con un rischio compreso tra 10% e 20% dovrebbero essere considerati potenzialmente eleggibili mentre quelli con un rischio cardiovascolare <10% non dovrebbero essere considerati eleggibili alla prevenzione con aspirina. Il secondo step prevede una valutazione dei potenziali effetti indesiderati dell'aspirina nei pazienti eleggibili o potenzialmente eleggibili attraverso una attenta valutazione della storia di sanguinamenti senza cause reversibili e l'eventuale uso concomitante di farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamenti. In assenza di un rischio significativo di eventi emorragici l'aspirina a basse dosi dovrebbe essere usata senza indugio nei pazienti con un rischio superiore al 20% ed il suo uso dovrebbe essere adeguatamente valutato anche nei soggetti con un rischio compreso tra 10% e 20% tenendo in debita considerazione anche la storia familiare di neoplasie del tratto gastroenterico, soprattutto del colon-retto, nonché le preferenze del paziente. L'uso di aspirina a basse dosi dovrebbe essere, infatti, adeguatamente considerato nei pazienti particolarmente motivati.

Limitare l'uso dell'aspirina ai soli casi di prevenzione secondaria avrebbe come conseguenza inevitabile il fatto di privare dei possibili benefici dell'antiaggregazione con aspirina una quota non trascurabile di pazienti a elevato rischio cardiovascolare per i quali i vantaggi di aspirina, non esclusivamente in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari, certamente supererebbero i potenziali effetti indesiderati. Prevenzione cardiovascolare e prevenzione oncologica sembrano sempre di più rappresentare le due facce della stessa medaglia. Quando si dice "take two birds with one stone".

#### Bibliografia

1. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, et al. S. Explaining the Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009; 99: 1-9

2. [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes\\_of\\_death\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics).
3. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer, *Lancet* 2014;383:1490-1502.
4. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014 22;64(3):319-27.
5. Volpe M, Abrignani M, Borghi C et al. La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria. Documento di consenso intersocietario italiano. *G Ital Cardiol* 2014;15(7-8):442-451.
6. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;21;164(12): 836-45.
7. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988;48:4399-404.
8. Cuzick J, Otto F, Baron JA, et al. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol* 2009;10:501-7.
9. Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: an updated quantitative review to 2005. *Cancer Causes Control* 2006;17:871-88.
10. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011; 377: 31-41.
11. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012; 379: 1602-12.
12. Rothwell PM, Wilson M, Price JF et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012; 379:1591-601.
13. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J*. 2013;34(44):3403-11.
14. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 237-49.
15. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9:259-267.
16. Liao X, Lochhead P, Nishihara R et al. Aspirin Use, Tumor PIK3CA Mutation, and Colorectal-Cancer Survival. *N Engl J Med*. 2012;367:1596-606.
17. Patrono C, The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin, *J. Am. Coll. Cardiol*. 66 (2015) 74-85.
18. Coyle C, Cafferty FH, Langley RE. Aspirin and colorectal cancer prevention and treatment: is it for everyone? *Curr. Colorectal Cancer Rep*. 12 (2016) 27-34.
19. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND). <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend> (15 February 2013).
20. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trials in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.
21. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, et al. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008;189:105-109.
22. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE). <http://www.arrivestudy.com/EN/> (15 February 2013).
23. Gallagher EJ, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care* 2013;36(2):233-239.

# Zofenopril ed Aspirina: alleati in prevenzione cardiovascolare

Claudio Borghi<sup>1</sup>, Giovambattista Desideri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UO Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

<sup>2</sup> UO Geriatria, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, L'Aquila

La massimizzazione della resa di ogni determinato intervento preventivo/terapeutico è senza dubbio strategica nella gestione delle problematiche cardiovascolari

Nel corso degli ultimi decenni il nostro Paese è andato incontro ad un profondo cambiamento della sua struttura demografica a causa del progressivo invecchiamento della popolazione. Parallelamente a questa transizione demografica si è verificato un cambiamento nosografico caratterizzato dalla diminuzione delle patologie infettive e carenziali e dalla concomitante espansione delle patologie cronic-degenerative che oggi, nel mondo occidentale, rappresentano la principale causa di mortalità, morbilità e disabilità. Le malattie cardiovascolari, in particolare, rappresentano attualmente la prima causa di mortalità nei Paesi industrializzati e si prevede che lo diventino anche nei paesi in via di sviluppo entro il 2020 (1). Il nostro Paese non fa eccezione a questa diffusione "epidemica" delle malattie cardiovascolari che ancora costituiscono oggi uno dei più importanti problemi di salute pubblica per il loro rilevante impatto in termini di morbilità, mortalità e disabilità. Invero, il peso delle malattie cardiovascolari dal 1971 al 2000 è mediamente diminuito in tutte le fasce di età ed il più importante contributo al sostanziale dimezzamento della mortalità totale che si è osservato nel corso degli ultimi 40 anni è derivato proprio dalla riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari (2). Questo andamento in discesa della mortalità per malattie cardiovascolari in Italia è da ricondurre sostanzialmente al miglioramento dei trattamenti specifici, dello scompenso cardiaco piuttosto che della malattia coronarica, e del controllo dei diversi fattori di rischio nella popolazione, ipertensione arteriosa e dislipidemia in primis. L'attuale disponibilità di trattamenti efficaci e ben tollerati per la gestione della larga maggioranza delle patologie cronic-degenerative è certamente uno dei principali determinanti dei guadagni in termini di sopravvivenza ottenuti negli ultimi decenni e del miglioramento dello stato di salute nella nostra popolazione (2).

## Alla ricerca della massima protezione

La massimizzazione della resa di ogni determinato intervento preventivo/terapeutico è senza dubbio strategica nella gestione delle problematiche cardiovascolari. Man mano, infatti, che l'operatività lesiva dei diversi fattori di rischio cardiovascolare non adeguatamente controllati dalla terapia - evenienza purtroppo ancora troppo frequente - si traduce nel corso della vita nella comparsa di danno d'organo e successivamente di eventi, si producono alterazioni a livello dell'apparato cardiovascolare sempre meno reversibili (3). Queste alterazioni da un lato determinano la persistenza di un variabile grado di "rischio residuo", tanto più alto quanto maggiore è il livello di rischio di partenza, non completamente emendabile dal trattamento (4), e dall'altro determinano una riduzione della reattività adattativa dell'organismo - comunemente nota come "riserva funzionale" - che può esporre il paziente a possibili effetti indesiderati dei diversi trattamenti farmacologici. Nel caso del trattamento antipertensivo, ad esempio, il fenomeno della "curva J", che nel corso degli ultimi 30 anni ha attraversato in lungo e in largo il dibattito scientifico sull'opportunità di perseguire o meno un controllo pressorio più aggressivo (5), potrebbe trovare un suo ambito di possibile operatività fisiopatologica proprio nel paziente in cui le ridotte capacità adattative possono esporre organi ed apparati - cuore,

La gestione ottimale del rischio cardiovascolare prevede necessariamente un approccio integrato che miri alla correzione di tutte le componenti del profilo di rischio di un paziente al fine di spezzare quel delicato intreccio di sinergie che sottende al suo rischio cardiovascolare globale.

I farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) e gli antiaggreganti piastrinici rappresentano senza dubbio i pilastri su cui poggia ogni strategia di prevenzione nel paziente a rischio cardiovascolare più elevato.

cervello e rene in primis - a possibili problemi di ipoperfusione. La progressiva riduzione del beneficio legato a riduzioni pressorie particolarmente "spinte", finito a tramutarsi in un possibile danno è, infatti, ben documentata a livello cardiaco nei pazienti coronaropatici (6,7) o ad alto rischio (8) che, in quanto tali, possono presentare una certa "rigidità adattativa" dei delicati sistemi di regolazione del circolo. In linea con queste evidenze è la maggiore evidenza del fenomeno della "curva J" nel soggetto anziano nel quale il nadir della riduzione del rischio in relazione alla riduzione pressoria si osserva per valori pressori mediamente più alti rispetto al soggetto più giovane (9). La non evidenza di un chiaro andamento a "curva J" per la relazione tra riduzione pressoria e prevenzione dell'ictus in numerosi trial di intervento (10) non sembra, invero, collidere con il concetto di una potenziale lesività intrinseca di interventi ipotensivanti che superino le capacità adattative del circolo perché se da un lato appare convincente che una riduzione pressoria anche "spinta" possa ridurre ulteriormente il rischio di ictus, dall'altro è fisiopatologicamente assai plausibile che una ipoperfusione cerebrale legata a riduzioni pressorie che superino le capacità adattative del circolo possa determinare una sofferenza cerebrale (11,12). Quanto sopra esposto rende ragione del ridimensionamento che ha subito nel corso degli ultimi anni il concetto "the lower the better" - evidentemente non applicabile indiscriminatamente a tutti i pazienti - sostituito con il ben più fisiologico concetto "the earlier the better" di cui, all'opposto, possono beneficiare tutti i pazienti.

### La protezione cardiovascolare integrata

La gestione ottimale del rischio cardiovascolare prevede necessariamente un approccio integrato che miri alla correzione di tutte le componenti del profilo di rischio di un paziente al fine di spezzare quel delicato intreccio di sinergie che sottende al suo rischio cardiovascolare globale (13). Non sorprende, quindi, che al crescere del livello di rischio cresca anche la complessità dell'approccio terapeutico, nella generalità dei casi basato sull'uso di farmaci che agiscono sui diversi determinanti del rischio e che, auspicabilmente, sinergizzano i rispettivi effetti protettivi (13,14).

Lo stesso ordine di considerazioni che ha portato ad enfatizzare l'importanza della precocità dell'intervento preventi-

La scelta ponderata della strategia terapeutica di volta in volta più opportuna deve necessariamente poggiare sulla piena potenzialità protettiva dei diversi trattamenti in gioco, evitando potenziali interferenze farmacologiche che possano in qualche misura ridurre, fino a vanificare, il vantaggio terapeutico di un determinato trattamento rispetto ai potenziali rischi.

Nell'ambito della eterogenea famiglia degli ACE-I, zofenopril si è dimostrato estremamente efficace in conseguenza della peculiarità del suo profilo farmacologico e del meccanismo d'azione in grado di agire in maniera additiva alla inibizione dell'enzima di conversione.

vo, infatti, ha anche condotto a sviluppare il concetto della massimizzazione della resa terapeutica di ogni determinata strategia di intervento, privilegiando di volta in volta quei trattamenti per i quali la letteratura scientifica ha prodotto robuste evidenze di una protezione cardiovascolare particolarmente efficace in specifici contesti clinici (13). A questo riguardo, i farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) e gli antiaggreganti piastrinici rappresentano senza dubbio i pilastri su cui poggia ogni strategia di prevenzione nel paziente a rischio cardiovascolare più elevato (13,14).

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I), in particolare, sono tra i farmaci con le più robuste evidenze di protezione cardiovascolare (13), addirittura superiore a quella di farmaci che agiscono sul medesimo asse biochimico, gli inibitori del recettore AT1 dell'angiotensina II (15).

Nell'ambito della terapia antiaggregante aspirina ricopre una posizione di assoluto rilievo in prevenzione cardiovascolare (13,14). L'efficacia di aspirina in prevenzione secondaria è stata dimostrata da un numero impressionante di evidenze scientifiche ed opportunamente recepita da tutte le linee guida internazionali che oggi ne raccomandano l'uso in chi ha già avuto un evento (16,17,18). All'opposto, il dibattito scientifico sull'uso di aspirina in prevenzione primaria non è ancora completamente definito, anche se l'orientamento prevalente è verso l'utilizzo di aspirina nei pazienti che presentino un più elevato profilo di rischio, tale da giustificare un vantaggio terapeutico netto nel delicato equilibrio costo/benefici (19,20,21). Le linee guida per l'ipertensione arteriosa, ad esempio, sottolineano l'opportunità di utilizzare aspirina nel paziente iperteso con un profilo di rischio cardiovascolare elevato (13). Le incertezze sull'uso di aspirina nei pazienti che non hanno ancora

avuto un evento cardiovascolare riflettono le oggettive difficoltà del clinico nel soppesarne, spesso con la bilancina dell'orafo, vantaggi e potenziali svantaggi nel singolo paziente. E' evidente, quindi, che la scelta ponderata della strategia terapeutica di volta in volta più opportuna deve necessariamente poggiare sulla piena potenzialità protettiva dei diversi trattamenti in gioco, evitando potenziali interferenze farmacologiche che possano in qualche misura ridurre, fino a vanificare, il vantaggio terapeutico di un determinato trattamento rispetto ai potenziali rischi. In questo ambito appaiono di indiscutibile interesse le evidenze di una possibile interferenza di aspirina con l'effetto protettivo di alcuni ACE-I (22), che potrebbe minare in misura variabile l'efficacia preventiva di uno schema terapeutico ACE-I + aspirina - di comune utilizzo nel paziente a rischio elevato (13,14). Nell'ottica di una massimizzazione della efficacia protettiva di questa strategia di prevenzione cardiovascolare integrata, appare di indubbio interesse per il clinico pratico la possibilità di disporre di un ACE-I quale zofenopril i cui specifici effetti di protezione cardiovascolare si conciliano perfettamente con quelli di aspirina in un sinergismo di resa terapeutica che certamente risponde alla crescente esigenza di una efficace protezione cardiovascolare globale (23).

Nell'uomo, zofenopril ha mostrato di essere più efficace sia rispetto al beta-bloccante atenololo che all'ACE-I ramipril, a parità di effetto antipertensivo, nel ridurre lo stress ossidativo, nell'antagonizzare l'attivazione proaterogena dell'endotelio vasale e nel migliorare la vasodilatazione endotelio-dipendente.

### Zofenopril: evidenze di una protezione cardiovascolare efficace

Il SRAA svolge una funzione fondamentale nella regolazione dell'apparato cardiovascolare e della funzione renale e di conseguenza è largamente coinvolto nella patogenesi delle malattie cardiovascolari mediate dalla generazione plasmatica e tissutale di angiotensina II (24). In accordo con tale funzione primaria del SRAA i farmaci in grado di interferire con la sua attività risultano efficaci nel migliorare la prognosi di un numero elevato di pazienti affetti da malattie cardiovascolari (13,14). Tra i bloccanti del SRAA gli ACE-I sono oggi largamente impiegati per il trattamento di malattie cardiovascolari quali scompenso cardiaco, infarto miocardico acuto e elevato profilo di rischio cardiovascolare indipendentemente dalla presenza di ipertensione arteriosa (13,14). Nati come "semplici" farmaci antipertensivi

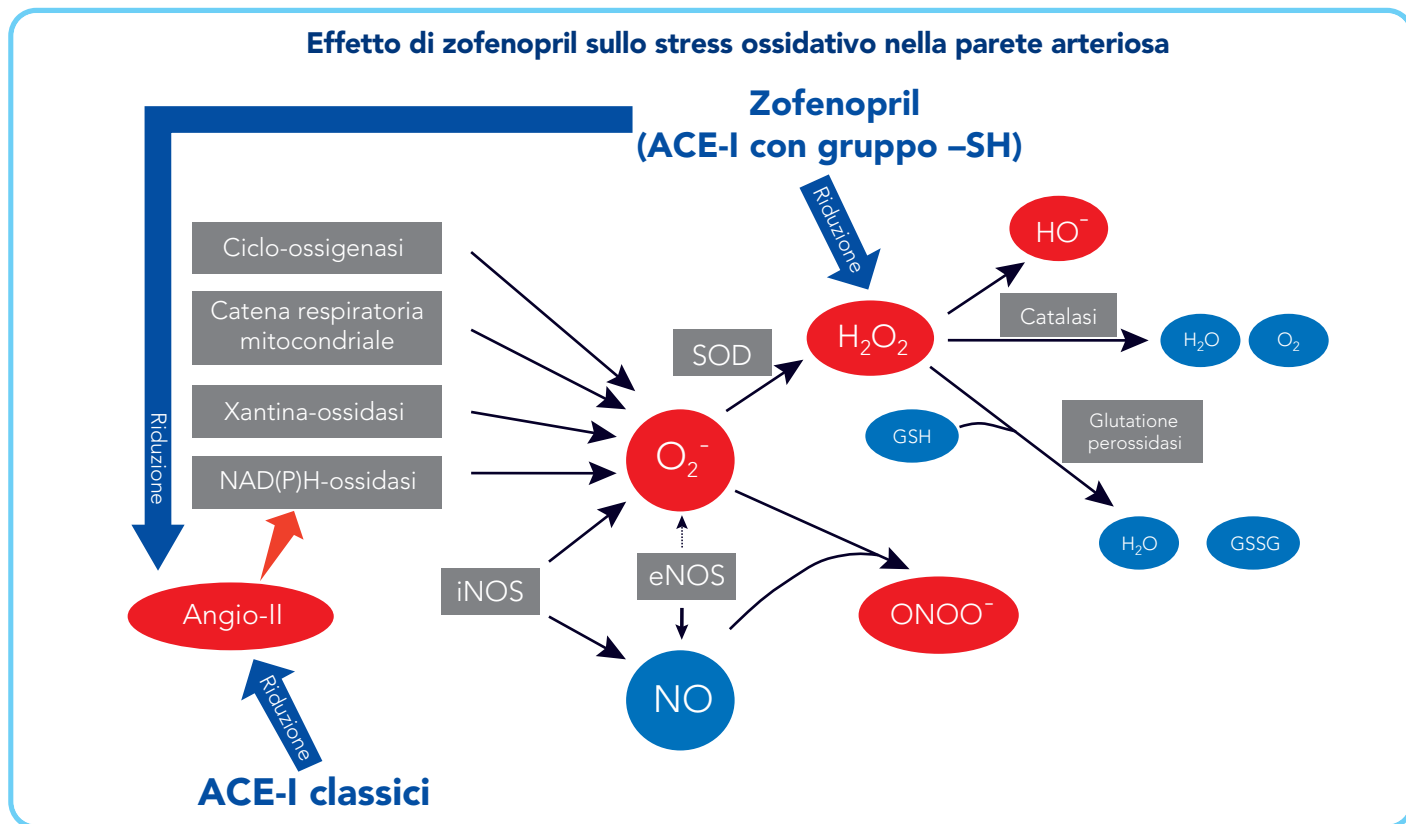


Figura 1

Le peculiari proprietà farmacologiche di zofenopril sembrano poter garantire al paziente un certo grado di efficacia terapeutica addizionale anche nelle fasi più avanzate del continuum cardiovascolare.

gli ACE-I hanno dimostrato nel corso degli anni di possedere proprietà farmacologiche che li rendono straordinariamente efficaci nella prevenzione dell'insorgenza e della progressione del danno d'organo e degli eventi cardiovascolari (13).

