



PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno X - N. 4, 2018

ISSN 2039-8360

La applicabilità delle linee guida nella pratica clinica: esiste un soluzione?

Barnidipina:
il suo ruolo all'interno delle linee guida ESH/ESC 2018

Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: cosa dicono le linee guida ESC/ESH 2018 per l'ipertensione arteriosa?

Inibizione della xantina ossidasi e protezione cardiovascolare: per molti ma non per tutti?



La applicabilità delle linee guida nella pratica clinica: esiste un soluzione? <i>Claudio Borghi</i>	5
Barnidipina: il suo ruolo all'interno delle linee guida ESH/ESC 2018 <i>Claudio Borghi, Arrigo F.G. Cicero</i>	7
Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: cosa dicono le linee guida ESC/ESH 2018 per l'ipertensione arteriosa? <i>Giovambattista Desideri</i>	12
Inibizione della xantina ossidasi e protezione cardiovascolare: per molti ma non per tutti? <i>Giovambattista Desideri, Claudio Borghi</i>	18

Editore

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancia
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

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 nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2018 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.

La applicabilità delle linee guida nella pratica clinica: esiste un soluzione?

Claudio Borghi

Cattedra di Medicina Interna - Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare Università di Bologna

Uno dei problemi più rilevanti dell'ultimo ventennio è la perdita progressiva di rappresentatività delle linee guida e dei loro contenuti rispetto alle caratteristiche dei pazienti. In particolare, l'elemento fondante di ogni documento di consenso è rappresentato dalle evidenze che risultano dagli studi clinici controllati che sono la forma più efficace di confronto tra i trattamenti. Tuttavia, gli studi clinici implicano soprattutto una selezione dei pazienti da sottoporre al trattamento sulla base di una serie di criteri di inclusione ed esclusione che strutturalmente escludono la complessità, la cui presenza nella struttura di sperimentazione potrebbe rendere pressoché impossibile la interpretazione dei risultati a causa dei troppi fattori confondenti e della necessità di aggiustamenti statistici complessi e non realistici. Infatti, una rapida analisi delle caratteristiche fondanti degli studi clinici mostra chiaramente come esse dif-

feriscano dalla pratica clinica giornaliera (Tabella 1) e la conseguenza più immediata di tale difformità è proprio la impossibilità di una applicazione pragmatica delle evidenze alle linee guida e, conseguentemente, ai pazienti. Di conseguenza ogni documento di consenso finisce oggi per essere infarcito di evidenze di tipo "C" che corrispondono formalmente alle cosiddette "expert opinion", ossia quelle raccomandazioni che sono il risultato di una soluzione proposta da cultori della materia le cui scelte avvengono a maggioranza tra le opzioni possibili, ma senza una evidenza certa di efficacia. Nelle linee guida attuali, anche quelle più popolari (es. ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, ecc.), la percentuale di evidenze di tipo C è andata progressivamente crescendo fino a percentuali del 25-30% riducendo quindi la applicabilità delle linee guida alla crescente popolazione di soggetti che si colloca

Differenze tra i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia arruolati negli studi clinici e negli studi di real life

Variable	RCT	Real life
Età media	57-64	70-75
Genere M:F	4:1	1:1
Fibrillazione atriale	20%	40%
Disfunzione renale grave	criterio di esclusione	20-30%
Comorbidità	criterio di esclusione	frequente
Politrattamenti	criterio di esclusione	frequente
Dosaggio del farmaco	al target	basso
Compliance	elevata	bassa
Durata del trattamento	1-3 anni	per tutta la vita

Tabella 1

in un ambito non incluso nelle evidenze codificate. Poiché la popolazione di pazienti complessi è oggi dominante nella pratica clinica, soprattutto per quanto concerne i soggetti anziani, il problema principale delle linee guida sembra essere l'applicabilità al singolo paziente nel quale la deontologia impone un intervento i cui tratti fondanti non trovano un riscontro tra i suggerimenti sostenuti da evidenze.

Ci sono alcune possibili soluzioni:

- Una è quella implicitamente proposta dalle linee guida ESC/ESH e ACC/AHA sulla ipertensione per i pazienti ultraottantenni (1,2) nei quali si dice, in pratica, di **procedere secondo scienza e coscienza** considerando la età biologica in luogo di quella anagrafica ed applicando gli stessi principi proposti nei soggetti più giovani adattati alla risposta individuale.

Tutto ciò introduce una ampia percentuale di arbitrio nelle scelte, richiede una conoscenza minuziosa delle potenzialità delle diverse soluzioni disponibili e non tiene conto della interazione con analoghe raccomandazioni fornite dalle altre linee guida che trattano le diverse co-morbilità. Il risultato è un comportamento empirico, che valuta la sua efficacia solo a posteriori e che non risulta supportato da alcuna evidenza di comportamento nel caso di pretestuose contestazioni.

- Una altra possibilità è la costruzione di **registri o indagini di pratica clinica** che analizzino il comportamento spontaneo tenuto nella popolazione con determinate caratteristiche e la conseguente definizione a posteriori della strategia di maggiore successo. In questo caso le scelte adottate possono rappresentare la applicazione parziale dei principi proposti dalle linee guida, adeguati alle condizioni dei pazienti, e possono contenere alcuni elementi di correttezza dell'intervento che potrebbero essere difficilmente identificabili se si procedesse sulla base di una logica presuntiva di inclusione/esclusione come avviene negli studi clinici controllati. Questo approccio implica la impossibilità di valutare l'effetto del placebo o della terapia di riferimento e la presunzione che ogni intervento di successo sia in realtà adeguato senza conoscerne la effettiva portata clinica rispetto all'effetto della casualità. Tuttavia, poiché l'aspetto deontologico della medicina prevede un intervento motivato con finalità terapeutiche, appare chiaro che questo approccio fornisce comunque una indicazione di intervento che esclude l'effetto nocivo e, nella peggiore delle ipotesi, potrebbe limitarsi alla futilità, come peraltro avviene negli studi clinici controllati nei quali una percentuale non trascurabile risponde

in maniera non dissimile dal placebo o dal trattamento di controllo.

- Una ulteriore possibilità, più correlabile alla logica trialistica, è quella di considerare primariamente la **analisi di sottogruppi degli studi clinici** che spesso identificano popolazioni più accurate di pazienti e indicative della applicazione alla pratica clinica. Questa modalità di applicazione dei dati aumenta indiscutibilmente le possibilità di un uso corretto ed appropriato delle evidenze, ma non rappresenta un meccanismo di generalizzazione delle strategie terapeutiche in quanto coinvolge solo una percentuale selezionata di soggetti che non corrisponde alle necessità terapeutiche attuali.

La soluzione più adeguata potrebbe però essere la applicazione futura di una strategia integrata che tenga conto di alcune delle caratteristiche delle soluzioni precedenti e che renda fruibile nella pratica clinica estesa le evidenze degli studi e quelle emerse dai registri di intervento nella popolazione. In particolare, si potrebbe ipotizzare una sequenza operativa del tutto sovrapponibile a quella della attuazione delle leggi in ambito di procedura politica. Tale procedura dovrebbe inizialmente identificare i documenti di consenso (linee guida, position papers, consensus documents, ecc.) come base per la sicurezza di impiego delle diverse strategie di intervento e come indicazione generale circa la condizione clinica alla quale si applicano in termini di principio. Le evidenze descritte dalle linee guida dovrebbero essere integrate da una sorta di "decreti attuativi" che identifichino la applicazione delle linee guida nei pazienti affetti dalla patologia in esame, un insieme di suggerimenti pratici nei quali sia possibile trovare le modalità di impiego delle strategie di intervento nella maggioranza delle tipologie di pazienti nei quali i suggerimenti delle linee guida potrebbe trovare applicazione. Tale modalità bi-modale potrebbe realizzare progressivamente la transizione da documenti di consenso "disease-oriented" a documenti "patient-oriented" che contemplino la possibilità di terapie e condizioni cliniche concomitanti le quali, solitamente, rappresentano un ostacolo alla attuazione di principi generali della medicina moderna. Il passaggio dalla teoria alla pratica rappresenta certamente la sola strategia che può re-orientare la medicina moderna verso un atteggiamento ommnicomprensivo che includa il maggior numero di pazienti e non faccia sentire come emarginati una percentuale rilevante della popolazione di pazienti che necessitano di evidenze dedicate alla quali la scienza del metodo oggi può dare una risposta solo parziale e spesso non adeguata.

Barnidipina: il suo ruolo all'interno delle linee guida ESH/ESC 2018

Claudio Borghi, Arrigo F.G. Cicero

Ambulatorio Ipertensione, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Le ultime linee guida ESC/ESH per la gestione dell'ipertensione arteriosa pongono il paziente al centro, stressando il concetto di una terapia personalizzata per categoria di rischio, comorbidità e fascia di età.

Malattie cardiovascolari ed ipertensione arteriosa oggi

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora la prima causa di morte del mondo, arrivando ad interessare il 31% di tutte le morti (1). In particolare, l'aterosclerosi e le sue complicanze costituiscono la principale causa di morte prematura in Europa ed è responsabile del 42% dei decessi fra le donne in età inferiore ai 75 anni e del 38% degli uomini (2). Ovviamente il quadro peggiora in proporzione all'età. L'impatto economico globale delle malattie cardiovascolari è stato di \$906 miliardi di dollari americani nel 2015 e si stima che possa crescere del 22% nel 2030 (3). Inoltre, le malattie cardiovascolari rappresentano anche la prima causa di invalidità nei paesi occidentali. È stato ulteriormente stimato che l'aumento di prevalenza di queste patologie possa portare ad un aumento globale drammatico di anni in buona salute persi (espressi in termini di "disability-adjusted life years, DALY"), passando dagli 85 milioni di DALYs nel 1990 a circa 150 milioni di DALYs nel 2020, diventando quindi una causa maggiore di perdita di produttività per motivi organici (4).

Numerosi fattori di rischio contribuiscono all'eziologia e allo sviluppo di malattie cardiovascolari. Questi sono tradizionalmente classificati in:

- modificabili attraverso un miglioramento dello stile di vita più o meno associato ad assunzione di farmaci (es: ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta,

diabete mellito, ipercolesterolemia) ed

- immodificabili (*in primis* l'età, seguita da sesso maschile e predisposizione genetica) (5).

Fra i fattori modificabili, l'ipertensione essenziale rappresenta in assoluto il fattore di rischio più diffuso nella popolazione generale, con una prevalenza media nei Paesi occidentali (inclusa l'Italia) del 25-45%. Data l'ampia prevalenza di questa condizione nella popolazione generale, specialmente negli anziani (definiti convenzionalmente come i soggetti con più di 65 anni di età), l'ipertensione risulta quindi come la (co-)responsabile della maggior parte degli eventi cardiovascolari in soggetti con differenti profili di rischio cardiovascolare, nonostante la disponibilità di farmaci antipertensivi efficaci e ben tollerati (6).

Le linee guida ESC/ESH 2018: cosa cambia?

Le linee guide promulgate sulla diagnosi e gestione dell'ipertensione arteriosa dalla Società Europea dell'Ipertensione (*European Society of Hypertension - ESH*) e la Società Europea di Cardiologia (*European Cardiology Society*) nel 2018 (7) rappresentano un aggiornamento importante rispetto alle precedenti linee guida congiunte del 2013 (8).

Le novità riguardano sia l'inquadramento del paziente che la sua gestione terapeutica (Tabella 1).

In particolare, per quanto riguarda l'inquadramento si stressa la necessità di misurazioni ripetute prima di po-

Per arrivare alla diagnosi definitiva di ipertensione arteriosa, oltre alla pressione rilevata estemporaneamente dal medico, le linee guida sottolineano l'utilità dell'automisurazione domiciliare e della misurazione ambulatoriale delle 24 ore.

ter arrivare ad una diagnosi conclusiva e, di conseguenza, ad un'impostazione terapeutica razionale. Per arrivare alla diagnosi definitiva, oltre alla pressione rilevata estemporaneamente dal medico, si evidenzia altresì l'utilità dell'automisurazione domiciliare (con devices validati) e della misurazione ambulatoriale delle 24 ore (ove possibile). Per quanto riguarda il momento in cui è necessario iniziare la terapia, le linee guida ESC/ESH 2018 propongono l'opzione di trattare farmacologicamente soggetti con livelli pressori subottimali (non francamente patologici) se ad altissimo rischio cardiovascolare perché già in prevenzione secondaria (specie se coronaropatici). Se il paziente ha già ipertensione di primo grado resistente a modificazione terapeutica dello stile di vita, il trattamento è suggerito anche se il soggetto ha un rischio cardiovascolare stimato lieve-moderato ed è privo di segni di danno d'organo. In soggetti fra 65 ed 80 anni in buone condizioni fisiche con ipertensione di primo grado si suggerisce di iniziare la terapia antipertensiva (e di continuarla, salvo

sia poco tollerata), mentre l'indicazione per gli ultraottantenni, anche se in buone condizioni fisiche, non è così ben definita. Nella maggior parte dei soggetti di età inferiore a 65 anni la pressione sistolica ottimale dovrebbe essere mantenuta fra 120 e 130 mmHg, mentre la diastolica dovrebbe essere sempre inferiore agli 80 mmHg. L'obiettivo primario per tutti (indipendentemente dall'età) è comunque il raggiungimento di valori di pressione inferiori a 140/90 mmHg (specie se la terapia è ben tollerata). Le nuove linee guida danno particolare enfasi alla terapia di associazione da iniziarsi in prima istanza con due molecole con diverso meccanismo d'azione, preferibilmente in monosomministrazione nella stessa compressa/capsula. Eccezioni sono soggetti fragili (es. anziani con ipotensione ortostatica), valori pressori non particolarmente elevati e soggetti a basso rischio nei quali l'approccio può anche essere basato su una singola molecola.

Barnidipina a rilascio modificato: le principali caratteristiche farmacologiche e cliniche

Barnidipina è un potente calcio-antagonista: alla somministrazione ha un rapido picco plasmatico (circa 1-1,6 ore) con C_{max} ed AUC che crescono in proporzione alla dose impiegata, ed importante metabolizzazione epatica (9). La formulazione a rilascio modificato in commercio ha consentito di sfruttare la potenza del farmaco, rendendolo clinicamente efficace sulle 24 ore (10).

Riassunto delle principali differenze fra linee guida ESC/ESH 2013 e 2018

	Linee guida ESC/ESH 2013 (8)	Linee guida ESC/ESH 2018 (7)
Metodo diagnostico identificato	Pressione misurata in ambulatorio	Pressione misurata in più occasioni in ambulatorio e/o monitoraggio pressorio delle 24 o monitoraggio domiciliare della pressione
Trattamento farmacologico per pressione normale-alta (130-139/85-89 mmHg)	No	Indicato se rischio cardiovascolare globale alto
Target pressorio	PAS <140/90 mmHg per tutti	PAS <140/90 mmHg per tutti, preferibilmente PAS fra 120 e 130 mmHg in tutti i soggetti di età <65 anni
Target pressorio pazienti >65 anni	PAS fra 140 e 150 mmHg	PAS fra 130 e 139 mmHg
Target pressione diastolica	PAD <90 mmHg in tutti, <85 mmHg nei diabetici	PAD <80 mmHg in tutti
Trattamento con due farmaci in prima battuta	Considerabile per pazienti ad alto rischio cardiovascolare	Raccomandato, meglio se in monocompressa, tranne che in pazienti fragili, con ipertensione di primo grado e a basso rischio cardiovascolare.

Tabella 1

Numerosi trials clinici controllati hanno verificato l'efficacia della barnidipina, sia in monoterapia, sia in associazione ad altre classi di farmaci antipertensivi, in pazienti con comorbidità e diversi livelli di rischio cardiovascolare stimato.

Un ampio studio in setting di real-life su 20275 pazienti ipertesi, la barnidipina ha ridotto significativamente i livelli di pressione arteriosa sistolica, diastolica e differenziale sia in soggetti giovani ed anziani.

Lo screening *in vitro* per il rischio di interazioni farmacologiche ha mostrato come la barnidipina abbia una scarsissima probabilità di interagire con le terapie di utilizzo più comune, mantenendo una possibile interazione di interesse clinico solo con ciclosporina (11). Il farmaco si presta quindi ad utilizzo in pazienti anziani politrattati. Numerosi trial clinici controllati hanno verificato l'efficacia antipertensiva della barnidipina in adulti ed anziani (12,13), sia in monoterapia (14) che in associazione ad altre classi di farmaci antipertensivi (15), in pazienti con diverse comorbidità (16,17) e diversi livelli di rischio cardiovascolare stimato (18,19) (Tabella 2), confermandone l'ottimo profilo di tollerabilità.

Efficacia e sicurezza di Barnidipina in real-life

Un ampio studio in setting real-life ha testato efficacia e sicurezza del trattamento per 3 mesi con barnidipina su 20275 pazienti ipertesi, nell'ambito del BArnidipine real-life Safety and tolerability In Chronic HyperTension (BASIC-HT) study (20). Come atteso, la barnidipina ha ridotto significativamente i livelli di pressione arteriosa sistolica, diastolica e differenziale sia in soggetti giovani che anziani. Gli eventuali eventi avversi (principalmente

edema degli arti inferiori) che hanno determinato sospensione del trattamento sono stati solo del 3-3,6%. In figura 1 è rappresentata la riduzione della pressione arteriosa ottenuta con barnidipina 10 o 20 mg/die nel BArnidipine real-life Safety and tolerability In Chronic HyperTension (BASIC-HT) study. Nella popolazione generale arruolata nel BASIC-HT, si è assistito ad una riduzione imponente della pressione arteriosa a breve termine, specie a carico della pressione sistolica (Figura 1) (21): durante lo studio il 65,4% dei soggetti arruolati ha sostituito il calcio-antagonista assunto alla *baseline* con barnidipina per problemi di tollerabilità. Nei soggetti con età >55 anni e ≤55 anni la riduzione della pressione arteriosa al primo controllo è stata rispettivamente di -16/-7,9 mmHg e -15,5/-9 mmHg (22).

Tipologia di pazienti in cui è stata confermata l'efficacia antipertensiva di barnidipina in monoterapia o in associazione ad altri farmaci antipertensivi (12-19)

Tipologia di paziente

- Ipertensione essenziale non complicata
- Ipertesi con sindrome metabolica
- Ipertesi con steatosi epatica non alcolica
- Ipertensione in diabete di tipo 2
- Ipertensione complicata da ipertrofia ventricolare sinistra
- Ipertensione associata a disfunzione ventricolare sinistra

Riduzione della pressione arteriosa in soggetti trattati con barnidipina nel campione globale di popolazione arruolata nel BArnidipine real-life Safety and tolerability In Chronic HyperTension (BASIC-HT) study

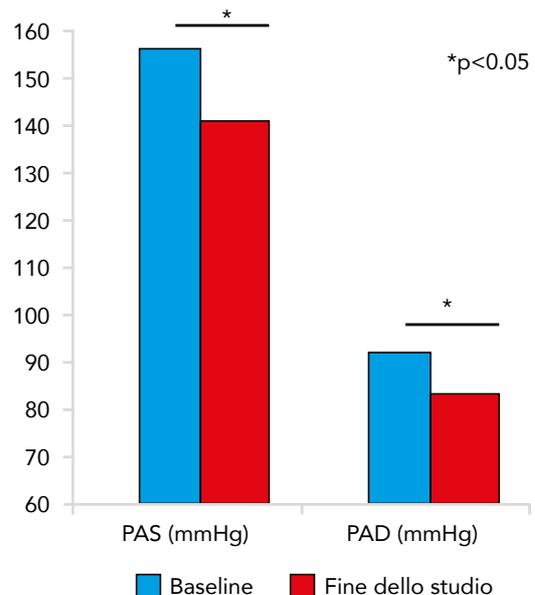


Tabella 2

Figura 1

Riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in soggetti di età inferiore o superiore a 55 anni nel BARNidipine real-life Safety and tolerability In Chronic HyperTension (BASIC-HT) study