Nell'ambito della eterogenea famiglia degli ACE-I, zofenopril si è dimostrato estremamente efficace in conseguenza della peculiarità del suo profilo farmacologico e del meccanismo d'azione in grado di agire in maniera additiva alla inibizione dell'enzima di conversione (25). La spiccata lipofilia, che ne garantisce una rapida diffusione a livello tissutale, il rilevante effetto antiossidante, e la potente inibizione del SRAA fanno di questa molecola uno strumento farmacologico prezioso per la gestione dell'intero panorama di contesti clinici che caratterizzano le diverse fasi del continuum cardiovascolare che dall'esposizione ai fattori di rischio conduce nel corso degli anni alla comparsa di danno d'organo e quindi di eventi cardiovascolari (Figura 1).

### La prevenzione del danno vascolare

La moderna interpretazione in chiave infiammatoria dell'aterosclerosi identifica l'essenza fisiopatologica di questa patologia in un processo infiammatorio cronico a carico della parete vasale (26,77). Uno step precocissimo è rappresentato dalla attivazione endoteliale, termine che definisce l'espressione a livello della superficie endoteliale di molecole recettoriali, le adesine, in risposta a stimoli flogogeni quali le LDL ossidate e angiotensina II (26,27). Queste molecole permettono ai leucociti circolanti di legarsi all'endotelio e di migrare in sede sottoendoteliale dove liberano citochine infiammatorie che favoriscono l'ulteriore reclutamento di cellule circolanti, amplificando in tal modo il processo aterosclerotico (26,27). Evidenze in vitro dimostrano la superiorità di zofenopril rispetto ad altri ACE-I, sulfidrilici e non, nel ridurre lo stress ossidativo intracellulare (28,29), nell'aumentare il potere riducente delle cellule (27) e nel ridurre la produzione di molecole proinfiammatorie (27,28). In linea con queste evidenze in vitro anche nell'uomo zofenopril ha mostrato di essere più efficace sia rispetto al beta-bloccante atenololo che all'ACE-I ramipril, a parità di effetto antipertensivo, nel ridurre lo stress ossidativo, nell'antagonizzare l'attivazione proaterogena dell'endotelio vasale e nel migliorare la vasodilatazione endotelio-dipendente (30). Questi effetti "ancillari" o "pleiotropici" di zofenopril

Lo studio SMILE-4 ha confrontato in maniera randomizzata la efficacia clinica di zofenopril (60 mg/die) e ramipril (10 mg/die) in associazione ad aspirina (100 mg/die).

L'outcome primario (morte o ospedalizzazione per cause cardiovascolari ad 1 anno) è risultato ridotto in modo significativamente maggiore nei pazienti trattati con zofenopril più aspirina rispetto ai pazienti trattati con ramipril più aspirina.

possono, quindi, rappresentare un valore aggiunto tale da poter orientare la scelta del clinico che voglia approcciarsi in chiave fisiopatologica al controllo del rischio cardiovascolare. Questa peculiare capacità di zofenopril di "spegnere" la flogosi vascolare aterogena (28,29) è alla base probabilmente anche dell'interessante evidenza della superiorità di zofenopril rispetto ad enalapril nel rallentare la progressione del danno vascolare carotideo nel lungo termine osservata in pazienti con ipertensione moderata di recente diagnosi (31).

Le peculiari proprietà farmacologiche di zofenopril sembrano poter garantire al paziente un certo grado di efficacia terapeutica addizionale anche nelle fasi più avanzate del continuum cardiovascolare. Nello studio SMILE ischemia, infatti, il trattamento con zofenopril di pazienti con pregresso infarto miocardico e funzione contrattile del ventricolo sinistro conservata ha determinato una significativa riduzione del carico ischemico globale (32), effetto certamente non trascurabile se si considera che nella medesima tipologia di pazienti altri ACE-I di documentata efficacia antipertensiva, quali il quinapril e l'enalapril, non hanno mostrato alcun effetto antischemico significativo (33). Non meno rilevante appare l'evidenza di una particolare efficacia di zofenopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause e lo scompenso cardiaco nei pazienti con sindrome metabolica (34) e in quelli con aumentati livelli di colesterolo LDL (35) osservata nello studio Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE), evidenza che ne suggerisce una particolare efficacia nell'intervenire efficacemente nei confronti del rischio cardiovascolare nella sua complessità, proteggendo cioè il paziente non solo dall'eccessivo impatto barico, bensì anche dal carico di rischio derivante dalla concomitante presenza di un dismetabolismo degli idrati di carbonio e dei lipidi.

### Zofenopril: pluralità di effetti protettivi

Zofenopril è un ACE-inibitore sulfidrilico caratterizzato da una pluralità di effetti biologici che possono contribuire a

spiegare le robuste evidenze di una efficacia protettiva anche superiore rispetto ad altre molecole della stessa classe nelle diverse fasi del continuum cardiovascolare.

**Effetto ipotensivante**

Analogamente agli altri ACE-inibitori, zofenopril è un efficace farmaco antiipertensivo in grado di ridurre i valori di pressione sistolica e diastolica sia in monoterapia che in terapia di combinazione (25,36-41). L'effetto antiipertensivo di zofenopril consegue al blocco della angiotensina II e all'aumento dei livelli plasmatici di bradichinina e non comporta modificazioni della frequenza cardiaca.

**Miglioramento del flusso coronarico**

Evidenze sperimentali dimostrano in modo convincente l'efficacia di zofenopril nel migliorare in modo dose-dipendente il flusso coronarico e la perfusione miocardica, effetto che risulta maggiore rispetto a quello osservato in risposta al captopril (42). Questo effetto di zofenopril a livello coronarico è probabilmente additivo e non solo conseguente al blocco del SRAA e potrebbe giocare un ruolo sostanziale nella prevenzione e nel trattamento del danno

ischemico a livello miocardico sia nel paziente con infarto miocardico acuto sia nei soggetti con cardiopatia ischemica cronica complicata o meno da infarto miocardico acuto.

**Effetto eumetabolico**

Evidenze sperimentali dimostrano che zofenopril è in grado di influire favorevolmente sul metabolismo glicidico in misura maggiore rispetto ad altri ACE-I (43) probabilmente in ragione della capacità di migliorare la resistenza insulinica, che viene ridotta favorendo il ripristino di un corretto segnale insulinico, grazie anche all'azione diretta esercitata dallo stesso ACE-I sulla secrezione insulinica a livello della beta-cellula pancreatica (44). Questo aspetto appare particolarmente evidente se contestualizzato in quelle condizioni caratterizzate da un rischio cardiovascolare superiore alla norma in ragione della concomitante presenza di dismetabolismo glicolipidico oppure in quelle condizioni a rischio di sviluppare tale dismetabolismo a causa di un aumentato stato di stress ossidativo nell'ambito delle quali la specificità protettiva di zofenopril riesce a coniugare l'effetto eumetabolico con un vantaggio protettivo addizionale (35).

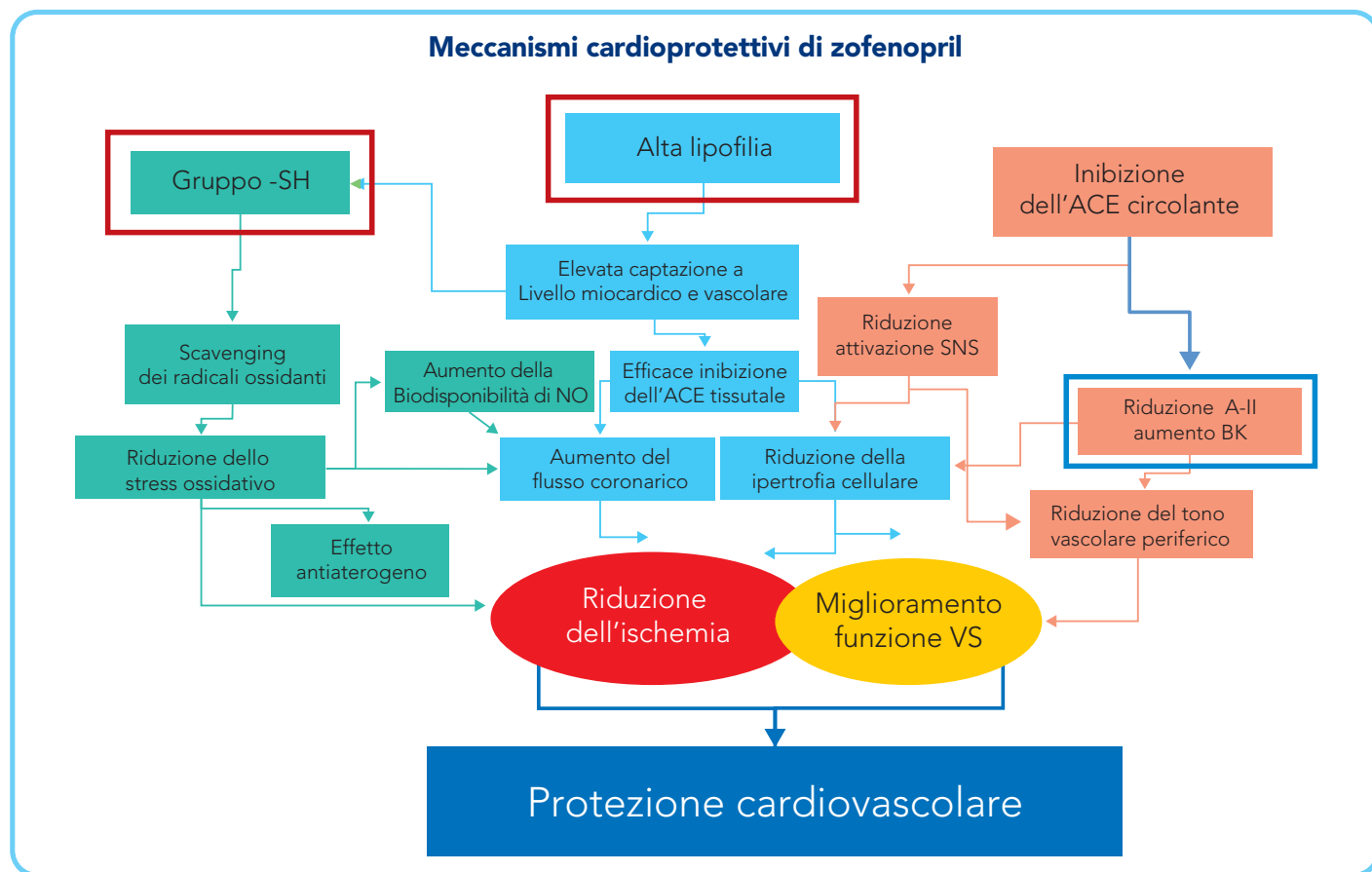


Figura 2



La superiore efficacia protettiva di zofenopril rispetto a ramipril nei pazienti con dismetabolismo glicidico concomitantemente trattati con aspirina.

### Effetto antiossidante

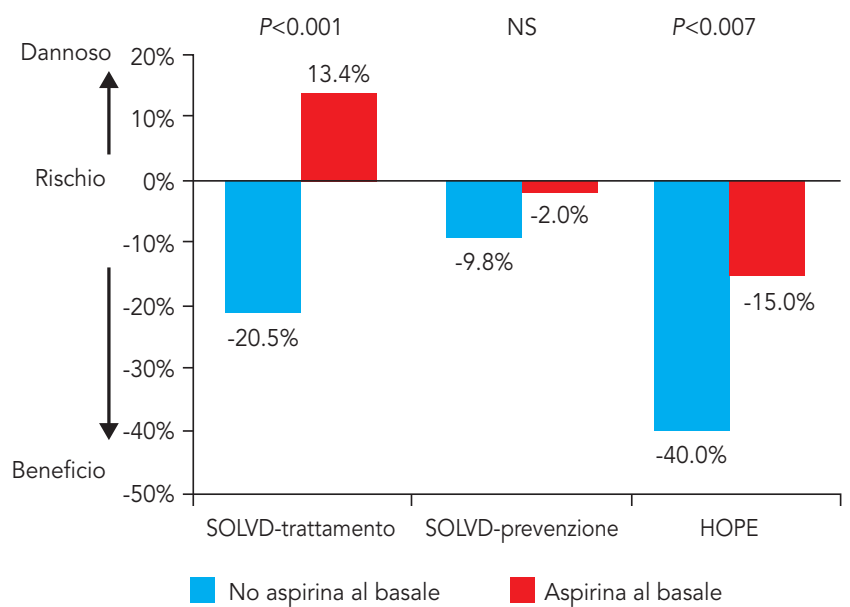
Zofenopril è tra gli ACE-I la molecola con maggiori evidenze di efficacia nell'antagonizzare i meccanismi pro-ossidanti coinvolti nello sviluppo e nella progressione del danno vascolare aterosclerotico nel paziente iperteso e, più in generale, nei pazienti esposti ai diversi fattori di rischio cardiovascolare (26,27) (Figura 2). Studi di confronto diretto hanno dimostrato come l'effetto antiossidante di zofenopril ecceda quello osservato per altre molecole della stessa classe (45-48). La natura prevalente dell'effetto antiossidante di zofenopril deriverebbe dalla interazione tra il blocco della angiotensina II e la sua azione antiossidante primaria legata alla presenza nella molecola di un gruppo -SH in grado di aumentare la disponibilità tissutale di ossido nitrico (45-48). Invero, la presenza di un gruppo -SH non spiega completamente la particolare efficacia antiossidante di zofenopril in quanto tale efficacia è superiore anche a quella del captopril, un altro ACE-I sulfidrilico (48). La spiccata lipofilia di zofenopril potrebbe contribuire in modo rilevante alla particolare efficacia antiossidante di zofenopril in quanto potrebbe favorire una più intensa protezione dallo stress ossidativo a livello intracellulare (49). È interessante notare come il ripristino di una adeguata biodisponibilità di ossido nitrico è associato anche ad una ridotta produzione di endotelina-1 (48), molecola profondamente coinvolta nella modulazione del tono vasomotore e nell'aterogenesi (50). Questa peculiare capacità di zofenopril di ridurre lo stress ossidativo e di riequilibrare il rapporto biochimico a favore delle molecole che svolgono effetti benefici a livello vascolare contribuisce additivamente in misura non trascurabile all'effetto cardioprotettivo derivante dall'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

### Effetto antischemico

In termini strettamente clinici i risultati dello studio SMILE-3, anche noto come SMILE-ischemia (32) hanno dimostrato come il complesso e peculiare meccanismo d'azione di zofenopril si traduca in una sua azione antiischemica nei pazienti con car-

diopatia ischemica. In questo studio il trattamento con zofenopril (30-60 mg/die) in circa 400 pazienti con pregresso IMA e normale funzione sistolica del ventricolo sinistro (FE>40%) è risultato associato ad una riduzione di oltre il 15% ( $p=0.048$ ) della incidenza di manifestazioni di ischemia miocardica (es. depressione del tratto ST-T durante Holter e durante ECG da sforzo, comparsa di dolore anginoso da sforzo e insorgenza di aritmie ventricolari maggiori) rispetto a quanto osservato nella popolazione di controllo. La incidenza delle principali complicanze cardiovascolari è risultata altrettanto ridotta nei pazienti trattati con zofenopril con una differenza sostanziale nella percentuale di sviluppo di scompenso cardiaco. Anche in questo caso l'effetto anti-ischemico di zofenopril è legato alle sue caratteristiche farmacologiche ed in particolare alla interazione tra proprietà emodinamiche, antiossidanti e cardioprotettive. Infatti un effetto antischemico quale quello osservato per zofenopril non è stato dimostrato per altri ACE-inibitori (es. enalapril, quinapril) (33). I risultati dello studio SMILE 3-Ischemia contribuiscono anche a spiegare il vantaggioso effetto di zofenopril osservato nei pazienti con infarto miocardico nel corso dei diversi studi SMILE (34,35,51) e corroborano un suo ruolo primario nel trattamento del paziente con cardiopatia ischemica.

### Effetto della terapia con ACE-inibitori sulla mortalità in relazione al concomitante trattamento con aspirina



modificata da Ref. 53

Figura 3

**Superiore efficacia di zofenopril rispetto a ramipril in associazione con aspirina in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico**

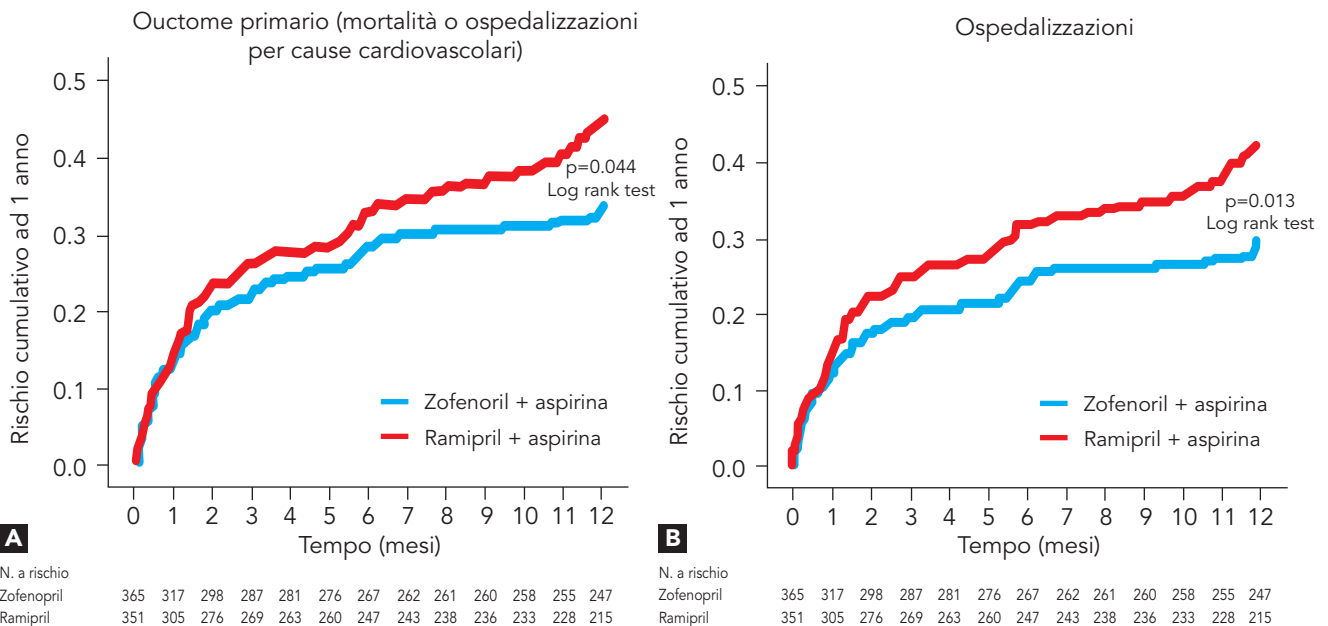


Figura 4

**Limitata interazione con aspirina**

La efficacia clinica degli ACE-I nella prevenzione degli eventi cardiovascolari non può essere disgiunta dalla integrazione con gli altri farmaci raccomandati negli stessi soggetti come gli antiaggreganti piastrinici. Numerose evidenze della letteratura suggeriscono come l'impiego concomitante di aspirina - che rappresenta oggi uno dei componenti essenziali della "terapia di fondo" nei pazienti con cardiopatia ischemica acuta o cronica e nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato - ed ACE-I possa tradursi in una minore efficacia di questi ultimi, in particolare nei pazienti con alterata funzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco, in ragione della inibizione da parte di aspirina del sistema bradichinine-prostaglandine (soprattutto per dosi >100 mg/die) (52,53) (Figura 3). Questo effetto sembra essere meno evidente per zofenopril in ragione di alcune delle sue proprietà specifiche che potrebbero risultare vantaggiose in aggiunta alla semplice ACE-inibizione (54). Tale aspetto è stato indagato in quasi 800 pazienti con disfunzione ventricolare post-infartuale (evidenza clinica di scompenso cardiaco o frazione di eiezione <45%) nell'ambito dello studio SMILE-4 che ha confrontato in maniera randomizzata la efficacia clinica di zofenopril (60 mg/die) e ramipril (10 mg/die) in associazione ad

aspirina (100 mg/die) (55). Nell'analisi intention-to-treat l'outcome primario (morte o ospedalizzazione per cause cardiovascolari ad 1 anno) è risultato ridotto in modo significativamente maggiore nei pazienti trattati con zofenopril più aspirina rispetto ai pazienti trattati con ramipril più aspirina (odds ratio 0.64, CI 0.46-0.88,  $p=0.006$ ) (Figura 4). Questa superiore efficacia protettiva di zofenopril rispetto a ramipril è risultata soprattutto evidente nei pazienti con frazione di eiezione conservata (>40%) nei quali l'outcome primario è risultato significativamente ridotto nei pazienti trattati con zofenopril (23% vs 33%; odds ratio 0.60, 95% CI 0.39 - 0.91;  $p=0.016$ ) (56). Non appare inutile sottolineare la rilevanza di questi risultati dello studio SMILE-4 anche in relazione al fatto che la superiorità di zofenopril è emersa dal confronto con un farmaco, il ramipril, la cui efficacia cardioprotettiva è stata documentata da robuste evidenze scientifiche (57). E' interessante notare come que-

I risultati dello studio SMILE-4 dimostrano chiaramente come la non interferenza tra aspirina e zofenopril nella rispettiva efficacia cardioprotettiva si traduca nella pratica clinica in un significativo risparmio di eventi che, peraltro, si mantiene nel tempo.

**Superiore efficacia di zofenopril rispetto a ramipril in associazione con aspirina in pazienti ipertesi con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico**

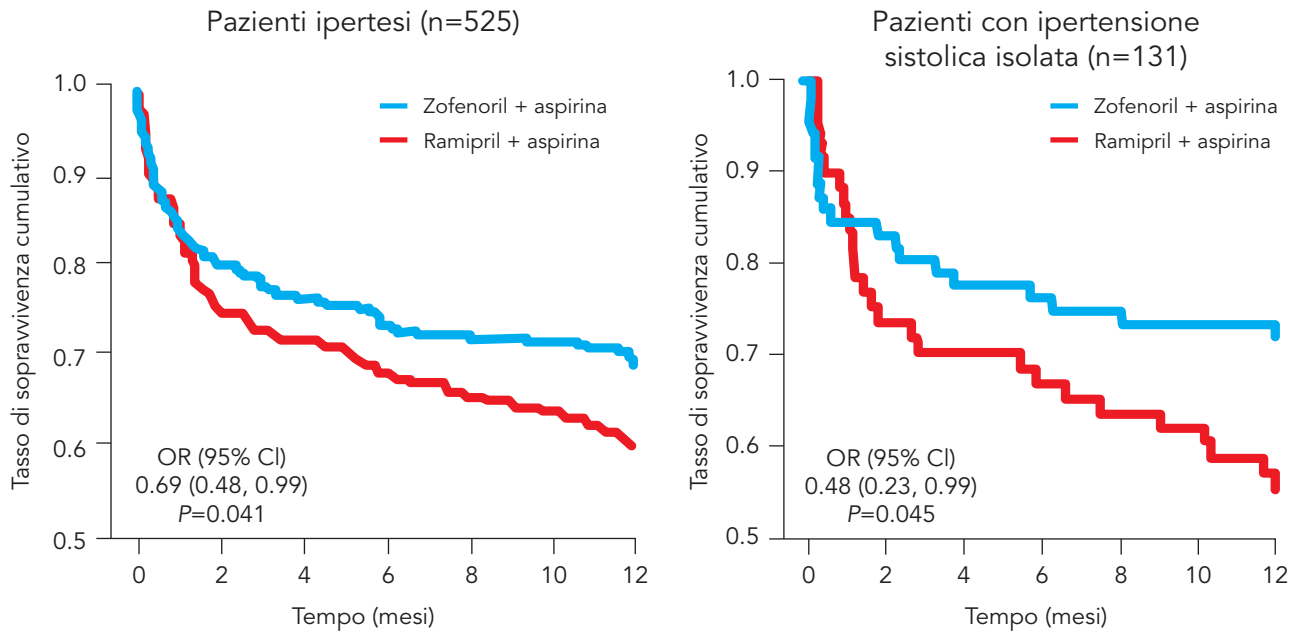


Figura 5

sta superiore efficacia protettiva di zofenopril rispetto a ramipril in corso di concomitante trattamento con aspirina sia risultata evidente anche in presenza di ipertensione (58) e di alterazioni del metabolismo glicidico (59), comorbidità di comune riscontro nel paziente iperteso (13). In particolare, nei 525 pazienti (77% del campione totale) che presentavano anche ipertensione arteriosa il trattamento con zofenopril è risultato più vantaggioso rispetto a ramipril con una significativa riduzione dell'outcome primario combinato di morte o ospedalizzazione per cause cardiovascolari (odds ratio 0.69, CI 0.48-0.99, p=0.006), soprattutto evidente nei 131 pazienti con ipertensione sistolica isolata (odds ratio 0.48, CI 0.23-0.99, p=0.045) (58) (Figura 5). Anche questi dati appaiono di indiscutibile rilevanza e di immediata applicabilità clinica se si considera l'enorme

impatto prognostico dell'ipertensione arteriosa nella popolazione generale (13) e nei pazienti con infarto miocardico (60). Ancor più recentemente sono stati pubblicati i risultati di una seconda analisi post-hoc dei dati dello studio SMILE-4 relativi ai pazienti diabetici (18.9% della popolazione dello studio) che ha confermato la superiore efficacia protettiva di zofenopril rispetto a ramipril nei pazienti con dismetabolismo glicidico concomitantemente trattati con aspirina (59). In particolare, zofenopril è risultato più efficace di ramipril nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori che componevano l'outcome primario nei pazienti con glicemia non controllata (>126 mg/dL), indipendentemente dalla preesistente diagnosi di diabete (odds ratio 0.31, C.I. 0.10-0.90, p=0.030). Analoga superiorità di zofenopril rispetto a ramipril è stata osservata, sempre nei pazienti diabetici concomitantemente trattati con aspirina, anche nella riduzione delle ospedalizzazioni (odds ratio 0.38, C.I. 0.15-0.95, p=0.038).

I risultati dello studio SMILE-4 dimostrano chiaramente come la non interferenza tra aspirina e zofenopril nella rispettiva efficacia cardioprotettiva si traduca nella pratica clinica in un significativo risparmio di eventi che, peraltro, si mantiene nel tempo. I dati del follow-up a 5.5 anni dello studio SMILE-4, pubblicati del tutto recentemente hanno

In quei contesti clinici in cui la "resa terapeutica netta" non è smaccatamente a favore di un determinato trattamento - come nel caso dell'uso dell'aspirina in prevenzione primaria nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato - è auspicabile che venga posta attenzione all'utilizzo di quei trattamenti che possano aumentare la succitata "resa terapeutica netta".

**Le specifiche proprietà di zofenopril possono conferire a questa molecola un valore aggiunto rispetto ad altri ACE-inibitori**

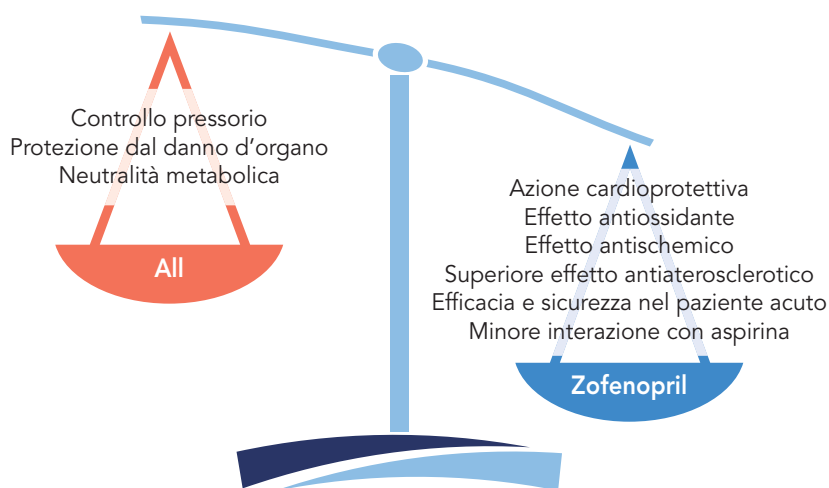


Figura 6

dimostrato, infatti, una significativa riduzione dell'outcome primario in corso di trattamento con zofenopril + aspirina rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con ramipril + aspirina (odds ratio 0.65, C.I. 0.43-0.98,  $p=0.041$ ), effetto soprattutto sostenuto da una riduzione delle ospedalizzazioni (odds ratio 0.61, C.I. 0.37-0.99,  $p=0.047$ ) (60).

La rilevanza clinica dei risultati dello studio SMILE-4 appare non trascurabile perché consente di operare scelte ragionate nel percorso decisionale verso la definizione delle strategie terapeutiche di volta in volta più opportune nel singolo paziente. In quei contesti clinici in cui la "resa terapeutica netta" non è smaccatamente a favore di un determinato trattamento - come nel caso dell'uso dell'aspirina in prevenzione primaria nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato - è auspicabile che venga posta attenzione all'utilizzo di quei trattamenti che possano aumentare la succitata "resa terapeutica netta" (Figura 6). In altre parole, se l'uso di aspirina in associazione con un ACE-I dovesse ridurre in qualche misura l'efficacia protettiva di quest'ultimo, la quota di aumento della protezione

cardiovascolare legata all'assunzione della stessa aspirina potrebbe venire ridotta in misura variabile proprio dalla riduzione dell'efficacia protettiva dell'ACE-I indotta dall'aspirina medesima in una sorta di dinamica relazionale in cui la "mano sinistra riprende quello che ha dato la mano destra". È evidente che la soluzione del problema non può essere certo la sospensione dell'aspirina ma la scelta dell'ACE-I i cui effetti cardioprotettivi risentono meno, o affatto, della concomitante assunzione di aspirina. Ovviamente, il problema della possibile interazione sfavorevole di aspirina sugli effetti cardioprotettivi di alcuni ACE-I, non si pone in presenza di un burden di rischio particolarmente elevato, quale tipicamente si osserva nell'immediato post-infarto, perché in queste condizioni il vantaggio netto legato all'assunzione di ACE-I e aspirina è talmente elevato da non poter essere modificato in modo apprezzabile da eventuali

interazioni sfavorevoli tra i due trattamenti (61).

**Conclusioni**

La interpretazione della efficacia clinica di zofenopril non può prescindere dalla considerazione globale del suo profilo farmacologico complesso ed integrato la cui risultante finale è la espressione del contributo differenziato di diverse componenti. In particolare il blocco dell'enzima di conversione dell'angiotensina condiziona un effetto sistemico sul controllo pressorio e si associa all'effetto antiossidante con conseguente riduzione dei livelli di angiotensina II ed aumento dei livelli tissutali di bradichinina ed ossido nitrico. Queste peculiarità farmacologiche di zofenopril sono alla base della sua capacità di condizionare al tempo stesso una evidente protezione tissutale ed un adeguato controllo della pressione arteriosa in ogni condizione di rischio cardiovascolare sulla base di una sorta di "plasticità intrinseca" del profilo farmacologico che permette alla molecola di adattare la propria capacità di intervento alle condizioni fisiopatologiche nelle quali essa si trova ad operare aumentandone, quindi, i margini di impiego in clinica per massimizzare la resa di ogni strategia terapeutica che preveda una ACE-inibizione efficace. In questo ambito, la non interferenza con aspirina fa di zofenopril un ACE-I di riferimento nel trattamento di quei pazienti nei quali il profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato impone di ottenere da ogni trattamento la più elevata efficacia protettiva.

La non interferenza con aspirina fa di zofenopril un ACE-I di riferimento nel trattamento di quei pazienti nei quali il profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato impone di ottenere da ogni trattamento la più elevata efficacia protettiva.

## Bibliografia

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
2. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, et al. S. Explaining the Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009; 99: 1-9.
3. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006 Dec 19;114(25):2850-70.
4. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):1058-73. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.303641.
5. Rahman F, McEvoy JW. The J-shaped Curve for Blood Pressure and Cardiovascular Disease Risk: Historical Context and Recent Updates. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Aug;19(8):34. doi: 10.1007/s11883-017-0670-1.
6. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006 Jun 20;144(12):884-93.
7. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N et al; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2142-2152.
8. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2226-2237.
9. Denardo S, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med*. 2010;123:719-26.
10. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease. *Hypertension*. 2015 Jan;65(1):108-14.
11. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, et al.; Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study Investigators. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology*. 2014 Jun 17;82(24):2187-95.
12. Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr;175(4):578-85.
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Task Force Members. 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). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81.
15. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2088-97.
16. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
17. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e637S-68S.
18. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:S11-S63.
19. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014 22;64(3):319-27.
20. Volpe M, Abrignani M, Borghi C, et al. La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria. Documento di consenso intersocietario italiano. *G Ital Cardiol* 2014;15(7-8):442-451.
21. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;21;164(12):836-45.
22. Jhund P, McMurray JJ. Does aspirin reduce the benefit of an angiotensin-converting enzyme inhibitor? Choosing between the Scylla of observational studies and the Charybdis of subgroup analysis. *Circulation*. 2006 Jun 6;113(22):2566-8.
23. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G; SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol*. 2012;35(7):416-23.
24. Nicholls MG, Robertson JL, Inagami T. The renin-angiotensin system in the twenty-first century. *Blood Press* 2001;10(5-6):327-43.
25. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999; 17: 115-133.
26. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
27. Desideri G, Ferri C. Endothelial activation. Sliding door to atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. 2005;11(17):2163-75.
28. Desideri G, Grassi D, Croce G, et al. Different effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelin-1 and nitric oxide balance in human vascular endothelial cells: evidence of an oxidant-sensitive pathway. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:305087.
29. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002;15:891-5.
30. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007;20(4):443-50.
31. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ, et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J* 2008;156(6):1154 e1-8.
32. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J*. 2007;153(3):445.e7-14.

33. Pepine CJ, Rouleau JL, Annis K, et al. QUASAR Study Group. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: the Quinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction (QUASAR) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(12): 2049-59.
34. Borghi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2008;4(3):665-71.
35. Borghi C, Cicero AFG, Bacchelli S, et al. on behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Baseline serum cholesterol levels as a survival determinant in patients early treated with zofenopril after acute myocardial infarction: a post-hoc analysis of the SMILE randomized, double-blind, clinical trial. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Oct;23(5):641-8.
36. Lacourciere Y, Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1989 ;27(3):371-6.
37. Lacourciere Y, Gagne C. Influence of zofenopril and low doses of hydrochlorothiazide on plasma lipoproteins in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1989; 2(11 Pt 1):861-4.
38. Borghi C, Omboni S. Zofenopril plus hydrochlorothiazide combination in the treatment of hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014 Sep;12(9):1055-65.
39. Omboni S, Malacco E, Parati G. Zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination in the treatment of hypertension and associated clinical conditions. *Cardiovasc Ther*. 2009 Winter;27(4):275-88.
40. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl*. 2007 Oct;2:25-30.
41. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl*. 2007 Oct;2:13-8.
42. van Gilst WH, Scholtens E, de Graeff PA, de Langen CD, Wesseling H. Differential influences of angiotensin converting-enzyme inhibitors on the coronary circulation. *Circulation*. 1988;77(6 Pt 2):124-9.
43. Bucci M, Roviozzo F, Brancaleone V, et al. ACE-inhibition ameliorates vascular reactivity and delays diabetes outcome in NOD mice. *Vascul. Pharmacol*. 2008;49(2-3):84-90.
44. Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, et al. The direct effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenoprilat and enalaprilat, on isolated human pancreatic islets. *Eur. J. Endocrinol*. 2006, 154,2: 355-361.
45. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 2004;148(1):e5.
46. Chopra M, Beswick H, Clapperton M, et al. Antioxidant effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 330-340.
47. Napoli C, Cicala C, D'Armiento FP, et al. Beneficial effects of ACE-inhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Gen Pharmacol*. 1999 Dec;33(6):467-77.
48. Desideri G, Grassi D, Croce G, et al. Different effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelin-1 and nitric oxide balance in human vascular endothelial cells: evidence of an oxidant-sensitive pathway. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:305087. doi: 10.1155/2008/305087.
49. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *The Journal of International Medical Research*. 2005;33(1):42-54.
50. Rossi GP, Seccia TM, Nussdorfer GG. Reciprocal regulation of endothelin-1 and nitric oxide: relevance in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *International Review of Cytology*. 2001;209:241-272.
51. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995;332:80-85
52. Jhund P, McMurray JJ. Does aspirin reduce the benefit of an angiotensin-converting enzyme inhibitor? Choosing between the Scylla of observational studies and the Charybdis of subgroup analysis. *Circulation*. 2006 Jun 6;113(22):2566-8
53. Cleland JG, John J, Houghton T. Does aspirin attenuate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or heart failure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001 Sep;10(5):625-31.
54. Przyklenk K, Kloner RA. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J*. 1991;121(5):1319-30.
55. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G; SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol*. 2012;35(7):416-23.
56. Borghi C, Omboni S, Cicero AF, et al. Randomised comparison of zofenopril and ramipril plus acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the SMILE-4 Study in patients according to levels of left ventricular ejection fraction at entry. *Open Heart*. 2015 Aug 3;2(1):e000195. doi: 10.1136/openhrt-2014-000195.
57. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145-53. Erratum in: 2000 May 4;342(18):1376. *N Engl J Med* 2000 Mar 9;342(10):748.
58. Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S, et al. SMILE-4 Working Party. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1256-64.
59. Borghi C, Omboni S, Novo S, et al. SMILE-4 Working Party. Zofenopril and Ramipril in Combination with Acetyl Salicylic Acid in Postmyocardial Infarction Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Retrospective Analysis of the SMILE-4 Randomized, Double-Blind Study in Diabetic Patients. *Cardiovasc Ther*. 2016 Apr;34(2):76-84.
60. Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW, et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1182-1188.
61. Borghi C, Omboni S, Novo S, et al. Early Treatment With Zofenopril and Ramipril in Combination With Acetyl Salicylic Acid in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction: Results of a 5-Year Follow-up of Patients of the SMILE-4 Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017 May;69(5):298-304.
62. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. *Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1801-7.