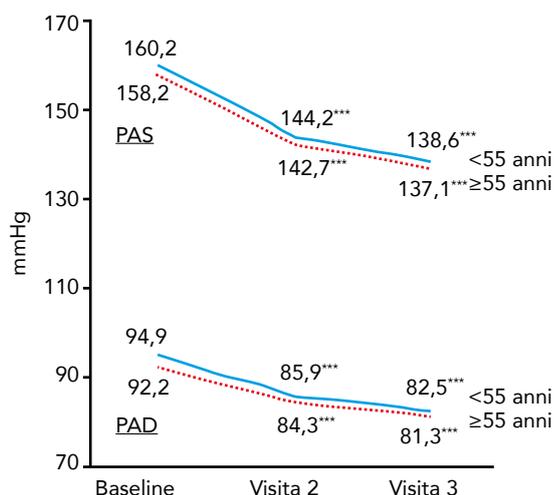


Figura 2

Riduzione della pressione arteriosa differenziale o di polso in soggetti di età inferiore o superiore a 55 anni nel BARNidipine real-life Safety and tolerability In Chronic HyperTension (BASIC-HT) study

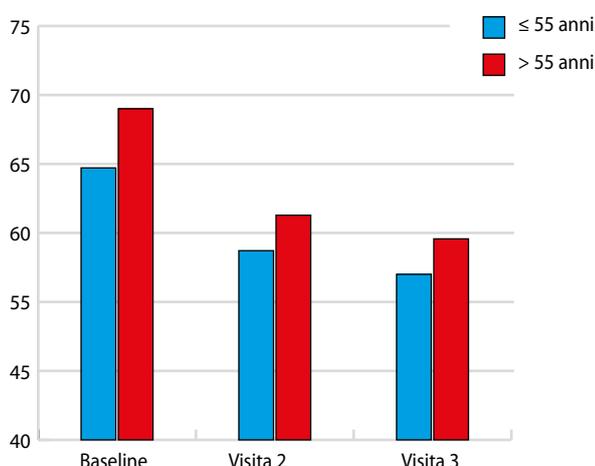


Figura 3

Alla visita successiva la pressione si è ridotta ulteriormente nei due gruppi di età, arrivando a -21,6/-10,9 mmHg e -21,1/12,4 mmHg rispettivamente rispetto alla baseline (Figura 2). La conseguenza è stata anche una riduzione della pressione differenziale di -10,8 mmHg e 8,7 mmHg rispettivamente nelle due fasce di età (Figura 3). La proporzione di soggetti con pressione differenziale superiore ai 60 mmHg è calata quindi rispettivamente dal 61,1% alla baseline al 24,8% in terza visita nei soggetti meno giovani, e dal 47,7% al 16,5% in quelli più giovani. I medici prescrittori hanno considerato l'approccio con barnidipina in monoterapia o in terapia di associazione efficace in circa il 90-93% dei pazienti e con una tollerabilità buona/ottima nel 92% dei casi, senza differenze fra soggetti più o meno giovani.

Barnidipina: quale ruolo nell'ambito delle più recenti linee guida ESC/ESH?

Sulla base delle caratteristiche farmacologiche della molecola (23) e sui dati clinici disponibili circa efficacia e sicurezza di impiego in diverse tipologie di pazienti ipertesi, confermati sia in studi clinici randomizzati (12-19) che in studi real-life (20,21), la barnidipina si colloca a pieno titolo fra i più efficaci farmaci antipertensivi. Le ultime linee guida ESC/ESH per la gestione dell'ipertensione arteriosa pongono il paziente al centro (7), stressando il concetto di una terapia personalizzata per categoria di rischio, comorbidità e fascia di età. I farmaci calcio-antagonisti vengono posti quasi sistematicamente in prima scelta, usualmente in associazione a modulanti il sistema-renina-angiotensina (RAS). Barnidipina a rilascio modificato è un calcio-antagonista a lunga durata d'azione efficace e ben tollerato, anche in associazione con modulatori del RAS (15-17), confermando quindi un suo ruolo specifico nell'applicazione pratica delle linee guida ESC/ESH, specie per quanto riguarda i pazienti anziani.

Bibliografia

1. Organisation WH. Cardiovascular diseases (CVDs) 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Last access Aug 28, 2018
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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;33:1635-701.
3. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, Feigl AB, Gaziano T, Mowafi M, Pandya A, Prettner K, Rosenberg L, Seligman B, Stein AZ, Weinstein C. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum; 2011 September. Report No.: 080911.
 4. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. February 2007. Report No. 97.
 5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
 6. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):801-12. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61468-9.
 7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I; List of authors/Task Force members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Dec;36(12):2284-2309. Doi: 10.1097/HJH.0000000000001961.
 8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2014 Feb;23(1):3-16. Doi: 10.3109/08037051.2014.868629.
 9. Teramura T, Watanabe T, Higuchi S, Hashimoto K. Pharmacokinetics of barnidipine hydrochloride, a new dihydropyridine calcium channel blocker, in the rat, dog and human. *Xenobiotica*. 1995 Nov;25(11):1237-46.
 10. Teramura T, Watanabe T, Higuchi S, Hashimoto K. Metabolism and pharmacokinetics of barnidipine hydrochloride, a calcium channel blocker, in man following oral administration of its sustained release formulation. *Xenobiotica*. 1997 Feb;27(2):203-16.
 11. Teramura T, Fukunaga Y, Van Hoogdalem EJ, Watanabe T, Higuchi S. Examination of metabolic pathways and identification of human liver cytochrome P450 isozymes responsible for the metabolism of barnidipine, a calcium channel blocker. *Xenobiotica*. 1997 Sep;27(9):885-900.
 12. de Ciuceis C, Pilu A, Rizzoni D, Porteri E, Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Belotti E, Zani F, Boari GE, Rosei CA, Rosei EA. Effect of antihypertensive treatment on circulating endothelial progenitor cells in patients with mild essential hypertension. *Blood Press*. 2011 Apr;20(2):77-83. doi: 10.3109/08037051.2010.535973.
 13. Angeli F, Repaci S, Borgioni C, Sardone M, Scotti A, Verdecchia P. Effects of barnidipine on blood pressure and left ventricular diastolic function in patients with hypertension and metabolic syndrome: A 12-week, open-label noncomparison study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2008 Jun;69(3):207-20. doi: 10.1016/j.curtheres.2008.06.003.
 14. Rossetti G, Pizzocri S, Brasca F, Pozzi M, Beltrami LM, Bolla GB, Famiani R, Caimi B, Omboni S, Magrini F, Carugo S. Antihypertensive effect of barnidipine 10 mg or amlodipine 5 to 10 mg once daily in treatment-naive patients with essential hypertension: A 24-week, randomized, open-label, pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2008 Jun;69(3):192-206. doi: 10.1016/j.curtheres.2008.06.002.
 15. Parati G, Giglio A, Lonati L, Destro M, Ricci AR, Cagnoni F, Pini C, Venco A, Maresca AM, Monza M, Grandi AM, Omboni S. Effectiveness of barnidipine 10 or 20 mg plus losartan 50-mg combination versus losartan 100-mg monotherapy in patients with essential hypertension not controlled by losartan 50-mg monotherapy: A 12-week, multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther*. 2010 Jul;32(7):1270-84. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.06.021.
 16. Derosa G, Mugellini A, Pesce RM, D'Angelo A, Maffioli P. Perindopril and barnidipine alone or combined with simvastatin on hepatic steatosis and inflammatory parameters in hypertensive patients. *Eur J Pharmacol*. 2015 Nov 5;766:31-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.09.030.
 17. Derosa G, Mugellini A, Pesce RM, D'Angelo A, Maffioli P. Barnidipine compared to lercanidipine in addition to losartan on endothelial damage and oxidative stress parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Apr 12;16:66. doi: 10.1186/s12872-016-0237-z.
 18. Muiesan ML, Salvetti M, Belotti E, Paini A, Rosei CA, Aggiusti C, Scotti A, de Ciuceis C, Rizzoni D, Rosei EA. Effects of barnidipine in comparison with hydrochlorothiazide on endothelial function, as assessed by flow mediated vasodilatation in hypertensive patients. *Blood Press*. 2011 Aug;20(4):244-51. doi: 10.3109/08037051.2011.561072.
 19. Derosa G, Mugellini A, Querci F, Franzetti I, Pesce RM, D'Angelo A, Maffioli P. Barnidipine or Lercanidipine on Echocardiographic Parameters in Hypertensive, Type 2 Diabetics with Left Ventricular Hypertrophy: A Randomized Clinical Trial. *Sci Rep*. 2015 Aug 5;5:12603. doi: 10.1038/srep12603.
 20. Lins R, De Vries C. Barnidipine Real-Life Efficacy and Tolerability in Arterial Hypertension: Results from Younger and Older Patients in the BASIC-HT Study. *Open Cardiovasc Med J*. 2017 Nov 17;11:120-132. doi: 10.2174/1874192401711010120.
 21. Lins R, Haerden Y, de Vries C. Replacement of Amlodipine and Lercanidipine by Barnidipine: Tolerability and Effectiveness in a Real-Life Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017 Mar;24(1):29-36. doi: 10.1007/s40292-016-0177-9.
 22. Tocci G, Desideri G, Roca E, Calculo C, Crippa M, De Luca N, Gaudio GV, Lonati LM, Orselli L, Scuteri A, Vulpis V, Acone B, Zaninelli A; THYPERevolution Steering Committee. How to Improve Effectiveness and Adherence to Antihypertensive Drug Therapy: Central Role of Dihydropyridinic Calcium Channel Blockers in Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018 Mar;25(1):25-34. doi: 10.1007/s40292-017-0242-z.
 23. Liao CS. Barnidipine: a new calcium channel blocker for hypertension treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005 Mar;3(2):207-13.

Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: cosa dicono le linee guida ESC/ESH 2018 per l'ipertensione arteriosa?

Giovambattista Desideri
Divisione di Geriatria, Università degli Studi dell'Aquila

Il messaggio di salute pubblica promosso da JAMA e rivolto ai pazienti enfatizza l'importanza del controllo della pressione arteriosa al di fuori dello studio medico attraverso il monitoraggio ambulatoriale e, soprattutto, l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: "controlla la tua pressione a casa; se sei iperteso, sapere come controllare la tua pressione è utile ed importante".

"L'ipertensione arteriosa è un problema di salute pubblica di proporzioni globali". Il titolo dell'editoriale di Naomi D. L. Fisher e Gregory Curfman, recentemente pubblicato su JAMA (1), non lascia dubbi sull'impatto enorme dell'ipertensione arteriosa sulla salute del singolo individuo e della collettività. Nel mondo circa 1 miliardo di persone sono affette da ipertensione arteriosa, numeri peraltro in continua ascesa. L'ipertensione non adeguatamente controllata, quando addirittura non trattata, rappresenta ancora oggi il principale determinante di rischio delle malattie cardiovascolari. Non sorprende, quindi, che una delle più prestigiose riviste di medicina interna - JAMA per l'appunto - nelle scorse settimane abbia dedicato ampio spazio alla rilevanza della "pandemia ipertensione" proponendo una "call to action" globale che coinvolga non solo i clinici e, più in generale, i professionisti di area sanitaria, ma anche i governi e le organizzazioni non governative per contrastare la persistenza e la diffusione di questo "killer silenzioso" (2).

Opportunamente, il messaggio di salute pubblica promosso da JAMA viene rivolto anche agli utenti fi-

nali delle campagne di lotta all'ipertensione arteriosa, i pazienti, a cui la rivista ha dedicato due "patient page" che enfatizzano l'importanza del controllo della pressione arteriosa al di fuori dello studio medico attraverso il monitoraggio ambulatoriale e, soprattutto, l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: "controlla la tua pressione a casa; se sei iperteso, sapere come controllare la tua pressione è utile ed importante" (3,4). Invero, la misurazione domiciliare della pressione arteriosa si va sempre di più configurando come uno strumento fondamentale per migliorare il controllo della pressione arteriosa in quanto consente da un lato di migliorare l'accuratezza della diagnosi di ipertensione ed il monitoraggio della risposta al trattamento antipertensivo e dall'altro di coinvolgere fattivamente il paziente nella gestione della propria condizione ipertensiva.

Misuriamo la pressione "reale"

Un innegabile vantaggio dell'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa è rappresentato dalla possibilità di misurare la pressione arteriosa in un con-

La gestione dell'ipertensione arteriosa prevede necessariamente misure il più accurate possibili poiché presenta una relazione continua e graduale con il rischio di eventi cardiovascolari.

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta un prezioso strumento per il coinvolgimento del paziente e la sua fidelizzazione al progetto terapeutico.

testo familiare, decisamente diverso dalla studio del medico, e di ottenere, quindi, una stima piuttosto precisadella reale pressione arteriosa del paziente (5). La possibilità di ottenere molteplici misurazioni, in giorni diversi e in fasce orarie diverse, consente di derivare un quadro più completo del profilo pressorio rispetto alla misurazione episodica nello studio del medico. Questo aspetto appare di non trascurabile rilevanza in quanto la gestione dell'ipertensione arteriosa prevede necessariamente misure il più accurate possibili per arrivare a porre la diagnosi di ipertensione sulla scorta di cut-off inevitabilmente arbitrari per un parametro, appunto la pressione arteriosa, che presenta una relazione continua e graduale con il rischio di eventi cardiovascolari (6). Una singola misurazione della pressione arteriosa presa nello studio medico non è certamente sufficiente per porre diagnosi di ipertensione ed avviare il paziente ad una trattamento antipertensivo che

nella generalità dei casi dovrà essere continuato per tutta la vita (7).

Coinvolgiamo il paziente

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta un prezioso strumento per il coinvolgimento del paziente e la sua fidelizzazione al progetto terapeutico. Il diretto riscontro da parte del paziente di valori pressori non adeguatamente controllati rappresenta un momento di sensibilizzazione e di responsabilizzazione nei confronti della propria condizione di iperteso, mentre la verifica di una adeguata risposta al trattamento antipertensivo, farmacologico o non farmacologico che sia, rappresenta un elemento di incoraggiamento a seguire le indicazioni terapeutiche condivise con il proprio medico. La disponibilità di misurazioni pressorie ripetute rappresenta un elemento di condivisione/concordanza medico-paziente senza

Maggior controllo dei valori pressori in risposta al trattamento nei pazienti che praticano l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

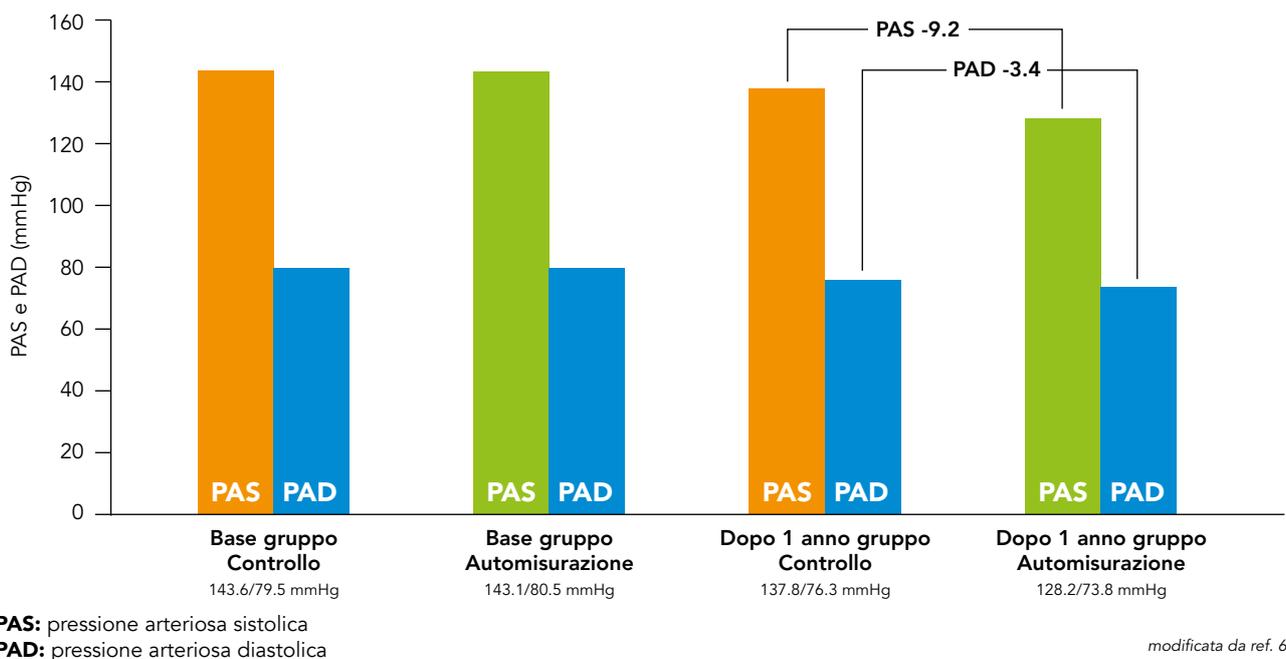


Figura 1

Le recenti linee guida individuano soglie di trattamento ed obiettivi terapeutici più bassi rispetto alle precedenti raccomandazioni, al fine di prevenire al meglio le complicanze legate agli aumentati livelli pressori.

Le linee guida europee e americane raccomandano l'automisurazione della pressione arteriosa sia ai fini diagnostici, sia per monitorare la risposta al trattamento.

dubbio utile per ridurre una eventuale inerzia terapeutica da parte del medico e per implementare l'aderenza da parte del paziente, a tutto vantaggio del controllo della pressione arteriosa (Figura 1) (6).

Cosa dicono le linee guida?

La pubblicazione delle linee guida americane nel novembre del 2017 (8) e di quelle europee nell'agosto 2018 ha stimolato un vivace dibattito scientifico nel mondo degli ipertensivologi su similitudini (molte) e differenze (poche) tra queste due raccomandazioni. Entrambe le linee guida individuano soglie di trattamento ed obiettivi terapeutici più bassi rispetto alle precedenti raccomandazioni al fine di prevenire al meglio le complicanze legate agli aumentati livelli pressori (5,8). Peraltro, anche le linee guida canadesi (9) ed australiane (10) hanno rivisto al ribasso i target di trattamento rispetto alla precedenti edizioni.