# Prevenzione cardiovascolare: la farmacia è uno snodo

Claudio Ferri

Università dell'Aquila - Dipartimento MeSVA - Ospedale San Salvatore  
UOC Medicina Interna e Nefrologia - Coppito

La farmacia come luogo ed il farmacista come professionista rappresentano un "mezzo" estremamente attraente per la moderna prevenzione cardiovascolare

La maggioranza delle farmacie diffuse sul territorio nazionale è di proprietà privata e non ha alcun rapporto convenzionale con il sistema sanitario nazionale, ove si eccettui l'ovvio pagamento dei medicinali in fascia A che vengano ritirati con la cosiddetta "ricetta rossa". Malgrado ciò, la farmacia come luogo ed il farmacista come professionista rappresentano un "mezzo" estremamente attraente per la moderna prevenzione cardiovascolare, i cui potenziali sono stati sin qui solo modestamente sfruttati. Infarto del miocardio, ictus cerebri e scompenso cardiaco rappresentano le prime cause di malattia, morte ed invalidità in Italia e nel mondo industrializzato (1,2). Come è ben noto, ciò è legato al nostro stile di vita, con progressiva diffusione - giustamente definita di tipo pandemico - dei più comuni fattori di rischio cardiovascolare: obesità, disglucemia, dislipidemia, iperuricemia ed ipertensione arteriosa (1,2,3). Un tempo rari, se non nelle classi agiate, i componenti della sindrome metabolica sono ormai diffusi tra tutte le varie classi sociali ed, anzi, più comuni tra quelle meno agiate.

In questo contesto, è ovviamente auspicabile che il nostro stile di vita vada incontro ad un progressivo miglioramento. Nell'attesa di ciò, è ben noto come l'uso appropriato dei farmaci sia riuscito ad abbattere - certo non ad annullare - il rischio cardiovascolare, almeno riducendo valori precedentemente anormali di pressione arteriosa (4), emoglobina glicata (5) ed LDL-colesterolemia (6). L'uso quotidiano di acido acetilsalicilico a basso dosaggio, in aggiunta, pur non

E' ben noto come l'uso appropriato dei farmaci sia riuscito ad abbattere il rischio cardiovascolare, almeno riducendo valori precedentemente anormali di pressione arteriosa, emoglobina glicata ed LDL-colesterolemia.

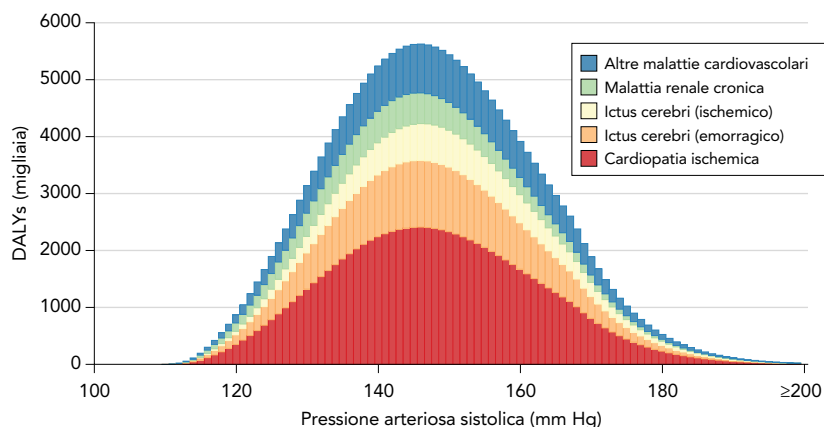
agendo direttamente su una variabile di comune misurazione, è in grado egualmente di magnificare in modo estremamente significativo la prevenzione cardiovascolare.

In accordo con quanto sopra, osservando con attenzione un recente studio - derivato largamente dal Global Burden of Disease (1,7) e perciò definito comunemente Global Burden of Hypertension (8) - (Fig. 1) possiamo rilevare un fenomeno interessante.

E' vero, infatti, che un anche modesto incremento di pressione arteriosa sistolica è tutt'ora combinato ad un certo incremento - non trascurabile - della morbilità. Un solo millimetro di mercurio in più, pertanto, è tutt'oggi atteso provocare - in una vasta popolazione - l'incremento delle malattie ipertensione-correlate a livello cardiaco, cerebrale e/o renale. Questo, ovviamente, deve spingerci a proseguire intensamente nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, migliorando ulteriormente il controllo pressorio nella popolazione generale: evidentemente, consapevolezza e controllo del fenomeno ipertensione arteriosa non sono ancora giunti ad un livello soddisfacente nella nostra penisola.

In un'altra figura tratta sempre dal "Global Burden of Hypertension (8) (Fig. 2), tuttavia, appare evidentissima la differenza tra i paesi dell'Europa occidentale, quindi idealmente Italia inclusa, e la maggioranza degli altri. Nell'Europa occidentale, infatti, appare subito evidente come il legame tra pressione arteriosa sistolica e malattia ipertensione-correlata sia divenuto molto più debole rispetto al passato. Questo fenomeno non deve certo spingerci a rallentare nella prevenzione cardiovascolare e/o ad abbandonare gli sforzi miranti a migliorare ulteriormente il controllo pressorio, ma ci indica con chiarezza come molto sia stato fatto. Ne consegue che, per migliorare ulterior-

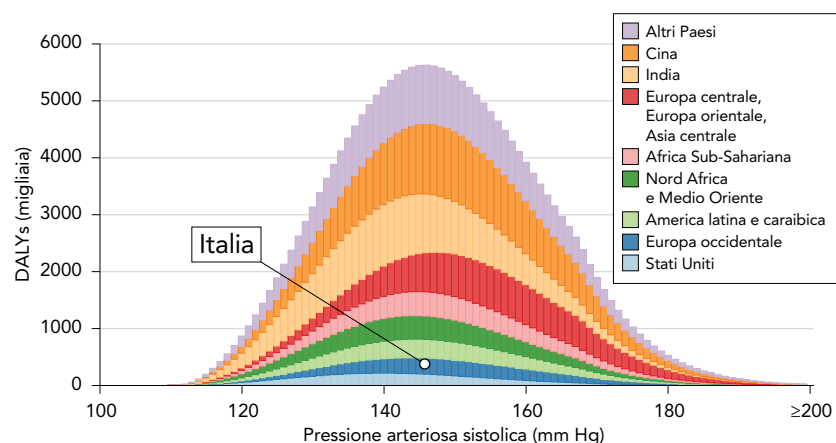
### Iperensione Arteriosa come fattore di rischio cardiocerebrorenale



modificata da Ref. 8

Figura 1

### Iperensione Arteriosa come fattore di rischio nel mondo: ipotesi sulla realtà Italiana



modificata da Ref. 8

Figura 2

mente, alla strada dei farmaci deve esserne aggiunta qualche altra. La "gobba" della curva che lega pressione arteriosa sistolica a malattia ipertensione-correlata, infatti, è appena accennata, ma ancora presente. Essa, ne consegue, andrà limata ancora, fino a renderla piatta, in ragione di una sopraggiunta identica morbilità pressione-correlata tra pazienti ipertesi normalizzati dalla terapia ed individui sani o malati - che sono spontaneamente normotesi. Torniamo però all'inizio del nostro ragionamento: resta

vero che l'ampiezza della curva di cui alla Figura 1 ed alla Figura 2 è, per l'Italia e l'Europa occidentale tutta, assai meno marcata rispetto al resto del mondo. Questo indica fortemente che - in un mondo in cui i farmaci antiipertensivi ci sono e sono pienamente utilizzabili - abbiamo bisogno di insistere con forza sulla necessità di migliorare il controllo pressorio nella popolazione generale e di combattere il "nemico" ipertensione arteriosa. Tuttavia, dobbiamo anche "raffinare" la prevenzione cardiovascolare, scegliendo di percorrere almeno tre nuove strade:

- 1) prevenzione e cura della complessità non cardiometabolica (che rende un paziente affetto da molte malattie internistiche un individuo caratterizzato da un elevato rischio cardiovascolare, qualunque sia il suo livello pressorio)
- 2) identificazione di tutti gli individui effettivamente ipertesi, con una medicina che vada anche verso l'individuo sano e non solo verso il malato
- 3) verifica costante e capillare del buon controllo pressorio nel paziente già notoriamente iperteso.

In questo contesto, se il punto 1 è pertinenza del clinico, i punti 2 e 3 possono chiaramente essere in parte consegnati - consapevolmente - nelle mani del farmacista, che va quindi inglobato in una rete preventiva, in cui il suo operato trovi piena collaborazione da parte del clinico. Come abbiamo già avuto occasione di scrivere, infatti, la farmacia si colloca come un luogo strategico ove implementare conoscenza, consapevolezza ed aderenza (Fig. 3). La farmacia, in altre parole, sta divenendo e/o può divenire un luogo di incontro, socializzazione e fattiva collaborazione in chiave sanitaria. E' in

farmacia, in altre parole, che si può favorire la comparsa di una vera e propria educazione promuovente la salute in tutta la popolazione. Molti cittadini, se non tutti, infatti, non sono adusi a frequentare gli ospedali a scopo preventivo, né tanto meno gli ambulatori del medico di famiglia. Al contrario, è

La farmacia sta divenendo e/o può divenire un luogo di incontro, socializzazione e fattiva collaborazione in chiave sanitaria.



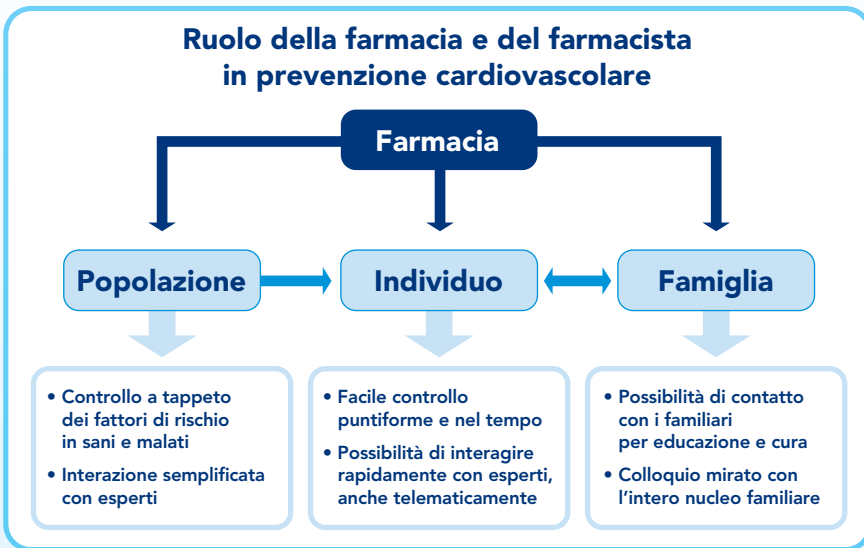


Figura 3

spesso abituale per tutti il recarsi in farmacia, magari per comprare un burro di cacao oppure uno spazzolino da denti: è quindi il farmacista in farmacia che può intercettare l'individuo sano così come quello malato, porgendo la possibilità di valutare - con poca spesa o gratuitamente e senza alcuna perdita di tempo - i suoi parametri di rischio cardiovascolare, ovviamente pressione arteriosa inclusa.

In accordo con quanto sopra, in una recente rassegna sistematica (9) sono stati identificati 8 studi focalizzati su due fattori di rischio specifici (5 sul diabete e 3 sull'ipertensione

arteriosa). A questi si aggiungono altri due studi sull'aderenza (uno focalizzato sul paziente ipercolesterolemico, l'altro sul paziente con scompenso cardiaco), uno relativo alla promozione della disassuefazione al fumo, uno sempre mirato alla dislipidemia, ma nel paziente ad elevato rischio cardiovascolare e due, infine, dedicati alla correzione simultanea di ipercolesterolemia ed ipertensione arteriosa in pazienti caratterizzati da un rischio cardiovascolare da moderato ad elevato. Di particolare rilievo, tutti gli studi pubblicati sono relativi ad effettive iniziative svolte dai farmacisti nel contesto della popolazione afferente alle loro farmacie, mentre tutti gli studi meno uno sono stati rivolti alla popolazione con età almeno

pari a 60 anni. Malgrado questa sia da considerarsi una limitazione, non consentendo il corretto incontro tra tutta la popolazione sana ed il farmacista, in generale i risultati degli studi riportati - tutti relativi all'approccio diretto del farmacista al paziente - sono stati buoni, con identificazione di molti pazienti ipertesi ancora ignari del loro livello pressorio e miglioramento del controllo pressorio nel paziente già notoriamente iperteso. La misurazione della pressione arteriosa in farmacia, in particolare, si è rivelata un passaggio utilissimo nello stabilire un contatto tra farmacista e paziente, con eventuale secondo contatto con il medico curante e/o con medici esperti nel settore (Tab. 1).

**Partecipazione del farmacista alla prevenzione cardiovascolare nel paziente iperteso: cosa è necessario**

1. Il farmacista partecipa a sedute di training precedenti l'approccio attivo alla popolazione afferente. Questo con particolare riferimento alla misurazione della pressione arteriosa nella propria farmacia ed alla considerazione dei principali fattori di rischio addizionali, comunemente presenti nel paziente iperteso
2. Al farmacista viene fornito un piccolo manuale ragionato, che lo aiuta a ricordare i punti principali da tenere in considerazione
3. Il farmacista periodicamente ripete le sedute di training educativa con medici esperti nel settore ipertensione arteriosa/rischio cardiovascolare
4. Il farmacista ha la possibilità di contattare medici che possano supportarlo nell'intervento preventivo in caso di dubbio o di necessità di trattare/modulare la terapia antiipertensiva (es. per il riscontro di una ipertensione non precedentemente nota oppure per il riscontro di un mancato controllo pressorio)
5. Il farmacista può discutere il singolo caso clinico con altri farmacisti e medici esperti nel settore direttamente nella propria farmacia e/o può contattarli in modo "facilitato" (es. via email).
6. Il farmacista riceve materiale di supporto e divulgativo - validato da società scientifiche - da distribuire ai pazienti

Tabella 1

Il farmacista in farmacia può intercettare l'individuo sano così come quello malato, porgendo la possibilità di valutare - con poca spesa o gratuitamente e senza alcuna perdita di tempo - i suoi parametri di rischio cardiovascolare, ovviamente pressione arteriosa inclusa.

Il ruolo strutturato e ragionato del farmacista può incrementare la consapevolezza del paziente sullo stato dei propri fattori di rischio cardiovascolare e migliorare l'aderenza al trattamento prescritto.

Il ruolo strutturato e ragionato del farmacista, pertanto, essendo la farmacia un luogo ove "naturalmente" e senza ansie particolari tanto i soggetti sani quanto i pazienti cronici si recano comunemente, può incrementare la consapevolezza del paziente sullo stato dei propri fattori di rischio cardiovascolare e migliorare l'aderenza al trattamento prescritto. Questo può accadere, nel dettaglio, verificando la terapia e discutendola con il paziente al fine di garantirne l'assunzione, ma anche fornendo consigli e materiale divulgativo validato (Tab. 1), di cui eventualmente può essere spiegato ulteriormente il significato. Ovviamente, il farmacista opererà sempre in armonica collaborazione con gli altri operatori della salute, non sostituendosi al medico, ma anzi aiutandolo in modo sostanziale ed attivo.

Lungi dal poter risolvere ogni problematica, la farmacia deve quindi essere considerata come uno degli attori coinvolti nel palcoscenico della prevenzione/cura. In tale palcoscenico, è necessario che il paziente sia posto veramente al centro e sia partecipe di una strategia condivisa. Unitamente alla semplificazione della terapia da parte del medico ed alla maggiore facilità di contatto tra questi ed il paziente attraverso la telemedicina, il farmacista può - in sintesi - svolgere il ruolo adiuvante di "scopritore" e "controllore" dei fattori di rischio cardiovascolare. Il suo lavoro, nel tempo, sarà di sprone nella corretta assunzione della terapia prescritta e nell'educazione del paziente. Questo non tanto nella popolazione ad elevato rischio cardiovascolare, in cui la farmacia ha pure un ruolo, quanto in quella caratterizzata da un rischio cardiovascolare minore. In questa popolazione sostanzialmente sana, infatti, l'accesso ad ospedali e medici di famiglia è autolimitato dalle buone condizioni di salute. Pertanto, un soggetto che non abbia già manifestato una patologia classicamente sfugge ad ogni tipo di "rete", anche mirata ad identificarne precocemente un eventuale rischio cardiovascolare misconosciuto. La farmacia, ove un soggetto può misurare pressione arte-

riosa, glicemia, LDL-colesterolemia etc, senza perdere tempo ed in un ambiente a lui noto, familiare e vissuto come amichevole, magari in modo del tutto casuale, è il luogo ideale per intercettare questi soggetti.