Un elemento di novità delle linee guida europee ed americane è senza dubbio rappresentato dall'approccio al trattamento dell'ipertensione nell'iperteso anziano, molto più vicino rispetto al passato a quanto proposto per l'iperteso adulto. Peraltro, l'evidenza che la riduzione della pressione arteriosa può avere un effetto protettivo nei riguardi del declino cognitivo (11) rappresenta un ulteriore rinforzo concettuale all'importanza del trattamento e del controllo della pressione

arteriosa anche nel soggetto anziano, evitando atteggiamenti immotivatamente rinunciatari e prevedendo l'eventuale sospensione del trattamento antipertensivo solo nei casi in cui il trattamento medesimo sia poco tollerato o il paziente vada incontro ad un declino funzionale (5,8). Nonostante le molte similitudini, linee guida europee (5) ed americane (8) presentano alcune differenze non trascurabili soprattutto per la definizione di ipertensione arteriosa. Le linee guida europee hanno mantenuto immodificata la soglia di 140/90 mmHg per porre diagnosi di ipertensione (5) mentre le linee guida americane hanno portato la soglia di normalità al valore di 130/80 mmHg privilegiando, tuttavia, la valutazione del livello di rischio cardiovascolare del paziente rispetto ai suoi "semplici" valori pressori nella decisione terapeutica (8). Entrambe le linee guida opportunamente raccomandano l'uso dell'automisurazione della pressione arteriosa sia ai fini diagnostici - definizione della presenza di ipertensione arteriosa, di "ipertensione da camice bianco" o di "ipertensione mascherata" - che per monitorare la risposta al trattamento (5,8). La soglia di normalità per la pressione domiciliare è rimasta <135/85 mmHg per le linee guida europee (5) (Tabella 1) mentre le linee guida americane rimandano ad una tabella di corrispondenza tra valori di pressione office e valori di pressione domiciliare (Tabella 2) (8).

Valori soglia per i diversi tipi di pressione arteriosa: linee guida ESH/ESC 2018

CATEGORIA	SISTOLICA (mmHg)		DIASTOLICA (mmHg)
Pressione clinica	≥ 140	e/o	≥ 90
Pressione ambulatoria			
- Media diurna (o veglia)	≥ 135	e/o	≥ 85
- Media notturna (o sonno)	≥ 120	e/o	≥ 70
- 24 ore media	≥ 130	e/o	≥ 80
Pressione media domiciliare	≥ 135	e/o	≥ 85

modificata da ref. 5

Tabella 1

L'attività di monitoraggio della pressione arteriosa consapevolizza i pazienti sul loro livello di pressione sanguigna, aumentando la percezione della propria condizione e, quindi, migliorando l'aderenza ai farmaci antiipertensivi.

È interessante notare come l'automisurazione della pressione arteriosa rappresenti probabilmente il punto di confluenza di posizioni non perfettamente convergenti tra linee guida americane (8) e linee guida europee (5) in merito ai target pressori. Le linee guida americane, infatti, sembrano avere recepito in modo integrale le evidenze dello studio Systolic Blood Pressure Intervention Trial SPRINT (riduzione del 25% dell'outcome primario: infarto miocardico, altre sindromi coronariche acute, ictus, scompenso cardiaco e morte per cause cardiovascolari) che incoraggiano il raggiungimento di target pressori particolarmente ambiziosi, anche <120/80 mmHg, per massimizzare la resa protettiva del trattamento antiipertensivo (12).

Più prudentemente le linee guida europee segnalano per la prima volta una soglia minima di pressione arteriosa - posta a 120/70 mmHg - al di sotto della quale non è consigliabile scendere, atteggiamento che evidentemente riflette il convincimento degli estensori delle linee guida di una non traslabilità immediata nella generalità dei pazienti ipertesi delle evidenze dello studio SPRINT (12). Non appare inutile sottolineare come la pressione arteriosa nello studio SPRINT sia stata misurata in modo totalmente differente rispetto alle metodologie usate negli studi clinici controllati finora condotti.

Corrispondenza tra valori di pressione clinica e automisurata a livello domiciliare: linee guida AHA

CLINICA	AUTOMISURAZIONE DOMICILIARE
120/80	120/80
130/80	130/80
140/90	135/85
160/100	145/90

modificata da ref. 8

Tabella 2

In particolare, si è riportato che le misurazioni pressorie in presenza di operatore (attended) riguardavano circa un quarto dei partecipanti, quelle in assenza dell'operatore (unattended) circa la metà dei partecipanti, mentre i partecipanti lasciati da soli esclusivamente nel periodo di riposo (cioè mentre attendevano che la pressione venisse misurata automaticamente) oppure esclusivamente durante la misurazione pressoria vera e propria (partially unattended) rappresentavano circa un quarto dei partecipanti (12).

In buona sostanza lo studio SPRINT è stata il primo studio di ampie dimensioni a prevedere che la pressione venisse nella maggioranza dei casi rilevata direttamente dal paziente in un contesto che sostanzialmente poteva replicare l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa. È lecito, quindi, ipotizzare, che nella misurazione della pressione nello studio SPRINT debba essere considerata l'assenza di un "effetto camice bianco" che potrebbe giustificare differenze di valori pressori misurati anche di 15 mmHg rispetto alla tradizionale misurazione "office" adottata in tutti gli altri trial clinici (13). È evidente, quindi, che la valutazione della risposta al trattamento antiipertensivo basato sull'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa si viene a configurare come lo strumento ideale per trasferire "a casa del paziente" iperteso le evidenze, prodotte dallo studio SPRINT, di una particolare efficacia protettiva dei bassi valori pressori automisurati (13).

Conclusioni

Da alcuni anni a questa parte si sta assistendo ad una diffusione sempre più ampia della misurazione della pressione arteriosa al domicilio, ormai impiegata in modo sempre più esteso nella pratica clinica per valutare il profilo pressorio individuale al di fuori dello studio medico in pazienti con o senza ipertensione arteriosa, grazie ai suoi numerosi vantaggi rispetto alla misurazione in ambiente clinico della pressione arteriosa, ed al rapido sviluppo di strumenti automatici per l'automisurazione a domicilio più precisi ed accurati rispetto alla metodica convenzionale (sfigmomanometro a mercurio), ed anche economicamente accessibili da parte di un'ampia fascia di popolazione. Il monitoraggio pressorio domiciliare consente una migliore gestione della terapia antiipertensiva legata alle valutazioni pressorie più numerose che possono ridurre il fenomeno dell'inerzia terapeutica da parte del medico e motivare maggiormente il paziente nell'adesione alla

terapia. Il miglioramento dell'aderenza del paziente rispetto alle terapie farmacologiche prescritte è legata al fatto che l'attività di monitoraggio rende i pazienti più consapevoli del loro livello di pressione sanguigna, aumentando la percezione della propria condizione e quindi migliorando l'aderenza ai farmaci antiipertensivi. Il presupposto fondamentale di tutto ciò è l'accuratezza della automisurazione pressoria che può essere garantita soltanto da un adeguato training del paziente da parte del medico o di un infermiere e, senza dubbio, anche dall'uso di apparecchiature validate perché "dare i numeri" è cosa ben diversa dal rilevare numeri.

Bibliografia

1. Fisher NDL, Curfman G. Hypertension-A Public Health Challenge of Global Proportions. *JAMA*. 2018 Nov 6;320(17):1757-1759.
2. Qamar A, Braunwald E. Treatment of Hypertension: Addressing a Global Health Problem. *JAMA*. 2018 Nov 6;320(17):1751-1752
3. Jill J. Checking Blood Pressure at Home. *JAMA* July 18, 2017 Volume 318, Number 3
4. Melville S, Burd JB. Monitoring Blood Pressure Outside of the Doctor's Office. *JAMA*. 2018;320(17):1830. doi:10.1001/jama.2018.11644
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
6. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):801-12.
7. McManus R, Mant J, Sayeed Haque M, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 27;312(8):799-808
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.
9. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, et al; Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):506-525. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.022
10. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults-2016. *Med J Aust*. 2016;205(2):85-89. doi:10.5694/mja16.00526
11. Williamson JD; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive vs standard systolic blood pressure control and the risk of mild cognitive impairment and dementia: results from SPRINT Mind. Abstract ID: 27525.
12. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116.
13. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*. 2016 Aug;25(4):228-34.

Inibizione della xantina ossidasi e protezione cardiovascolare: per molti ma non per tutti?

Giovambattista Desideri¹, Claudio Borghi²

1 Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

2 Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

Negli ultimi anni un crescente interesse è stato rivolto alla xantina ossidasi, enzima chiave della via metabolica che porta alla formazione di acido urico, quale determinante fisiopatologico centrale delle problematiche cardio-nefro-metaboliche nel paziente iperuricemico e, conseguentemente, quale potenziale target terapeutico in prevenzione cardiovascolare.

Nel corso degli ultimi anni un crescente interesse è stato rivolto dalla letteratura scientifica alla xantina ossidoreduttasi - nota ai più con il nome di xantina ossidasi, enzima chiave della via metabolica che porta alla formazione di acido urico - quale determinante fisiopatologico centrale delle problematiche cardio-nefro-metaboliche nel paziente iperuricemico e, conseguentemente, quale potenziale target terapeutico in prevenzione cardiovascolare. La xantina ossidoreduttasi, isolata per la prima volta nel latte oltre cento anni fa, si compone di due forme tra loro interconvertibili, la xantina ossidasi (XO) e la xantina deidrogenasi (XDH) (1). Le due forme differiscono nel fatto che la XO può ridurre soltanto l'ossigeno mentre la XDH può ridurre sia l'ossigeno che il NAD⁺ (nicotinammide adenina dinucleotide), pur mostrando una maggiore affinità per quest'ultimo (1). Entrambe le forme sono in grado di catalizzare la conversione dell'ipoxantina a xantina e della xantina ad acido urico, le due reazioni finali della via metabolica di degradazione delle purine (1). La xantina ossidoreduttasi contiene tre cofattori: una molibdopterina, due centri ferro-zolfo e un flavin-adenin-dinucleotide (FAD). La xantina ossidoreduttasi viene trascritta come un sin-