Certo, in questa ottica è necessario che non solo le società scientifiche, i medici ed i farmacisti si mettano in moto per promuovere la salute dei cittadini sfruttando l'agorà spontanea - oggi forse si dovrebbe dire il flash mob - delle farmacie. Non è un caso, infatti, che in una recente disamina di ciò che i medici richiedono per favorire l'approccio alla prevenzione attraverso le farmacie ci sia la necessità di un maggiore intervento degli enti governativi (10). A buon intenditor, poche parole.

#### Bibliografia

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-1724.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
3. Giorgini P, Di Giosia P, Petrarca M, Lattanzio F, Stamerra CA, Ferri C. Climate Changes and Human Health: a review of the Effect of Environmental Stressors on Cardiovascular Diseases across Epidemiology and Biological Mechanisms. *Curr Pharm Des*. 2017 Mar 17.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017 Jan 30.
5. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313-24.
6. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97.
7. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-2260.
8. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-182.
9. Sabater-Hernández D, Sabater-Galindo M, Fernandez-Llimos F, Rotta I, Hossain LN, Durks D, Franco-Trigo L, Lopes LA, Correr CJ, Benrimoj SI. A Systematic Review of Evidence-Based Community Pharmacy Services Aimed at the Prevention of Cardiovascular Disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(6):699-713
10. Hossain LN, Fernandez-Llimos F, Luckett T, Moullin JC, Durks D, Franco-Trigo L, Benrimoj SI, Sabater-Hernández D. Qualitative meta-synthesis of barriers and facilitators that influence the implementation of community pharmacy services: perspectives of patients, nurses and general medical practitioners. *BMJ Open*. 2017;7(9):e015471.

# Prevenire e correggere l'iperpotassiemia in corso di trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi): un bisogno terapeutico inevaso?

Claudio Borghi<sup>1</sup>, Giovambattista Desideri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UO Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

<sup>2</sup> UO Geriatria, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, L'Aquila

L'insorgenza di iperpotassiemia in corso di trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi) è un'evenienza non infrequente in tutte le condizioni che possono associarsi ad una ridotta escrezione di potassio

L'insorgenza di iperpotassiemia in corso di trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi) è un'evenienza non infrequente in tutte le condizioni che possono associarsi ad una ridotta escrezione di potassio quali l'età geriatrica o la presenza di insufficienza renale di stadio 3 o superiore, lo scompenso cardiaco o il diabete mellito, condizioni che peraltro spesso coesistono nello stesso paziente (1). In ragione della potenziale letalità dell'iperpotassiemia (2,3) e della scarsa disponibilità di prodotti maneggevoli ed efficaci nel controllare gli aumentati livelli circolanti di potassio, i medici tendono a non utilizzare i RAASi o a prescriberli a dosaggi ridotti (4,5,6), rinunciando, nel far ciò, alle enormi potenzialità protettive che la letteratura scientifica ha dimostrato inequivocabilmente per questi farmaci. Poter disporre di uno strumento terapeutico che prevenga l'insorgenza di iperpotassiemia in corso di trattamento con RAASi o che la corregga efficacemente rappresenta senza dubbio un tipico esempio di risposta ad un "unmet need" nella pratica clinica quotidiana.

## Metabolismo del potassio

Il potassio filtra liberamente a livello glomerulare e viene riassorbito in larga quota a livello del tubulo prossimale e dell'ansa di Henle (7). Circa il 10% del potassio filtrato raggiunge la parte distale del nefrone. Parte del potassio riassorbito viene poi secreto a livello dei tubuli collettori in misura variabile in relazione alle necessità dell'organismo. I due più importanti meccanismi di regolazione della secrezione di potassio sono la concentrazione sierica di aldosterone ed il carico di sodio a livello del tubulo distale (7). La concentrazione plasmatica di aldosterone è modulata dal sistema renina-angiotensina e dalle concentrazioni plasmatiche di potas-

In ragione della potenziale letalità dell'iperpotassiemia e della scarsa disponibilità di prodotti maneggevoli ed efficaci nel controllare gli aumentati livelli circolanti di potassio, i medici tendono a non utilizzare i RAASi o a prescriberli a dosaggi ridotti.

sio. La renina viene fisiologicamente secreta dalle cellule juxtaglomerulari nell'arteriola afferente quando la pressione di perfusione è bassa, come tipicamente accade in condizioni di ipovolemia reale o funzionale, come si osserva, ad esempio, nello scompenso cardiaco o nella cirrosi epatica. La renina agisce clivando l'angiotensinogeno in angiotensina I, che a sua volta viene convertita in angiotensina II da parte dell'angiotensin converting enzyme (ACE). Angiotensina II rappresenta un potente stimolo per la secrezione di aldosterone da parte della zona glomerulare della corticale del surrene. L'aldosterone si lega a specifici recettori citosolici a livello delle cellule tubulari e stimola il riassorbimento di sodio a livello della membrana cellulare rivolta verso il lume tubulare agendo su uno specifico canale del sodio. A causa del riassorbimento del sodio, la carica elettrica negativa a livello delle membrane cellulari rivolte verso il lume tubulare aumenta, generando un'azione trahente nei confronti del potassio in direzione del lume tubulare attraverso un canale del potassio localizzato sul versante apicale delle cellule tubulari (7). Anche il potassio è in grado di stimolare efficacemente la secrezione di aldosterone (8). Angiotensina II e potassio plasmatico agiscono sinergicamente nello stimolare la secrezione di aldosterone in quanto la presenza di uno dei due stimoli potenzia l'effetto di stimolo da parte dell'altro (8,9). Questa interazione tra angiotensina II e potassio coinvolge l'attivazione a livello della corticale del surrene di un sistema renina-angiotensina locale (10).

### Cause di iperpotassiemia

Sono diverse le cause che possono determinare la comparsa di iperpotassiemia.

#### *Influenza del sodio sull'escrezione di potassio*

Fisiologicamente esiste una relazione inversa tra concentrazione plasmatica di aldosterone e disponibilità di sodio a livello del tubulo distale (7). In questo modo l'escrezione di potassio resta sostanzialmente indipendente dai cambiamenti del volume di fluidi extracellulari. In presenza di ipoperfusione renale la secrezione surrenalica di aldosterone aumenta e parallelamente si riduce il carico di sodio a livello del tubulo distale in ragione dell'aumentato riassorbimento di acqua e sodio a livello del tubulo prossimale. In queste condizioni l'escrezione di renale di potassio tende a rimanere costante fino a quando, tuttavia, l'effetto di stimolo alla secrezione tubulare di potassio da parte dell'aldosterone non viene controbilanciato dalla ridotta disponibilità di filtrato che raggiunge il nefrone distale (7). In particolare, in presenza di una riduzione lieve o moderata della perfusione

renale in genere non si determina una riduzione del carico di sodio a livello del tubulo distale tale da compromettere la secrezione di potassio in una misura tale da generare la comparsa di iperpotassiemia clinicamente significativa. In molti pazienti con scompenso cardiaco il potassio è normale o ai limiti alti della norma fintanto che la compromissione della funzione renale e della funzione cardiaca non è severa. In questi pazienti il trattamento con RAASi induce una caduta della secrezione di aldosterone che, tuttavia, viene controbilanciata da un aumentato carico di sodio al livello della parte distale del nefrone e la potassiemia resta stabile (7). L'aumento del carico di sodio a livello del tubulo distale è dovuto alla riduzione del post-carico che si osserva in corso di trattamento con RAASi che, determinando un aumento della portata cardiaca, migliora la perfusione renale. La riduzione di angiotensina II gioca un ruolo centrale nel riassorbimento prossimale del sodio. Peraltro questi pazienti sono spesso trattati con diuretici dell'ansa che aumentano ulteriormente l'afflusso di sodio a livello del tubulo collettore.

Quando, invece, la perfusione renale si riduce in modo più severo, come tipicamente accade nelle forme più gravi di scompenso cardiaco, il riassorbimento di sodio a livello prossimale diventa così importante da determinare una marcata riduzione dell'afflusso sodico a livello della parte distale del nefrone che, nonostante il concomitante incremento della secrezione di aldosterone, finisce per compromettere l'escrezione renale di potassio (7). Man mano che il miglioramento della portata cardiaca e del flusso renale in risposta al trattamento con RAASi viene meno il rischio di comparsa di iperpotassiemia aumenta. Parallelamente si osserva spesso anche un aumento della creatininemia a causa della riduzione della pressione intraglomerulare e, quindi, della pressione di filtrazione (11). In questi casi si osserva tipicamente una sodiuria inferiore a 10 mmol/litro e un aumento relativo della potassiuria, spesso superiore ai

Diversi trattamenti farmacologici possono associarsi alla comparsa di iperpotassiemia. Il trattamento con RAASi rappresenta una delle principali cause iatrogene di iperpotassiemia.

I diuretici risparmiatori di potassio interferiscono con la secrezione di potassio da parte del tubulo collettore corticale e rappresentano una causa non infrequente di iperpotassiemia nei pazienti trattati con RAASi, soprattutto se anziani.

40 mmol/litro. L'escrezione urinaria di potassio è comunque inadeguata in ragione della diuresi contratta.

#### Disfunzione del tubulo collettore corticale

Una riduzione dell'escrezione renale di potassio è tipica delle patologie renali tubulo-interstiziali sia acute che croniche, anche in presenza di una compromissione solo modesta della funzione renale (7). Queste patologie tubulari, infatti, riducono la risposta delle cellule tubulari alla stimolazione da parte dell'aldosterone a secernere potassio nel lume tubulare. Modesti decrementi dei livelli circolanti di aldosterone possono, quindi, tradursi in una ridotta escrezione di potassio. Peraltro, molte patologie tubulari possono anche portare ad una riduzione della secrezione di renina e, conseguentemente, in questi pazienti possono coesistere un ipoadosteronismo iporeninamico ed una alterata funzione tubulare, che si potenziano vicendevolmente nell'indurre iperpotassiemia (7). Questa coesistenza si osserva tipicamente nella nefropatia diabetica, nei trapiantati renali o nei pazienti con lupus eritematoso sistemico o amilodiosi o anemia falciforme. In particolare, la nefropatia diabetica rappresenta una percentuale dei casi di ipoadosteronismo a bassa renina compresa tra il 43 e il 63% dei casi (12,13). Inoltre, nei pazienti diabetici il deficit di insulina condiziona per sé una aumentata suscettibilità a sviluppare iperpotassiemia, in ragione del venir meno dell'effetto di stimolo dell'insulina all'ingresso di potassio nelle cellule.

#### Farmaci ed iperpotassiemia

Diversi trattamenti farmacologici possono associarsi alla comparsa di iperpotassiemia. Il trattamento con RAASi rappresenta una delle principali cause iatrogene di iperpotassiemia. Questi farmaci agiscono a vari livelli sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, interferendo con la produzione di angiotensina II (ACE-inibitori), bloccando il recettore AT1 (sartani) o impedendo direttamente l'interazione dell'aldosterone con i propri recettori (MRA - antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, quali spironolattone, eplerenone e canrenone). I RAASi possono, pertanto, indurre una condizione di iperpotassiemia in presenza di condizioni favorevoli, soprattutto rappresentate da un deficit di aldosterone, un

ridotto carico di sodio a livello della parte distale del nefrone o una disfunzione dei tubuli collettori della corticale del rene (7). Queste condizioni favorevoli non di rado coesistono e sono spesso riconducibili a patologie sottostanti e/o a concomitanti trattamenti farmacologici (Fig. 1) (7).

I diuretici risparmiatori di potassio interferiscono con la secrezione di potassio da parte del tubulo collettore corticale (7) e rappresentano una causa non infrequente di iperpotassiemia nei pazienti trattati con RAASi, soprattutto se anziani (14). In particolare, amiloride e triamterene agiscono bloccando il riassorbimento del sodio a livello delle cellule epiteliali del dotto collettore, causando in tal modo l'abolizione del potenziale negativo del lume tubulare che rappresenta uno dei principali determinanti biologici della secrezione di potassio (7). Effetti simili sono stati descritti anche per il trimetoprim e la pentamidina (15,16).

Altri farmaci possono interferire con la secrezione di renina.

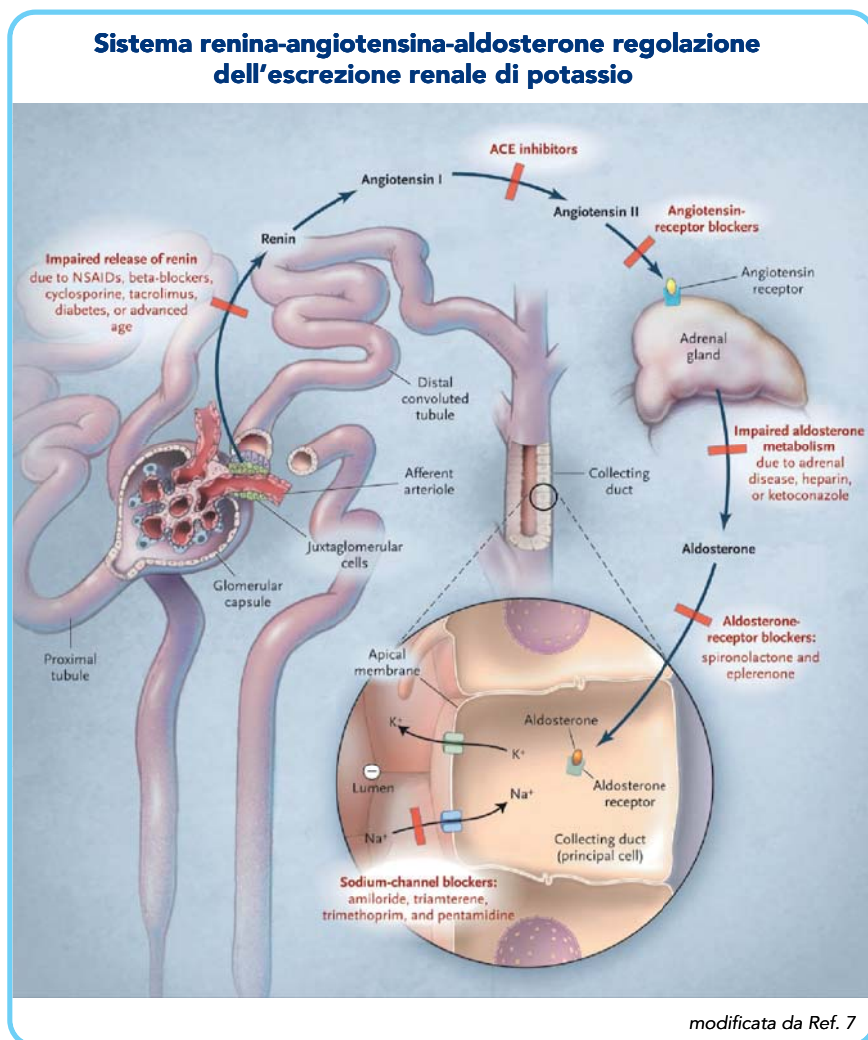


Figura 1

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ad esempio, causano iperpotassiemia nel 46% dei pazienti ospedalizzati (17), in ragione della loro capacità di interferire con la secrezione di renina indotta dalle prostaglandine (18). In caso di somministrazione concomitante di FANS e di RAASi si può verificare una ulteriore riduzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone in quanto le prostaglandine, la cui produzione viene inibita dai FANS, sono potenti modulatori della secrezione di aldosterone indotta dalla angiotensina II (19). Peraltro, questi effetti dei FANS sulle secrezioni di aldosterone sono evidenti anche per gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 che dovrebbe essere usati con la stessa cautela con cui si usano i FANS tradizionali (20).

I beta bloccanti possono favorire la comparsa di iperpotassiemia interferendo con la stimolazione simpatica della secrezione di renina (13) e con l'uptake cellulare di potassio dovuto ad una riduzione dell'attività della pompa sodio-potassio ATPasi (21).

Anche l'eparina può indurre iperpotassiemia interferendo con la biosintesi di aldosterone a livello surrenalico (22), effetto che sembra prescindere dalla dose di farmaco e dalla via di somministrazione.

Ciclosporina e tacrolimus possono ridurre la secrezione di renina ed interferire con la secrezione di potassio a livello del tubulo collettore (23) favorendo in tal modo la comparsa di iperpotassiemia descritta nel 44-73% dei pazienti trapiantati renali in terapia immunosoppressiva (24). In questi pazienti l'utilizzo di inibitori del RAASi per rallentare la pro-

L'iperpotassiemia decorre sovente in modo silente e viene scoperta o accidentalmente in occasione di esami di laboratorio routinari, che peraltro non sempre prevedono la valutazione della potassiemia, oppure a seguito dell'insorgenza di aritmie ventricolari.

gressione del danno renale certamente aumenta il rischio di comparsa di iperpotassiemia (25).

Da ultimo, gli antifungini azolici possono favorire l'insorgenza di iperpotassiemia, in quanto possono interferire con la biosintesi di steroidi surrenalici.

### Conseguenze dell'iperpotassiemia

L'iperpotassiemia decorre sovente in modo silente e viene scoperta o accidentalmente in occasione di esami di laboratorio routinari, che peraltro non sempre prevedono la valutazione della potassiemia, oppure a seguito dell'insorgenza di aritmie ventricolari. Questa condizione clinica è associata ad importanti conseguenze sia di tipo clinico che di natura socio-economica per il maggior numero di visite mediche e di ospedalizzazioni. Le evidenze della letteratura scientifica dimostrano chiaramente come l'aumento dei livelli circolanti di potassio oltre il range di normalità si associ ad una aumentata mortalità, soprattutto nelle fasce di età più avanzate, nei pazienti con comorbidità (26,27) (Fig. 2), o preesistenti patologie cardiovascolari, o malattia renale cronica in stadio avanzato (28) o in dialisi (29,30). A

conferma di ciò, una analisi retrospettiva di 15.083 pazienti con malattia renale cronica e malattia cardiovascolare trattati con farmaci antiipertensivi ha dimostrato una più elevata frequenza di ospedalizzazioni ed una maggiore mortalità nei pazienti che presentavano iperpotassiemia (28). Una seconda analisi retrospettiva, condotta in una ampia coorte che ha incluso più di 240.000 veterani americani dei quali era disponibile almeno una determinazione della potassiemia per anno, ha dimostrato come la presenza di malattia renale cronica fosse associata ad un aumentato rischio di iperpotassiemia, ma anche come quest'ultima fosse associata ad un aumento della mortalità indipendentemente dalla funzione renale con un effetto incrementale della severità della iperpotassiemia sul rischio di morte (31). Quanto sopra esposto rende ragione della preoccupazione che desta nel clinico il riscontro di livelli di potassiemia variamente aumentati.