golo prodotto genico ma può subire delle modificazioni post-traslazionali, ad esempio in corso di infiammazione, attraverso l'ossidazione di residui di cisteina in posizione critica o una proteolisi parziale, a seguito delle quali viene trasformata in XO (2,3). Le differenze fondamentali tra XO e XDH risiedono nella diversa conformazione delle due molecole e nel diverso microambiente elettrostatico che circonda il cofattore flavinico da cui deriva una ridotta affinità della XO per il NAD⁺ e una maggiore affinità per O₂ (4). Gli elettroni che vengono acquisiti dal cofattore molibdopterina durante la biosintesi di acido urico vengono poi trasferiti alla FAD ed utilizzati per ridurre O₂ sia in modo divalente, con formazione di perossido di idrogeno, che in modo univalente con generazione di anione superossido (4). La conversione della xantina ossidoreduttasi in XO, tuttavia, non è un indispensabile per la generazione di anione superossido in quanto anche la xantina ossidoreduttasi mostra una certa attività ossidasica in presenza di una ridotta biodisponibilità di NAD⁺, ad esempio in quelle condizioni di ischemia/ipossia che si osservano nella flogosi vascolare aterogena (5). In queste condizioni, peraltro, si osserva anche un aumento dell'e-

spressione di XO e, conseguentemente, un aumento della generazione di specie reattive dell'ossigeno che finiscono per influenzare profondamente la fisiologia vascolare. Questo rende ragione del miglioramento della funzione vascolare che è stato descritto in diversi contesti clinici, quali il diabete mellito e lo scompenso cardiaco, in corso di trattamento con inibitori della XO (7,8). È interessante notare che in condizioni di ischemia/ipossia la xantina ossidoreduttasi una volta sintetizzata può venire riversata in circolo, soprattutto da parte del distretto splancnico che rappresenta la principale sede di attività di questa specifica via enzimatica (7,8) (Figura 1). Dopo la sua immissione in circolo la xantina ossidoreduttasi viene immediatamente convertita in XO da parte delle proteasi plasmatiche.

La presenza di tasche cationiche sulla superficie dell'enzima conferisce a quest'ultimo una particolare affinità per i glicosaminoglicani (GAG), carichi positivamente, presenti sulla superficie delle cellule endoteliali (7,8). La formazione di complessi XO-GAG porta all'accumulo del XO a livello delle superficie endoteliale e ad un aumento della generazione di specie reattive dell'os-

sigeno a questo livello (7,8). L'attività enzimatica della xantina ossidoreduttasi, soprattutto quando esageratamente aumentata, può influenzare negativamente la fisiologia vascolare perché le specie reattive dell'ossigeno (in particolare superossido e perossido di idrogeno) sono in grado di reagire con l'ossido nitrico per formare perossinitrito, una specie ossidante di natura non radicalica. Questa reazione porta ad un duplice effetto negativo: da un lato la degradazione dell'ossido nitrico si accompagna a uno sbilanciamento della funzione endoteliale in senso proaterogeno, protrombotico, vasocostrittore; dall'altra il perossinitrito per sé è una specie altamente reattiva che amplifica gli effetti dello stress ossidativo (7,8). Considerando il ruolo svolto da ossido nitrico a livello dell'albero circolatorio (controllo del tono della parete vasale, prevenzione dell'adesione leucocitaria, inibizione dell'adesione ed aggregazione piastrinica, inibizione della proliferazione dell'intima) ben si comprende come i processi che comportano la riduzione della sua biodisponibilità causino inevitabilmente un'alterazione dell'omeostasi a livello vascolare. A conferma del coinvolgimento fisiopatologico della

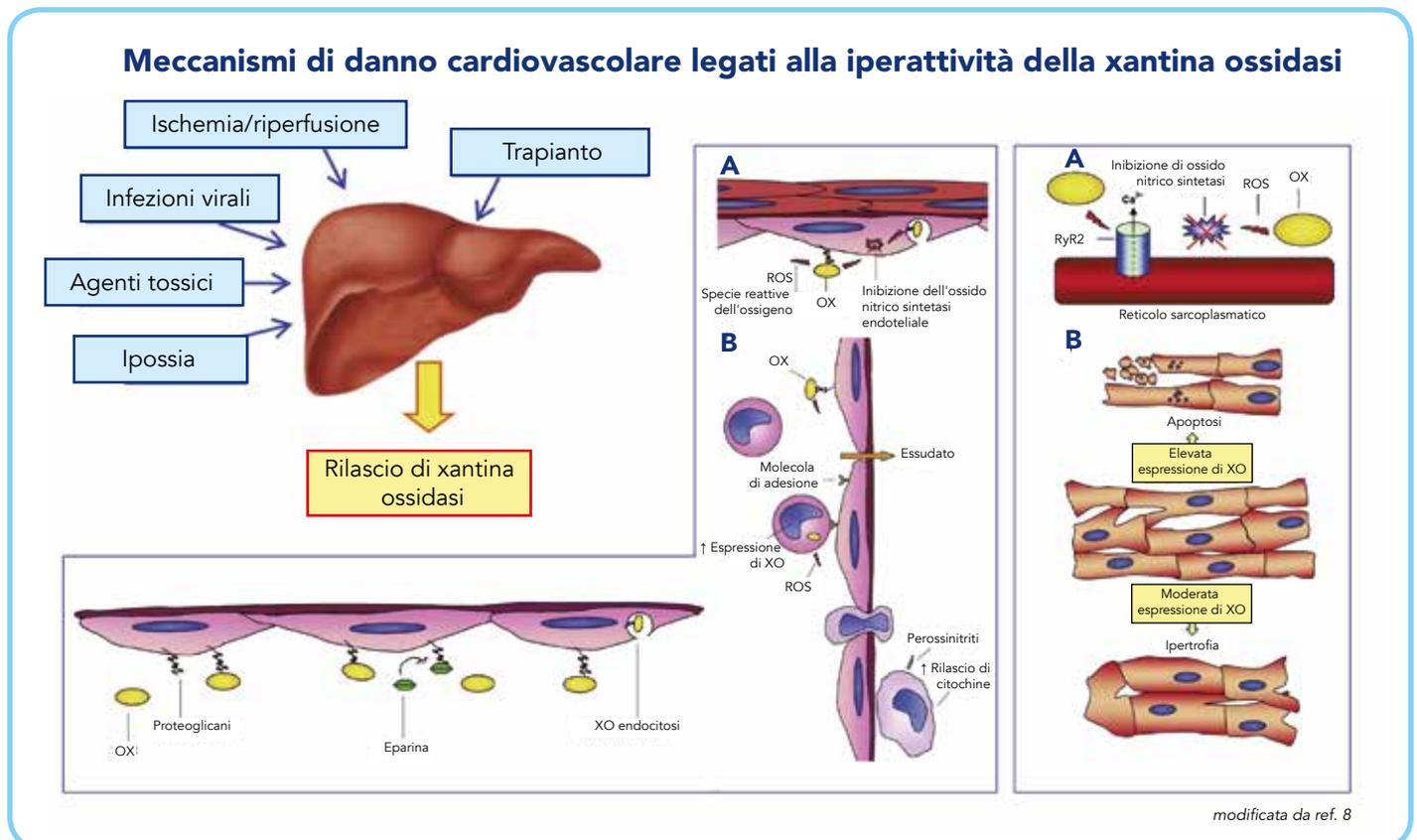


Figura 1

L'attività enzimatica della xantina ossidoreduttasi, quando esageratamente aumentata, può influenzare negativamente la fisiologia vascolare perché le specie reattive dell'ossigeno sono in grado di reagire con l'ossido nitrico per formare perossinitrito, una specie ossidante di natura non radicalica.

Febuxostat presenta una potenza nettamente superiore rispetto ad allopurinolo nell'inibire la produzione di acido urico e di anione superossido da parte della XO, senza essere influenzato dallo stato redox dell'enzima e senza generare specie reattive dell'ossigeno.

XO nella genesi del danno vascolare, è stato descritto un incremento dell'attività di questo enzima in sezioni di tessuto proveniente da placche aterosclerotiche ma non da tessuto vascolare di soggetti sani (7,8).

Inibizione della xantina ossidasi e protezione vascolare

L'evidenza di un profondo coinvolgimento fisiopatologico della XO nella genesi del danno vascolare deriva da studi di fisiopatologia sperimentale e clinica. Un pionieristico studio di Schröder *et al.* (9), parecchi anni orsono aveva dimostrato come l'inibizione della XO nel topo knock-out per l'ApoE, prono a sviluppare estese lesioni aterosclerotiche, è in grado di prevenire lo sviluppo di tali lesioni. Più recentemente, nello stesso modello sperimentale è stato osservato come la somministrazione di febuxostat, inibitore potente e selettivo della XO, sia in grado di ridurre l'estensione delle lesioni aterosclerotiche, di ridurre la produzione di proteine infiammatorie e di migliorare la biodisponibilità di ossido nitrico (10). In ambito clinico merita menzione l'evidenza di un significativo miglioramento della funzione endoteliale, sia valutata come vasodilatazione flusso-mediata che come risposta del flusso ematico nell'avambraccio isolato e perfuso all'infusione di acetilcolina, e dei parametri di stress ossidativo sistemico in corso di trattamento con inibitori della XO (11). A livello cardiaco è stato osservato un significativo miglioramento della frazione di eiezione, dell'indice cardiaco, del volume telesistolico e dell'efficienza miocardica in corso di trattamento con inibitori della XO (11). Due studi di popolazione hanno evidenziato una più bassa mortalità per scompenso cardiaco nei pazienti trattati con alte dosi di allopurinolo, ma una più alta mortalità nei pazienti che assumevano basse dosi di questo farmaco (11). Un terzo studio ha evidenziato una riduzione della mortalità e della morbilità da scompenso cardiaco in corso di trattamento con allopurinolo, ma solo tra i pazienti con storia di gotta (11). Più recentemente è stata anche descritta una riduzione, modesta