**Mortalità per tutte le cause in relazione ai livelli circolanti di potassio in pazienti con malattia renale cronica non dializzati**

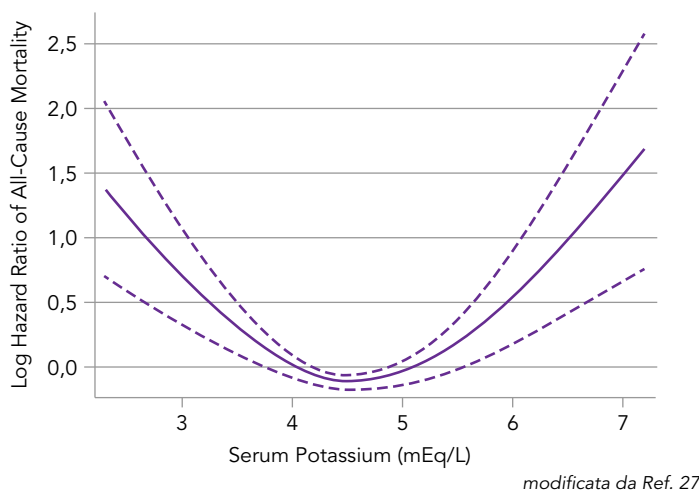
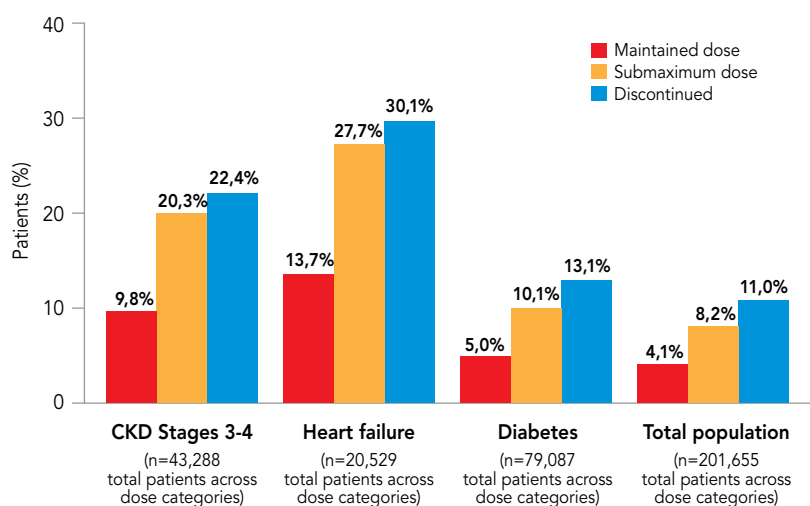


Figura 2

**Mortalità in relazione alla riduzione di dose o alla sospensione del trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone e alla patologia sottostante**



modificata Ref. 35

Figura 3

**RAASi ed iperpotassiemia**

L'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ha un ruolo strategico nel trattamento di patologie di enorme rilevanza clinica oltre che socio-economica quali l'ipertensione, lo scompenso cardiaco, la malattia renale cronica ed il diabete mellito. L'uso di RAASi, tuttavia, è associato ad un aumentato rischio di iperpotassiemia soprattutto in caso di terapia di combinazione con farmaci che interferiscono a vario livello con il sistema renina-angiotensina-aldosterone (32,33). In particolare, nei pazienti ipertesi senza fattori di rischio per iperpotassiemia l'incidenza di un significativo aumento dei livelli di potassio in corso di trattamento con RAASi in monoterapia è abbastanza bassa (<2%), mentre la frequenza è decisamente più alta nei pazienti in trattamento con due RAASi contemporaneamente (≈5%) (34) ed in quelli con scompenso cardiaco o malattia renale cronica (5-10%). A questo riguardo, una dettagliata analisi dei dati di un ampio database, effettuata da Epstein et al (35), ha dimostrato che dopo un evento di iperpotassiemia moderata o severa quasi la metà dei pazienti, precedentemente trattati con dosi massimali di RAASi, ha ridotto la dose del farmaco o ne ha sospeso l'assunzione; in questi pazienti è stata però poi osservata una più elevata frequenza di eventi indesiderati ed una più ampia mortalità, che è risultata quasi raddoppiata (Fig. 3).

**Gestione terapeutica dell'iperpotassiemia**

La prevenzione dell'iperpotassiemia o la sua correzione, quando presente, è tradizionalmente basata su interventi finalizzati a rimuovere, ove possibile, le cause determinanti o precipitanti oppure sull'adozione di specifici presidi terapeutici.

Nel caso in cui l'insorgenza di iperpotassiemia sia associata all'assunzione di RAASi, cercare di eliminare la causa determinante, riducendo la dose o sospendendo tale trattamento farmacologico, significherebbe però privare di una efficace protezione cardiovascolare e renale proprio i pazienti che maggiormente ne beneficerebbero.

Per quanto riguarda le strategie terapeutiche disponibili, senza dubbio vanno considerati interventi dietetici finalizzati a ridurre l'introito di potassio con la dieta nei pazienti maggiormente a rischio di sviluppare iperpotassiemia (1). Per ciò che attiene le speci-

fiche misure farmacologiche, la gestione dell'iperpotassiemia nei pazienti ambulatoriali trova oggettive difficoltà per la scarsa efficacia e/o tollerabilità dei trattamenti attualmente disponibili (7). Il sodio polistirene sulfonato ed il calcio polistirene sulfonato, infatti, possono determinare effetti indesiderati anche gravi a livello intestinale, tra cui necrosi intestinale, sanguinamenti o perforazioni (36) o manifestazioni intestinali meno rilevanti, ma che possono limitarne l'uso prolungato (37).

Recentemente è stato approvato in Europa un nuovo medicinale, il patiomer, un polimero non assorbibile che lega il potassio al livello del tratto gastroenterico, favorendone l'escrezione con le feci e riducendone in tal modo i livelli circolanti (38,39). Patiomer, come polvere per sospensione orale, consiste in microsfere lisce di dimensioni uniformi, del diametro approssimativamente di 100 micron, che non si rigonfiano apprezzabilmente nei liquidi (38,39). E'completamente ionizzato al pH fisiologico del grosso intestino, dove i suoi gruppi carbossilici legano il potassio presente nel lume intestinale e ne consentono l'eliminazione con le feci (38,39).

*Evidenze di efficacia di patiomer*

L'efficacia terapeutica di patiomer è stata ben dimostrata nello scompenso cardiaco, patologia che vede il sistema renina-angiotensina-aldosterone giocare un ruolo fisiopatologico centrale. Nel corso degli anni numerosi studi

hanno dimostrato in modo inequivocabile l'efficacia protettiva dei farmaci che interferiscono a vario livello con questo sistema - ACE-inibitori, sartani, antialdosteronici (MRA) e beta-bloccanti - ormai entrati a buon diritto nell'armamentario terapeutico del clinico per il trattamento dello scompenso cardiaco (40). L'effetto inibitorio di questi farmaci nei riguardi della secrezione o dell'attività dell'aldosterone certamente può favorire l'insorgenza di iperpotassiemia, soprattutto quando usati in combinazione e laddove concomiti un variabile grado di compromissione della funzione renale, non infrequente nei pazienti con scompenso cardiaco (1). La eventuale comparsa di iperpotassiemia in corso di trattamento con RAASi (41) nei pazienti con scompenso cardiaco è un problema di non trascurabile rilevanza, in quanto può condizionare la riduzione delle dosi o anche la sospensione del trattamento con tali farmaci, che hanno dimostrato di ridurre significativamente la mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione (42,43). Invero, se da un lato gli studi clinici randomizzati condotti con inibitori recettoriali dei mineralcorticoidi (MRA) quali il RALES, l'EPHESUS e l'EMPHASIS hanno dimostrato come l'incidenza dell'iperpotassiemia non sia particolarmente elevata, nella pratica clinica si osserva un discreto aumento delle ospedalizzazioni per iperpotassiemia associata ad insufficienza renale, che spesso impone un trattamento dialitico e che talora esita nel decesso del paziente (44). Peraltro è interessante notare come successivamente alla pubblicazione dei risultati oltremodo incoraggianti dello studio RALES, con una riduzione della morbilità e della mortalità in pazienti con scompenso cardiaco severo trattati con spironolattone (45), sia stato conseguentemente registrato un considerevole incremento delle prescrizioni di spironolattone, a cui però si sono associate una più alta morbilità e mortalità dovute ad iperpotassiemia (46).

A questo riguardo appaiono di notevole interesse i risultati dello studio PEARL-HF che ha investigato efficacia, sicurezza e tollerabilità di patiomer in pazienti con una storia clinica di scompenso cardiaco cronico e per i quali sussisteva l'indicazione al trattamento con spironolattone (47). I criteri di inclusione prevedevano una potassiemia al momento dell'arruolamento doveva essere compresa tra 4.3 e 5.1

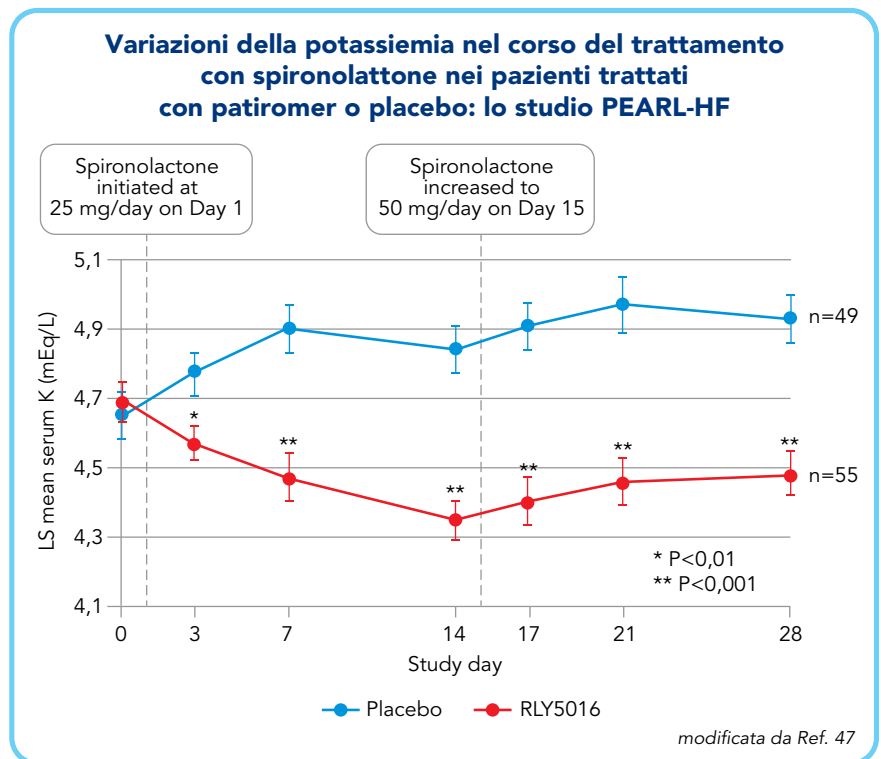


Figura 4

mEq/litro e la presenza o di insufficienza renale cronica (filtrato glomerulare stimato <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) ed un concomitante trattamento con ACE-inibitori, inibitori recettoriali dell'angiotensina II o beta-bloccanti, in monoterapia o in associazione, oppure con una storia documentata di iperpotassiemia che aveva determinato la discontinuazione del trattamento con ACE-inibitori, inibitori recettoriali dell'angiotensina II, beta-bloccanti o antialdosteronici nei 6 mesi precedenti. Centocinque pazienti, che avevano una storia di scompenso cardiaco della durata media di 4 anni e con una frazione di eiezione di circa il 40% e una classe New York Heart Association (NYHA) II or III sono stati assegnati al trattamento con patiomer (15 g. due volte al giorno) o placebo per 4 settimane secondo un disegno randomizzato in doppio cieco. Il trattamento con spironolattone prevedeva una dose iniziale di 25 mg/die poi aumentata a 50 mg/die a partire dal giorno 15 previa verifica di una normale potassiemia (<5.1 mEq/L). Gli endpoint dello studio

L'efficacia terapeutica di patiomer è stata ben dimostrata nello scompenso cardiaco, patologia che vede il sistema renina-angiotensina-aldosterone giocare un ruolo fisiopatologico centrale.



erano rappresentati dalle variazioni della potassiemia al termine del trattamento (endpoint primario), la proporzione di pazienti che sviluppavano iperpotassiemia (>5.5 mEq/L) o che titolavano la dose di spironolattone a 50 mg/die. Al termine dello studio i pazienti trattati con patiromer presentavano valori di potassiemia significativamente più bassi rispetto ai pazienti trattati con placebo (differenza tra i due gruppi di trattamento di 0.45 mEq/L ( $p < 0.0001$ ) ed una minore incidenza di iperpotassiemia (7.3% vs 24.5%,  $p < 0.015$ ) (Fig. 4). La titolazione dello spironolattone a 50 mg/die è risultata più frequente nei pazienti trattati con patiromer che con placebo (91% vs 74%,  $p = 0.019$ ). Nei pazienti con insufficienza renale cronica ( $n = 66$ ) la differenza nei livelli plasmatici di potassio nei due gruppi di trattamento è risultata pari a 0.52 ( $p = 0.031$ ) mentre l'incidenza dell'iperpotassiemia è risultata pari a 6.7% nei pazienti trattati con patiromer e a 38.5% nei pazienti trattati che assumevano placebo ( $p = 0.041$ ). Gli eventi avversi, nella generalità dei casi di intensità lieve o moderata, hanno riguardato principalmente l'apparato gastroenterico (diarrea, stipsi e flatulenza). Gli eventi avversi seri che hanno comportato l'uscita dallo studio sono risultati ugualmente frequenti nei due gruppi di trattamento (7% per patiromer e 6% per placebo). La differenza di frequenza dell'ipopotassiemia (<3.5 mEq/L) nei due gruppi di trattamento non è risultata significativamente diversa (6% per il gruppo patiromer vs 0% per il gruppo placebo,  $p = 0.094$ ). I risultati dello studio PEARL-HF sono di indubbio interesse in quanto dimostrano come il trattamento con patiromer consenta di implementare il trattamento dello scompenso cardiaco minimizzando i rischi di iperpotassiemia e sia ben tollerato. L'insufficienza renale è una condizione clinica che, insieme allo scompenso cardiaco e al diabete mellito, più frequentemente può complicarsi con la comparsa di iperpotassiemia. Per questa condizione clinica esistono documentate evidenze di

efficacia di patiromer. Lo studio OPAL-HK ha arruolato 243 pazienti con malattia renale cronica in trattamento con RAASi e con livelli di potassiemia compresi tra 5.1 e 6.5 mEq/L assegnati ad un trattamento con patiromer alla dose iniziale di 4.2 g (pazienti con potassiemia compresa tra 5.1 e 5.4 mEq/L) o 8.4 g (pazienti con potassiemia compresa tra 5.5 e 6.5 mmol/L) in doppia somministrazione giornaliera

**Variazioni della potassiemia nel corso delle prime 4 settimane di trattamento con patiromer (sopra) e outcome di efficacia nelle successive 8 settimane di studio (placebo vs patiromer) analizzato nei diversi sottogruppi (sotto): studio OPAL-HK**

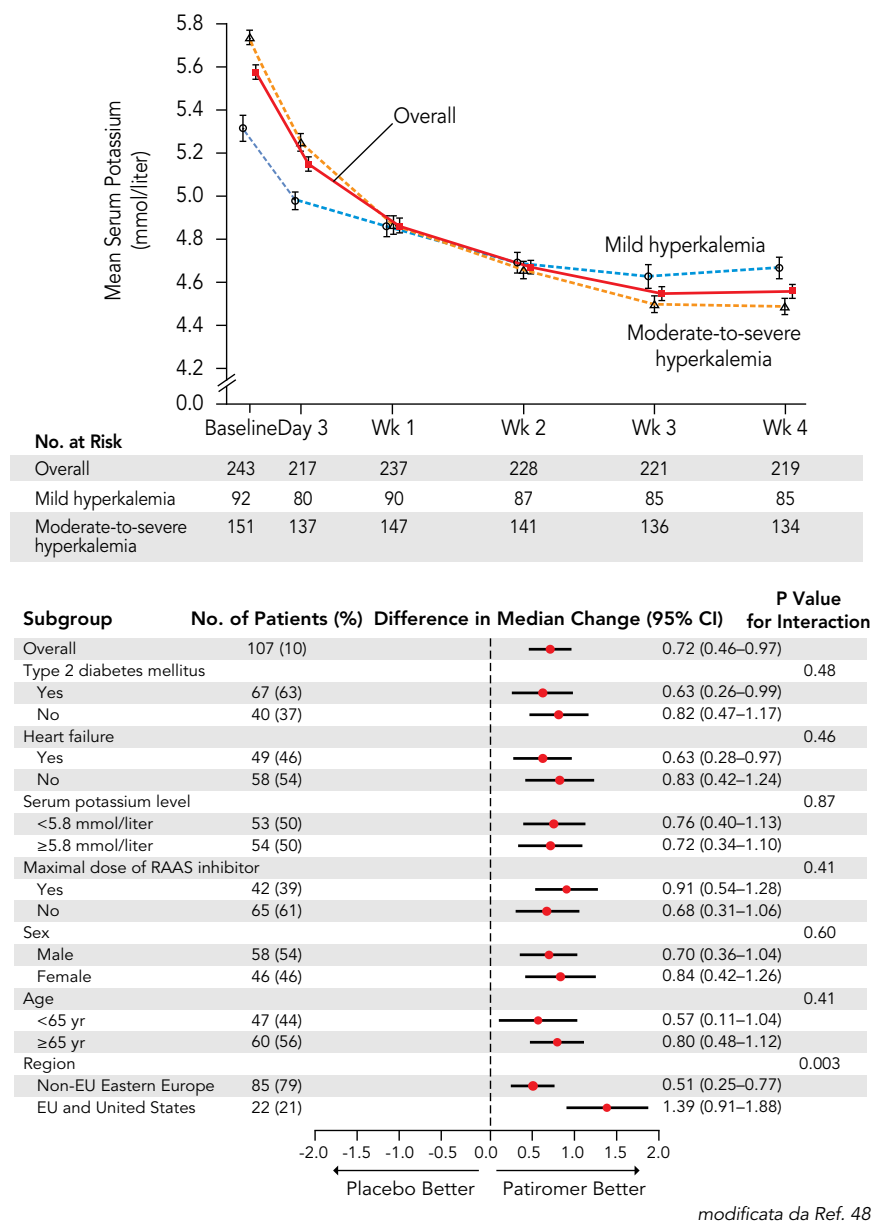


Figura 5

per 4 settimane (48). L'outcome di efficacia era rappresentato dalle variazioni della potassiemia dopo 4 settimane di trattamento. Al termine di questa prima fase di studio i

pazienti che avevano raggiunto valori di potassiemia compresi tra 3.8 e 5.1 mmol/L sono stati avviati ad una seconda fase di studio della durata di 8 settimane che prevedeva la

randomizzazione a proseguire il trattamento con patiromer o a passare a placebo. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla differenza delle variazioni della potassiemia tra i due gruppi di trattamento dopo le prime 4 settimane di studio. Nel corso della prima fase di studio è stato osservato un decremento medio della potassiemia di  $1.01 \pm 0.03$  mmol/L ( $p < 0.001$ ) già dopo 3 giorni di trattamento. Dopo 4 settimane di trattamento il 76% dei pazienti (95% C.I. 70 - 81) aveva raggiunto il target di potassiemia compresa tra 3.8 e 5.1 mmol/L (Fig. 5). Nella seconda fase dello studio è stato osservato un significativo incremento dei livelli di potassio nei pazienti assegnati a placebo ( $n=52$ ) ma non nei pazienti trattati con patiromer ( $n=55$ ), con una differenza media della potassiemia tra i due gruppi di trattamento pari a 0.72 mmol/L (95% CI, 0.46 - 0.99;  $p < 0.001$ ). La ricorrenza dell'iperpotassiemia ( $>5.5$  mEq/L) nei pazienti trattati con patiromer è stata del 15% mentre nel gruppo placebo è risultata pari al 60% ( $p < 0.001$ ). Questi risultati dimostrano in modo decisamente convincente l'efficacia di patiromer nel ridurre i livelli circolanti di potassio e le ricorrenze di iperpotassiemia.