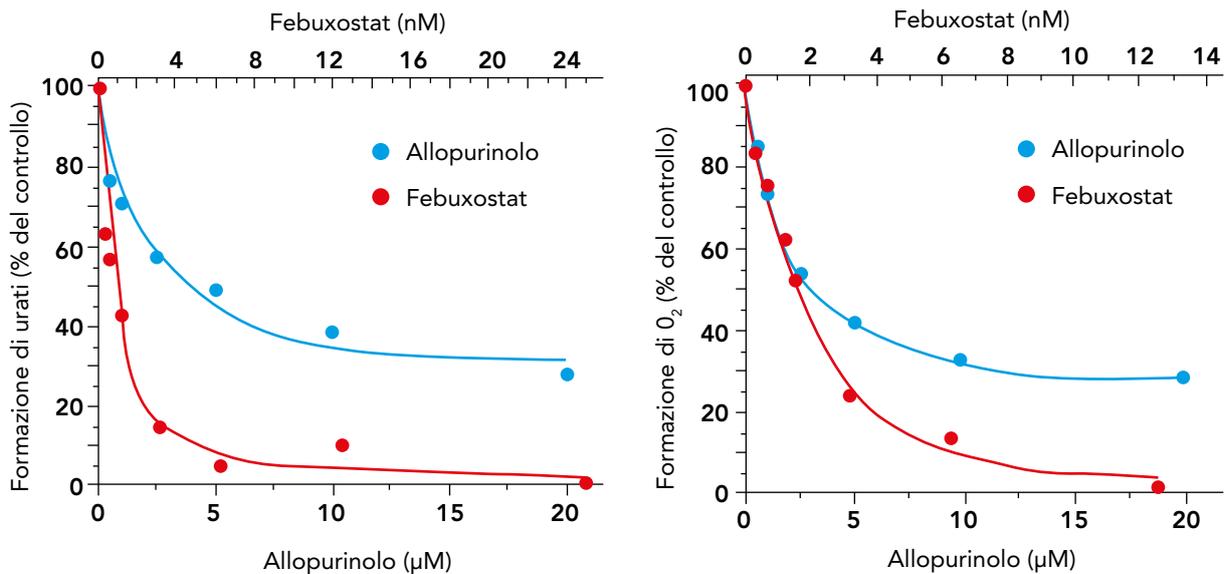
ma statisticamente significativa, della mortalità per tutte le cause nei pazienti con iperuricemia (-11%) o gotta (-19%) che assumevano allopurinolo (12). In ambito trialistico, lo studio Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure (OPT-CHF), che ha arruolato 405 pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo a ridotta frazione di eiezione (classe NYHA III/IV), ha evidenziato un miglioramento clinico in corso di trattamento con ossipurinolo, metabolita attivo di allopurinolo, solo nei pazienti con aumentati livelli circolanti di acido urico (13). In controtendenza con queste evidenze, lo studio Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF), che ha arruolato 253 pazienti iperuricemici (>9,5 mg/dl), con scompenso cardiaco sintomatico a ridotta frazione di eiezione, randomizzati al trattamento con allopurinolo 600 mg/die o placebo per 24 settimane, non ha dimostrato differenze significative nei due bracci di trattamento relativamente all'outcome primario (sopravvivenza, peggioramento dello scompenso cardiaco e stato funzionale globale) (14). Queste evidenze sembrerebbero non supportare l'ipotesi di una protezione cardiovascolare che potrebbe derivare dall'inibizione della XO. Invero, allopurinolo e ossipurinolo sono in grado di inibire solo parzialmente la XO. Infatti, la formazione del complesso XO-GAG rende la XO scarsamente sensibile all'effetto inibitorio dell'ossipurinolo, il metabolita attivo dell'allopurinolo (15). Questo aspetto appare di non trascurabile rilevanza fisiopatologica in quanto la combinazione della resistenza della XO all'inibizione da parte dell'ossipurinolo e dell'amplificazione della produzione locale di specie reattive dell'ossigeno da parte della XO che si osserva in condizioni di ipossia/ischemia/infiammazione può tradursi in un'amplificazione incontrollata della produzione di specie reattive dell'ossigeno a livello della parete vascolare (15). Allopurinolo, peraltro, alle basse dosi comune utilizzo nella pratica clinica si comporta da "inibitore suicida" della XO in quanto agisce come substrato per questo enzima con produzione fi-

nale di ossipurinolo (15). Sia allopurinolo che ossipurinolo per poter agire richiedono un rapido turnover della XO da cui può derivare un'amentata sintesi di specie reattive dell'ossigeno. Questo effetto potenzialmente proossidante di allopurinolo e ossipurinolo, combinandosi con la resistenza all'inibizione della XO da parte di questi trattamenti quando questo enzima è complessato al GAG, evidentemente limita l'efficacia di questi farmaci nel proteggere le strutture vascolari dal danno mediato da XO (15). A differenza di allopurinolo e di ossipurinolo, febuxostat, inibitore non purinico della XO, non viene influenzato nella sua funzione inibitoria di XO dallo stato redox dell'enzima (15). L'inibizione di XO da parte di febuxostat, inoltre, non genera specie reattive dell'ossigeno in quanto questo farmaco agisce legandosi ad una specifica sequenza aminoacidica del tunnel di accesso dei substrati enzimatici al cofattore molibdopterinico (15). In vitro febuxostat presenta una potenza nettamente superiore rispetto ad allopurinolo nell'inibire la produzione di acido urico e di anione superossido da parte della XO (15) (Figura 2). L'effetto inibitorio di febuxostat sulla produzione di acido urico da parte della XO viene solo poco o nulla influenzato dall'adsorbimento della XO su GAG a dif-

La riduzione dell'uricemia ottenuta nel paziente iperuricemico gottoso è associata ad una riduzione dello stress ossidativo e ad un miglioramento della rigidità della parete vascolare nei pazienti trattati con febuxostat, ma non in quelli trattati con allopurinolo.

ferenza dell'effetto inibitorio di allopurinolo che viene invece notevolmente ridotto (15). La maggiore potenza di inibizione della XO da parte di febuxostat rispetto ad allopurinolo ed ossipurinolo e la sua indipendenza dal turnover enzimatico lascia supporre che questo nuovo inibitore della XO possa garantire una efficace protezione dal danno vascolare mediata da questo enzima (15,16). A conferma di ciò, la medesima riduzione dell'uricemia ottenuta nel paziente iperuricemico gottoso è associata ad una riduzione dello stress ossidativo e ad un miglioramento della rigidità della parete vascolare nei pazienti trattati con febuxostat ma non in quelli trattati con allopurinolo (17). I risultati dello studio Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbi-

Superiore efficacia di febuxostat rispetto ad allopurinolo nel ridurre la produzione di acido urico e di radicali ossidanti



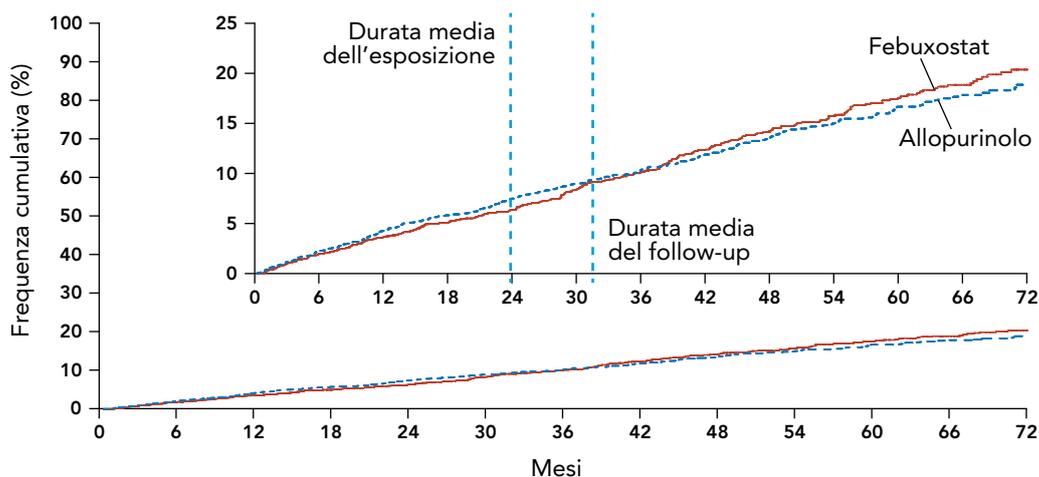
modificata da ref. 15

Figura 2

dities (CARES), invero, sembrerebbero (il condizionale è d'obbligo) sconfessare l'ipotesi di una presunta superiorità di febuxostat rispetto ad allopurinolo in termini di protezione cardiovascolare (18). Lo studio ha arruolato 6190 pazienti gottosi con storia di malattia cardiovascolare randomizzati al trattamento con febuxostat o allopurinolo con un follow-up mediano di 32 mesi. La frequenza di eventi cardiovascolari è risultata simile nei due bracci di trattamento (Figura 3), ma nei pazienti trattati con febuxostat è stato osservato un rischio di mortalità cardiovascolare e totale significativamente più alto rispetto ai pazienti trattati con allopurinolo (+34%, $p=0,03$ e +22%, $p=0,04$, rispettivamente). Nell'interpretazione di questi risultati non appare inutile sottolineare come lo studio, con disegno di non inferiorità, non prevedesse un braccio placebo. Conseguentemente, la succitata differente frequenza di mortalità nei 2 bracci di trattamento può esprimere, al massimo, una minore efficacia nei confronti di allopurinolo (19). Invero, lo studio CARES presenta molte limitazioni che ne minano non poco la solidità dei risultati. La cosa che più immediatamente balza agli occhi è la prematura discontinuazione del trattamento, soprattutto entro i primi 24 mesi dalla randomizzazione, nella

larga maggioranza dei pazienti (55,9% per allopurinolo e 57,3 per febuxostat). Questo aspetto assume particolare significato in relazione alla constatazione che la quota maggiore dell'eccesso di mortalità osservato nei pazienti trattati con febuxostat è stata registrata dopo la discontinuazione dei trattamenti mentre nella fase antecedente il nadir della discontinuazione medesima (2 anni) il trend della mortalità era esattamente l'opposto, con un vantaggio a favore di febuxostat (Figura 3). È evidente che una analisi intention-to-treat, certamente vantaggiosa nel replicare un contesto di "mondo reale", perde molta della sua validità intrinseca in presenza di un tasso di discontinuazione così elevato. Peraltro, i pazienti arruolati nello studio CARES, in ragione del loro elevato profilo di rischio cardiovascolare, erano trattati con farmaci ipolipemizzanti, antiaggreganti, ipoglicemizzanti ed antipertensivi che in varia misura potrebbero avere modificato da un lato il profilo di rischio dei pazienti e dall'altro i livelli di uricemia (19). Nello studio, tuttavia, non viene fatta menzione del profilo lipidico dei pazienti o dei concomitanti trattamenti antipertensivi o ipoglicemizzanti. Invero, i risultati dello studio CARES sembrano rappresentare una sorta di "voce fuori dal coro".