Non meno interessanti appaiono i risultati di una analisi prespecificata dello studio OPAL-HK relativa a 102 pazienti arruolati che erano affetti anche da scompenso cardiaco (49). In questi pazienti il decremento della potassiemia nel corso delle prime 4 settimane di trattamento con patiromer è stata di  $-1.06 \pm 0.05$  mEq/L (95% CI  $-1.16, -0.95$ ;  $p < 0.001$ ) mentre il target di potassiemia (3.8 - 5.0 mEq/L) è stato raggiunto nel 76% dei pazienti. Durante la fase successiva di studio è stato osservato già dopo 4 settimane un significativo incremento della potassiemia nei 22 pazienti che erano passati a placebo (0.74 mEq/L) ma non nei 27 pazienti che avevano continuato ad assumere patiromer (0.10 mEq/L), con una differenza di potassiemia nei due gruppi di trattamento pari

**Variazioni della potassiemia nel corso delle prime 4 settimane di trattamento con patiromer nei pazienti con o senza scompenso cardiaco (sopra) e nelle successive 8 settimane di studio (placebo vs patiromer) (sotto): studio OPAL-HK**

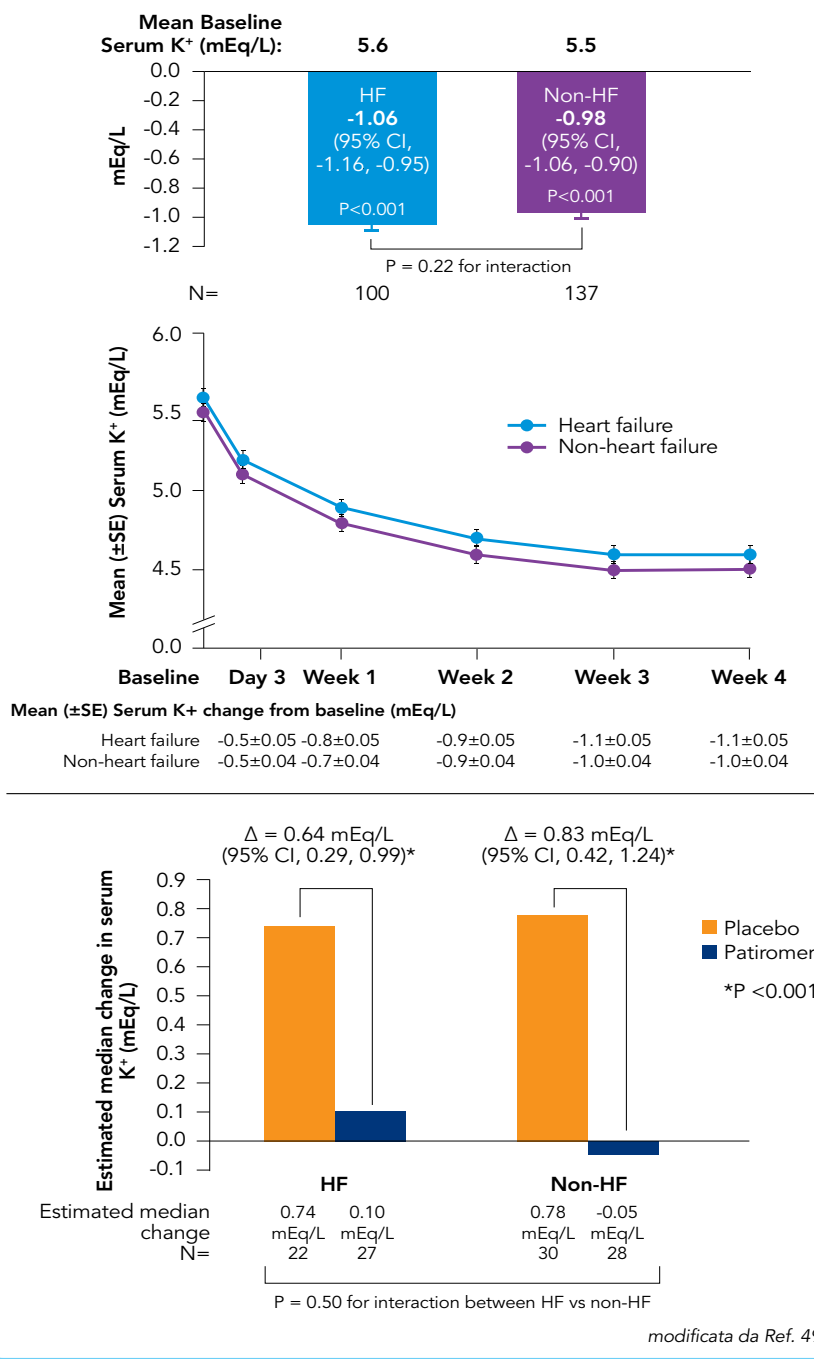
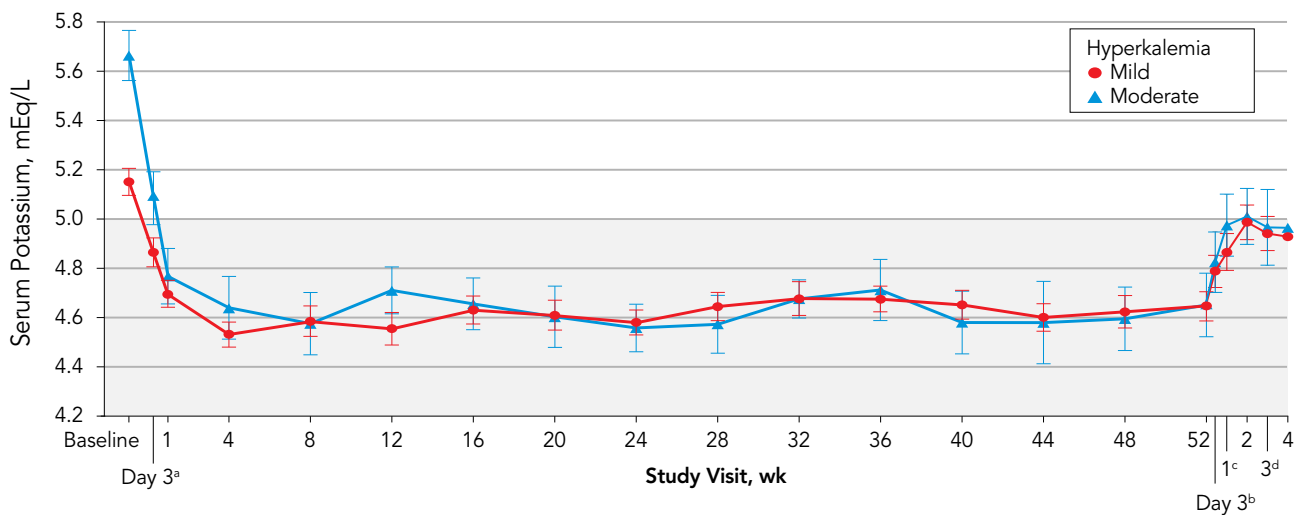


Figura 6

**Variazioni della potassiemia nel corso del trattamento con patiromer in pazienti diabetici nefropatia in terapia con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone: lo studio AMETHYST-DN**



No. of patients	Treatment															Follow-up		
	Baseline	1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	1 <sup>c</sup>	2	3 <sup>d</sup>
Hyperkalemia																		
Mild	218	204	199	192	175	168	161	161	163	158	156	151	148	149	145	131	126	
Moderate	83	83	73	70	65	62	62	62	61	53	53	53	52	49	49	48	47	

modificata da Ref. 50

Figura 7

a 0.64 mEq/L (95% CI 0.29 - 0.99;  $p < 0.001$ ) (Fig. 6). Le frequenza delle ricorrenze di iperpotassiemia ( $\geq 5.5$  mEq/L) è risultata del 53% nei pazienti che erano passati a placebo e dell'8% nei pazienti che avevano continuato ad assumere patiromer ( $p < 0.001$ ). I risultati di questa analisi prespecificata dello studio OPAL-HK sono di indubbio interesse, perché relativi ad una tipologia di pazienti - scompensati con insufficienza renale cronica - di riscontro comune nella pratica clinica, nei quali i RAASi rappresentano un caposaldo terapeutico al quale sarebbe auspicabile non dover rinunciare a causa di un incremento della potassiemia.

Una ulteriore robusta evidenza di efficacia e di sicurezza di patiromer nel controllare la potassiemia deriva infine dallo studio AMETHYST-DN, multicentrico, in aperto, randomizzato che ha coinvolto 48 centri Europei (50). Lo studio, della durata di ben 52 settimane, ha arruolato 306 pazienti ambulatoriali affetti da diabete mellito di tipo 2, con un volume di filtrazione glomerulare stimato compreso tra 15 e 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e livelli circolanti di potassio  $> 5.0$  mEq/L. Tutti i pazienti erano in trattamento con RAASi prima dell'arruolamento ed hanno continuato questa tera-

pia anche durante lo studio. I pazienti sono stati stratificati sulla base dei livelli basali di potassio in 2 gruppi, rispettivamente con iperpotassiemia lieve o moderata, e randomizzati a ricevere patiromer a 3 diversi dosaggi: 4.2 g (n=74), 8.4 g (n=74) o 12.6 g (n=74) in doppia somministrazione giornaliera nei pazienti con iperpotassiemia lieve o 8.4 g (n=26), 12.6 g (n=28) o 16.8 g (n=30) in doppia somministrazione giornaliera nei pazienti con iperpotassiemia moderata. La dose di patiromer è stata quindi modulata fino a raggiungere e mantenere una potassiemia non superiore a 5.0 mEq/L. L'outcome primario di efficacia dello studio era rappresentato dalle variazioni della potassiemia dal basale a 4 settimane o prima della titolazione della dose del farmaco, mentre l'outcome secondario era rappresentato dalle variazioni della potassiemia durante 52 settimane di trattamento. L'outcome primario di sicurezza era rappresentato dalla eventuale comparsa di eventi avversi durante 52 settimane di trattamento. Dopo 4 settimane di trattamento è stata osservata una significativa ( $p < 0.001$ ) riduzione della potassiemia in tutti i gruppi di trattamento (Fig. 7): 0.35 (95% CI, 0.22-0.48) mEq/L per la

L'insorgenza di iperpotassiemia in corso di trattamento con RAASi è una evenienza frequente, soprattutto nei pazienti che presentano condizioni cliniche - quali l'insufficienza renale, lo scompenso cardiaco e il diabete mellito - che possono favorirne l'insorgenza, in quanto sono associate ad una riduzione dell'escrezione renale di potassio.

Questi pazienti nella generalità dei casi sono anche quelli che maggiormente possono beneficiare della terapia con RAASi.

La disponibilità di un trattamento efficace nel controllare l'iperpotassiemia e ben tollerato, qual patiramer, fornisce al clinico l'opportunità di ottimizzare il trattamento con RAASi in quei pazienti nei quali l'uso di questo tipo di farmaci è mandatorio.

dose di partenza di 4.2 g due volte al giorno, 0.51 (95% CI, 0.38-0.64) mEq/L per la dose di partenza di 8.4 g due volte al giorno, e 0.55 (95% CI, 0.42-0.68) mEq/L per la dose di partenza di 12.6 g due volte al giorno nei pazienti con iperpotassiemia lieve. Nei pazienti con iperpotassiemia moderata è stata osservata una riduzione della potassiemia di 0.87 (95%CI, 0.60-1.14) mEq/L per la dose di partenza di 8.4 g due volte al giorno, 0.97 (95% CI, 0.70-1.23) mEq/L per la dose di partenza di 12.6 g due volte al giorno, e 0.92 (95% CI, 0.67-1.17) mEq/L per la dose di partenza di 16.8 g due volte al giorno. Nelle successive settimane di trattamento fino al termine dello studio sono stati osservati ulteriori decrementi significativi della potassiemia ai controlli mensili previsti dallo studio. Gli effetti indesiderati del trattamento più frequenti nel corso dello studio sono stati la ipomagnesemia (7.2%), la stipsi live-moderata (6.3%) e l'ipopotassiemia che è stata osservata nel 5.6% dei pazienti. I risultati dello studio AMETHYST-DN dimostrano l'efficacia di patiramer nel ridurre in modo consistente e prolungato i livelli circolanti di potassio in pazienti diabetici nefropatici in trattamento con RAASi.

### Conclusioni

L'insorgenza di iperpotassiemia in corso di trattamento con RAASi è una evenienza frequente, soprattutto nei pazienti che presentano condizioni cliniche - quali l'insufficienza renale, lo scompenso cardiaco e il diabete mellito - che pos-

sono favorirne l'insorgenza, in quanto sono associate ad una riduzione dell'escrezione renale di potassio. Questi pazienti nella generalità dei casi sono anche quelli che maggiormente possono beneficiare della terapia con RAASi. Appare, quindi, evidente la necessità di adottare misure - farmacologiche o non farmacologiche - che consentano di minimizzare il rischio di insorgenza dell'iperpotassiemia. La riduzione dell'introito di potassio sia con la dieta che con eventuali supplementi e la riduzione della dose o la sospensione del trattamento con RAASi non appaiono soluzioni ottimali, in particolare la seconda, che priverebbe dell'efficacia protettiva di questi farmaci proprio i pazienti che maggiormente se ne gioverebbero. La disponibilità di un trattamento efficace nel controllare l'iperpotassiemia e ben tollerato, qual patiramer, fornisce al clinico l'opportunità di ottimizzare il trattamento con RAASi in quei pazienti nei quali l'uso di questo tipo di farmaci è mandatorio.

### Bibliografia

1. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care.* 2015 Nov;21(15 Suppl):s307-15
2. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med.* 1997;12(10):646-656.
3. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169 (12):1156-1162.
4. Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA.* 2009;302(15):1658-1665.
5. Pappoe LS, Winkelmayer WC. ACE inhibitor and angiotensin II type 1 receptor antagonist therapies in elderly patients with diabetes mellitus: are they underutilized? *Drugs Aging.* 2010;27(2):87-94.
6. Yildirim T, Arici M, Piskinpasas S, et al. Major barriers against renin-angiotensin-aldosterone system blocker use in chronic kidney disease stages 3-5 in clinical practice: a safety concern? *Ren Fail.* 2012;34(9):1095-1099.
7. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med.* 2004 Aug 5;351(6):585-92
8. Young DB, Smith MJ Jr, Jackson TE, et al. Multiplicative interaction between angiotensin II and K concentration in stimulation of aldosterone. *Am J Physiol* 1984;247:E328-E335
9. Pratt JH, Rothrock JK, Dominguez JH. Evidence that angiotensin-II and potassium collaborate to increase cytosolic calcium and stimulate the secretion of aldosterone. *Endocrinology* 1989;125:2463-9.
10. Shier DN, Kusano E, Stoner GD, et al. Production of renin, angiotensin II, and aldosterone by adrenal explant cultures: response to potassium and converting enzyme inhibition. *Endocrinology* 1989;125:486-91.
11. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:1256-61.
12. De Fronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980;17:118-34.20.

13. Arruda J, Batlle D, Sehj J, et al. Hyperkalemia and renal insufficiency: role of selective aldosterone deficiency and tubular unresponsiveness to aldosterone. *Am J Nephrol* 1981;1:160-7.
14. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652-8.
15. Perazella MA. Trimethoprim is a potassium-sparing diuretic like amiloride and causes hyperkalemia in high-risk patients. *Am J Ther* 1997;4:343-8.
16. Kleyman TR, Roberts C, Ling BN. A mechanism for pentamidine-induced hyperkalemia: inhibition of distal nephron sodium transport. *Ann Intern Med* 1995;122:103-6.
17. Zimran A, Kramer M, Plaskin M, et al. Incidence of hyperkalemia induced by indomethacin in a hospital population. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:107-8.
18. Palmer BF. Renal complications associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *J Investig Med* 1995;43:516-33.
19. Campbell WB, Gomez-Sanchez CE, Adams BV, et al. Attenuation of angiotensin II- and III-induced aldosterone release by prostaglandin synthesis inhibitors. *J Clin Invest* 1979;64:1552-7.
20. Hay E, Derazon H, Bukish N, et al. Fatal hyperkalemia related to combined therapy with a COX-2 inhibitor, ACE inhibitor and potassium rich diet. *J Emerg Med* 2002;22:349-52.
21. Castellino P, Simonson DC, DeFronzo RA. Adrenergic modulation of potassium metabolism during exercise in normal and diabetic humans. *Am J Physiol* 1987;252:E68-E76.
22. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 1995;98:575-86.
23. Kamel KS, Ethier JH, Quaggin S, et al. Studies to determine the basis for hyperkalemia in recipients of a renal transplant who are treated with cyclosporine. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1279-84.
24. Kaplan B, Wang Z, Abecassis MM, et al. Frequency of hyperkalemia in recipients of simultaneous pancreas and kidney transplants with bladder drainage. *Transplantation* 1996;62:1174-5.
25. Lin J, Valeri AM, Markowitz GS, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2002;73:783-8.
26. Pitt B, Collins A, Reaven N, et al. Effect of cardiovascular comorbidities on the mortality risk associated with serum potassium. Poster presented at: American Heart Association 2014 Scientific Sessions; November 15-19, 2014; Chicago, IL.
27. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, et al. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(1):c8-c16.
28. Jain N, Kotla S, Little BB, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1510-1513.
29. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):999-1007.
30. Torlén K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(8):1272-1284.
31. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1156-1162.
32. Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch Intern Med* 1987;147: 867-869.
33. Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, et al. Analysis of factors causing hyperkalemia. *Intern Med* 2007;46: 823-829.
34. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):531-48.
35. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care.* 2015;21(suppl 11):S212-S220.
36. McGowan CE, Saha S, Chu G, et al. Intestinal necrosis due to sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) in sorbitol. *South Med J* 2009;102:493-7.
37. Harel Z, Harel S, Shah PS, et al. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013;126(3):264.e9-264.e24.
38. Li L, Harrison SD, Cope MJ, et al. Mechanism of Action and Pharmacology of Patiomer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(5):456-65.
39. Buysse JM, Huang IZ, Pitt B. PEARL-HF: prevention of hyperkalemia in patients with heart failure using a novel polymeric potassium binder, RLY5016. *Future Cardiol.* 2012;8(1):17-28.
40. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975.
41. Poggio R, Grancelli HO, Miriuka SG. Understanding the risk of hyperkalemia in heart failure: role of aldosterone antagonism. *Postgrad Med J* 2010;86:136-142.
42. Pitt B. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
43. Zannad F, McMurray JJV, Drexler H, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 2010;12:617-622.
44. Slagman MC, Navis G, Laverman GD. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:140-152.
45. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
46. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004 Aug 5;351(6):543-51.
47. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J.* 2011 Apr;32(7):820-8.
48. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. OPAL-HK Investigators. Patiomer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015;372(3):211-221.
49. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Effect of patiomer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2015 Oct;17(10):1057-65.
50. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. AMETHYST-DN Investigators. Effect of Patiomer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Jul 14;314(2):151-61.

# PUFA N-3: "oliare" il cervello per prevenire la demenza?

Giovambattista Desideri, Alessandra Cavicchio

UO Geriatria, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, L'Aquila

Numerose evidenze derivanti da studi longitudinali suggeriscono la possibilità che lo sviluppo di demenza in età senile rappresenti nella generalità dei casi il frutto della cronica esposizione nel corso della vita ad uno o più fattori di rischio cardiovascolare

Nel corso degli ultimi decenni l'invecchiamento della popolazione nei paesi occidentali ha determinato un progressivo aumento della diffusione della demenza che sempre più sta assumendo i connotati di una vera e propria epidemia (1). Le implicazioni socio-sanitarie che ne derivano sono non poco preoccupanti se si considera la severità della patologia, che nel volgere di alcuni anni dall'esordio porta alla completa perdita dell'autosufficienza, e la scarsa efficacia delle risorse terapeutiche attualmente disponibili nell'arrestarne o nel rallentare l'iter evolutivo (1). La prevalenza della demenza, peraltro, è destinata ad aumentare ulteriormente nel prossimo futuro parallelamente alla progressiva espansione di quelle fasce di età in cui il rischio di sviluppare demenza è maggiore (1). L'età, infatti, rappresenta il più importante fattore di rischio per demenza la cui prevalenza raddoppia ogni 5 anni di età - dal 2.8% tra i 70 e i 74 anni, al 38.6% tra i 90 e i 95 anni (1). In realtà, pur essendo verosimile che alcune modificazioni involutive cerebrali che accompagnano il fisiologico progredire degli anni possano favorire la comparsa di demenza, i dati sui centenari sembrano sconsigliare l'assunto che lo sviluppo di un variabile grado di deterioramento cognitivo fino alla demenza conclamata rappresenti il destino ineludibile di chi invecchia (2). All'opposto, numerose evidenze derivanti da studi longitudinali suggeriscono la possibilità che lo sviluppo di demenza in età senile rappresenti nella generalità dei casi il frutto della cronica esposizione nel corso della vita ad uno o più fattori di rischio cardiovascolare - dall'ipertensione all'ipercolesterolemia, dal diabete mellito all'obesità - che nell'età avanzata porterà all'espressione fisiopatologica

Numerosi epidemiologici hanno dimostrato che l'assunzione regolare di pesce è associata ad un ridotto rischio di demenza e a migliori performance cognitive.

e all'estrinsecazione clinica ora della malattia di Alzheimer, ora della demenza vascolare ora, come più spesso accade, di forme miste Alzheimer-demenza vascolare (3,4,5). Queste evidenze, di grande interesse fisiopatologico, hanno anche una rilevanza pratica di assoluto rilievo in quanto aprono le porte a possibili strategie di intervento preventivo che ad oggi rappresentano le sole concrete possibilità di intervento in cui riporre le speranze di arginare la diffusione epidemica della demenza da più parti preconizzata per gli anni a venire. In questo ambito appaiono meritevoli di particolare attenzione alcune evidenze, preliminari ma estremamente convincenti, che suggeriscono la possibilità che l'assunzione regolare nel corso delle vita di PolyUnsaturated Fatty Acids - PUFA N-3, acidi grassi polinsaturi con documentate evidenze di protezione cardiovascolare (6,7), possa tradursi in un effetto protettivo nei riguardi del deterioramento cognitivo (8,9,10). Invero, queste osservazioni non sono certamente sorprendenti se si considera l'importanza fondamentale di un corretto apporto di principi nutrizionali per il mantenimento della piena efficienza funzionale del nostro cervello (11).

## PUFA N-3 e rischio di demenza

Numerosi epidemiologici hanno dimostrato che l'assunzione regolare di pesce è associata ad un ridotto rischio di demenza e a migliori performance cognitive (12,13,14) (Fig. 1). Analogamente, l'aderenza alla dieta mediterranea, ben nota per essere caratterizzata da un elevato consumo di pesce ed un basso rapporto omega 6/omega 3, è associata - oltre che a documentati effetti cardioprotettivi - ad una ridotta incidenza di demenza e ad una più lenta progressione della stessa (15). Elevati livelli plasmatici di acido eicosapentaenoico (EPA) sono risultati associati ad una ridotta incidenza di demenza in una coorte di oltre 1200 anziani, senza evidenza clinica di demenza, seguiti nel corso di un follow-up medio di 4 anni

### Riduzione del rischio di malattia di Alzheimer in relazione al consumo di pesce

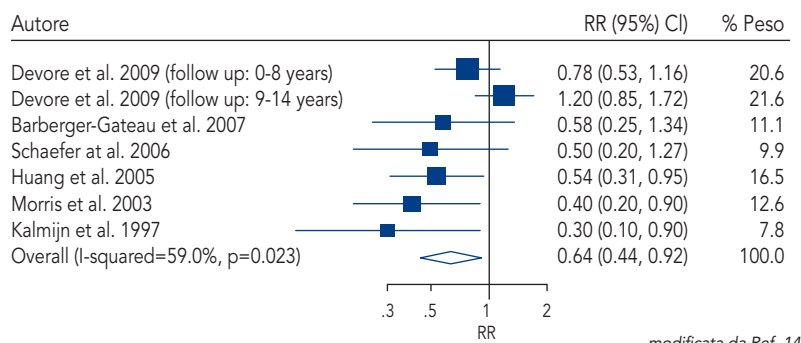


Figura 1

(16). Nella stessa coorte di individui anziani è stato anche osservato un aumentato rischio di demenza in relazione all'aumentato rapporto omega 6/omega 3 e acido arachidonico/docosaesaenoico (DHA) anni (16). All'opposto, la somministrazione di PUFA N-3 alla dose di 900 mg/die di DHA per 24 settimane è risultata associata ad un significativo aumento della memoria in soggetti anziani in buone condizioni di salute ma con iniziali segni di riduzione delle performance cognitive (17). In particolare, la somministrazione di DHA è risultata associata ad un miglioramento del riconoscimento verbale immediato e ritardato (17). Ad ulteriore conferma dei PUFA N-3 sulla cognitività, la supplementazione per 12 mesi di olio di pesce ricco di DHA in soggetti con un basso livello socio-economico e con diagnosi di disturbi della memoria inquadabili come Mild Cognitive Impairment è risultata associata ad un significativo miglioramento della working memory e della capacità di ricordo immediato e ritardato (18).

#### PUFA N-3: meccanismi di neuroprotezione

Il cervello umano ha un elevato contenuto in acidi grassi, di cui circa il 35% è costituito da acidi grassi poliinsaturi, fondamentali per il suo normale sviluppo e il mantenimento delle sue funzioni (9). Insieme all'acido arachidonico, il DHA è uno dei principali costituenti delle membrane cellulari dei neuroni: in particolare la loro concentrazione risulta essere elevata a livello sinaptico, dove intervengono nella trasduzione del segnale, attraverso l'attivazione della fosfolipasi A2 e di diversi neurotrasmettitori (9). Il DHA, inoltre, è fondamentale per lo sviluppo delle funzioni cognitive: studi condotti su animali hanno dimostrato che la maggiore assunzione di PUFA N-3 è associata a una maggiore capacità di apprendimento e di memoria rispetto al gruppo di controllo. In modelli transgenici di ratto, che assumevano con la dieta PUFA N-3, è stata

dimostrata una maggiore densità sinaptica e una riduzione della concentrazione di beta-amiloide, suggerendo un possibile ruolo di queste sostanze nella prevenzione della malattia di Alzheimer e di altri disturbi cognitivi (19). Peraltro, è lecito ipotizzare che i molteplici effetti favorevoli dei PUFA N-3 sulla salute dell'apparato cardiovascolare (6) possano influire favorevolmente sulla biologia cerebrale in ragione della documentata relazione tra alterazioni della perfusione cerebrale e sviluppo e progressione di un variabile grado di deterioramento cognitivo fino alla demenza conclamata (3,4,5).

A questo riguardo è noto da tempo che il DHA è particolarmente rappresentato a livello cerebrale dove svolge funzioni neuroprotettive e contribuisce fisiologicamente al buon funzionamento del cervello (8). A conferma di ciò, i livelli circolanti di acido eicosapentaenoico (EPA), di DHA e di PUFA N-3 totali sono significativamente più bassi nei pazienti con demenza (10). Il contenuto cerebrale di DHA è condizionato sia dall'apporto dietetico dello stesso DHA che dalla conversione a livello epatico dell'acido alfa-linolenico introdotto con la dieta come dimostrato da modelli sperimentali in vivo che dimostrano come l'incorporazione dei DHA nel cervello dal plasma sia sostanzialmente parallela al consumo di questo PUFA N-3 da parte del cervello (20). Nel complesso, quindi, i PUFA N-3 presentano molteplici effetti biologici che possono tradursi in una efficace azione protettiva nei confronti dei circuiti neuronali coinvolti nei fenomeni di memorizzazione, soprattutto a livello ippocampale (Fig. 2) (21).

#### Conclusioni

Negli ultimi decenni i PUFA N-3 sono diventati sempre più popolari e richiesti nei diversi contesti clinici o come farmaci o come integratori alimentari in ragione dei molteplici effetti benefici che questi possono avere sulla salute umana, compresa la diminuzione del rischio di disturbi cardiovascolari e dell'incidenza di demenza senile (9). Un numero crescente di evidenze suggeriscono che un introito sub-ottimale di PUFA N-3 possa favorire lo sviluppo e la progressione di un variabile grado di declino cognitivo fino alla demenza conclamata. La fisiopatologia di questa condizione clinica è certamente

Negli ultimi decenni i PUFA N-3 sono diventati sempre più popolari e richiesti nei diversi contesti clinici o come farmaci o come integratori alimentari in ragione dei molteplici effetti benefici che questi possono avere sulla salute umana, compresa la diminuzione del rischio di disturbi cardiovascolari e dell'incidenza di demenza senile.

**Effetti di Pufa N-3 ed N-6 su meccanismi potenzialmente coinvolti nella fisiopatologia del deficit cognitivo**

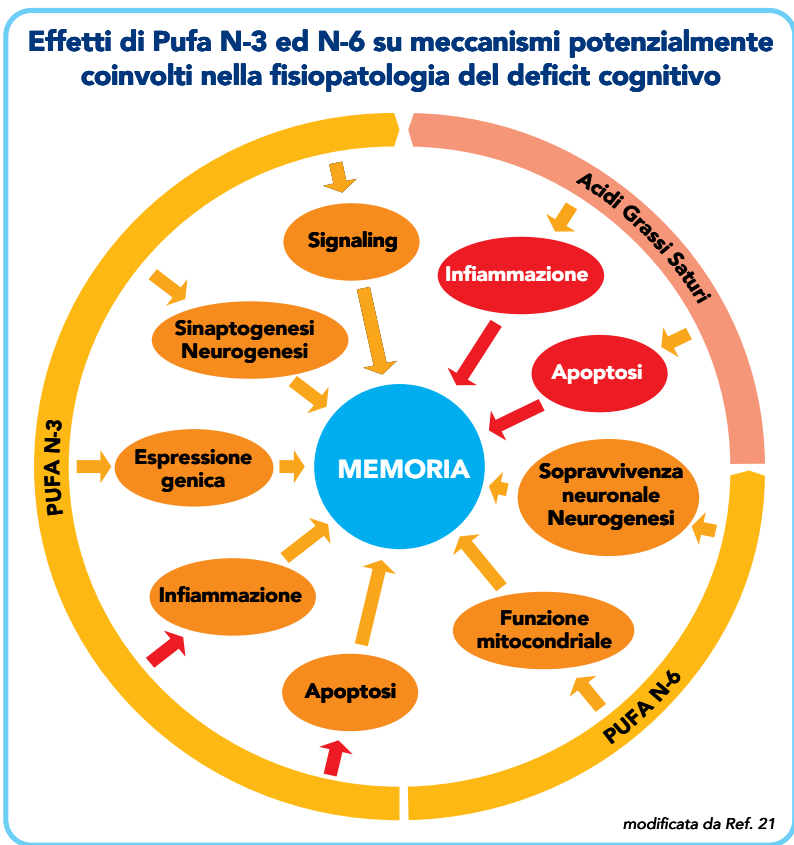


Figura 2

complessa ed ancora non completamente definita ma è lecito ipotizzare che i PUFA N-3 possano esercitare un non trascurabile effetto protettivo a livello cerebrale sia migliorando lo stato di salute vascolare sia, probabilmente, esercitando una azione diretta a livello cerebrale. Un intervento dietetico che garantisca un adeguato apporto di PUFA N-3 ha tutte le potenzialità per preservare le funzioni cognitive a patto che questo intervento sia precoce, prima che si producano a livello cerebrale quei fenomeni involutivi che nel corso della vita finiscono per minare in misura variabile la cognitività dei pazienti anziani. Considerando il parallelismo tra rischio cardiovascolare e rischio di demenza è assai verosimile che l'ottimale utilizzo dei PUFA N-3 in prevenzione cardiovascolare, ormai codificato per alcuni rilevanti contesti clinici, possa tradursi anche in un trascurabile vantaggio in termini di tutela delle funzioni cognitive.

È assai verosimile che l'ottimale utilizzo dei PUFA N-3 in prevenzione cardiovascolare, ormai codificato per alcuni rilevanti contesti clinici, possa tradursi anche in un trascurabile vantaggio in termini di tutela delle funzioni cognitive.

**Bibliografia**

1. Querfurth HW, La Ferla FM. Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2010;362:329-44
2. den Dunnen WF, Brouwer WH, et al. No disease in the brain of a 115-year-old woman. Neurobiol Aging 2008;29:1127-32
3. Flicker L. Cardiovascular risk factors, cerebrovascular disease burden, and healthy brain aging. Clin Geriatr Med 2010;26(1):17-27
4. de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. Lancet Neurol 2004;3(3):184-190
5. Staessen JA, Birkenhäger WH. Less Atherosclerosis and Lower Blood Pressure for a Meaningful Life Perspective With More Brain. Hypertension 2007;49:389
6. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(20): 2047-67.
7. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014; 160(6): 398-406.
8. Sinn N, Milte C, Howe PR. Oiling the brain: a review of randomized controlled trials of omega-3 fatty acids in psychopathology across the lifespan. Nutrients. 2010 Feb;2(2):128-70.
9. Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, et al. The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. Nutrients. 2014;6(10):4058-73.
10. Yanai H. Effects of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Dementia. J Clin Med Res. 2017 Jan;9(1):1-10.
11. Desideri G, Grassi D, Mastroiaco D et al. Dietary antioxidants and dementia. AgroFood industry hi-tech - March/April 2010;21(2):14-19.
12. Lin, PY, Chiu CC, Huan SY et al. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in dementia. J Clin Psychiatry 2012, 73, 1245-1254.
13. Loeff M, Walach H. The omega-6/omega-3 ratio and dementia or cognitive decline: a systematic review on human studies and biological evidence. Journal of nutrition in gerontology and geriatrics 2013, 32:1-23.
14. Wu S, Ding Y, Wu F, et al. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Jan;48:1-9.
15. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y: Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. Neurology 2007, 69:1084-1093.
16. Samieri C, Féart C, Letenneur L et al. Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. Am. J. Clin. Nutr. 2008, 88, 714-721.
17. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D et al. MIDAS Investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. Alzheimers Dement. 2010, 6, 456-464.
18. Lee LK, Shahar S, Chin AV et al. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): A 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Psychopharmacology 2013, 225, 605-612.
19. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. BMJ 2002; 325: 932-3.
20. Rapoport SI, Ramadan E, Basselin M. Docosahexaenoic acid (DHA) incorporation into the brain from plasma, as an in vivo biomarker of brain DHA metabolism and neurotransmission. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2011, 96, 109-113.
21. Hussain G, Schmitt F, Loeffler JP, et al. Fattening the brain: a brief of recent research. Front Cell Neurosci. 2013;7:144. doi: 10.3389/fncel.2013.00144.