Tempo di prima occorrenza dell'outcome primario nei pazienti trattati con allopurinolo o febuxostat: studio CARES



Outcome primario: morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione per angina instabile

modificata da ref. 18

Figura 3

Lo studio FEATHER ha evidenziato l'efficacia del trattamento con febuxostat nel rallentare la progressione del danno renale nei pazienti iperuricemici con un minor grado di compromissione renale nei quali gli aumentati livelli circolanti di acido urico potevano essere soprattutto espressione di una aumentata attività della xantina ossidasi.

È interessante notare come sia l'aumentata attività che la ridotta attività della XO siano associate ad una aumentato rischio di eventi cardiovascolari e ad una aumentata mortalità.

Una meta-analisi di 25 studi non ha mostrato, infatti, differenze tra febuxostat ed allopurinolo in termini di occorrenza di eventi cardiovascolari (RR 1,69, 95% CI 0,54-5,34, $p = 0,37$) (20). Un recente studio di popolazione che ha incluso circa 100.000 soggetti gottosi ultrassentacinquenni, inoltre, non ha evidenziato differenze nella frequenza di infarto miocardico, stroke, necessità di rivascolarizzazione coronarica, scompenso cardiaco di nuova insorgenza e mortalità per tutte le cause tra pazienti trattati con allopurinolo o con febuxostat (21). Ancor più interessanti i risultati del Febuxostat for Cerebral and Cardioresvascular Events Prevention Study (FREED), recentemente presentati al congresso della European Society of Cardiology, che ha arruolato oltre 1000 individui iperuricemici con uno o più fattori di rischio cardiovascolare assegnati a 2 gruppi di trattamento, rispettivamente febuxostat (fino

a 40 mg/die) e non-febuxostat (placebo o allopurinolo 100 mg/die) (22). Dopo 3 anni di follow-up, nei pazienti trattati con febuxostat è stata osservata una riduzione del 25% dell'outcome composito di morte per tutte le cause, malattie cerebrovascolari, malattia coronarica non fatale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, patologia aterosclerotica necessitante di trattamento, insufficienza renale e fibrillazione atriale (Figura 4).

Il trattamento con febuxostat ha anche determinato una riduzione dello sviluppo e della progressione della malattia renale cronica. A questo riguardo non appare inutile sottolineare come anche nello studio Febuxostat Versus Placebo Randomized Controlled Trial Regarding Reduced Renal Function in Patients With Hyperuricemia Complicated by Chronic Kidney Disease Stage 3 (FEATHER) il trattamento con febuxostat rispetto al placebo sia risultato associato ad una minore numero di problematiche cardiovascolari e cerebrali (peraltro riportate nello studio nell'ambito degli eventi avversi).

Lo studio FEATHER ha anche evidenziato l'efficacia del trattamento con febuxostat nel rallentare la progressione del danno renale nei pazienti iperuricemici con un minor grado di compromissione renale nei quali gli aumentati livelli circolanti di acido urico potevano essere soprattutto espressione di una aumentata attività della xantina ossidasi (23).

Tempo di prima occorrenza dell'outcome primario nei pazienti trattati con allopurinolo o febuxostat: studio CARES

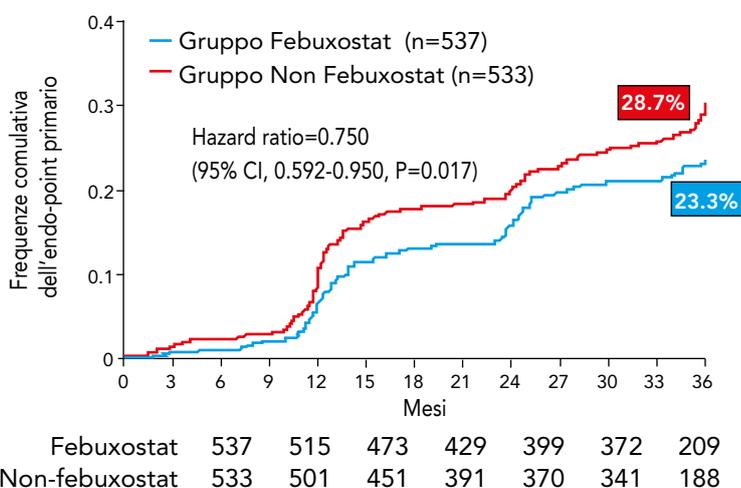


Figura 4

Quando inibire la XO in prevenzione cardiovascolare?

Il livello di attività della XO può variare considerevolmente da individuo ad individuo in relazione a fattori genetici e alla disponibilità di substrato o anche a condizioni cliniche concomitanti. In ambito genetico è interessante notare come alcuni specifici polimorfismi della XO si associno ad un aumentato rischio di sviluppare ipertensione e danno d'organo da ipertensione a suggerire una operatività fisiopatologica della XO (Figura 5) (24). A livello sperimentale la sommini-

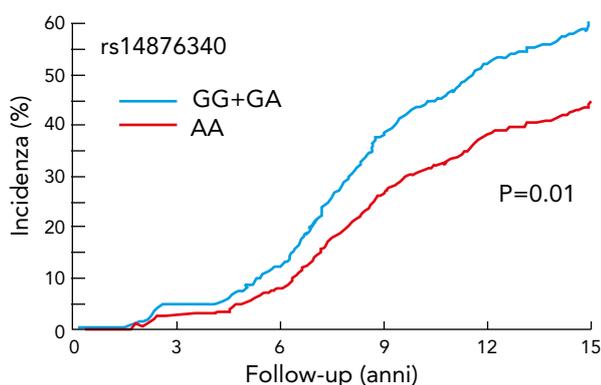
strazione di una dieta ricca di fruttosio è in grado di determinare lo sviluppo di steatosi epatica, espressione di un dismetabolismo proaterogeno, che viene efficacemente prevenuta dalla concomitante somministrazione di febuxostat (25). Nel paziente con scompenso cardiaco i livelli di attività della XO varia in funzione dello stadio clinico della patologia (26). Nei pazienti in classe NYHA II una iperattività della XO si osserva in circa il 20% dei casi mentre nel 10% dei casi si osserva un basso livello di attività di questo enzima. Nei pazienti con scompenso cardiaco in classe III/IV queste percentuali salgono a circa il 35% e a circa il 18%, rispettivamente (26) (Figura 6).

È interessante notare come sia l'aumentata attività (Figura 7) che la ridotta attività (Figura 8) della XO siano associate ad una aumentato rischio di eventi cardiovascolari e ad una aumentata mortalità (26). Sulla base di queste evidenze è lecito ipotizzare che i soggetti che maggiormente possano trarre il maggior beneficio dell'inibizione della XO siano quelli nei quali i livelli di attività sono aumentati (o quantomeno normali) ma non quelli con bassi livelli di attività della XO. In questa ottica si potrebbe arrivare ad ipotizzare, ovviamente in un contesto squisitamente speculativo, che l'inefficacia dell'inibizione della XO nel ridurre l'outcome primario nello studio EXACT-HF possa, nella realtà dei fatti,

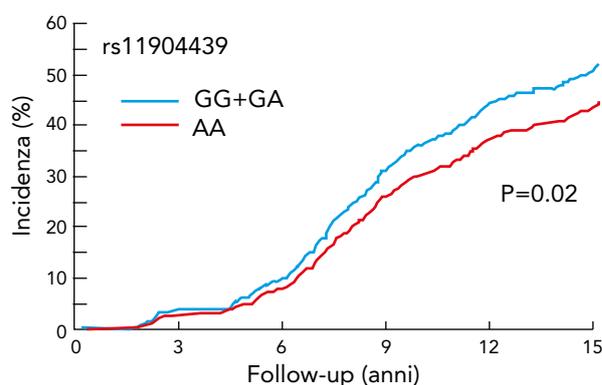
La XO si viene sempre più configurando come un protagonista nella patogenesi del danno vascolare soprattutto in quelle condizioni in cui la sua attività viene esageratamente aumentata per effetto di uno stimolo ipossico/ischemico o infiammatorio cronico, quale quello rappresentato dalla flogosi vascolare aterogena.

nascondere la reciproca elisione del possibile vantaggio nei pazienti scompensati con alti livelli di attività della XO e del possibile svantaggio nei pazienti con bassi livelli di attività della XO (14). Il naturale derivato di questa ipotesi è rappresentato dalla necessità di individuare un indice semplice ed affidabile di attività della XO che potrebbe guidare la scelta del clinico nell'identificazione dei pazienti, probabilmente molti, che potrebbero beneficiare di una inibizione potente e selettiva della XO in prevenzione cardiovascolare, anche indipendentemente dei livelli di acido urico che non necessariamente riflettono il reale livello di attività della XO. Nelle donne in età fertile, ad esempio, l'effetto uricosurico degli estrogeni (27) può mascherare un'aumentata attività della XO che, pur inefficace nel condizionare un aumento dei livelli circolanti di acido

Aumentata incidenza di ipertensione in relazione a 2 distinti genotipi della xantina ossido-reduttasi



GG+GA	50	46	37	22	11	9
AA	2000	1858	1649	1032	589	400

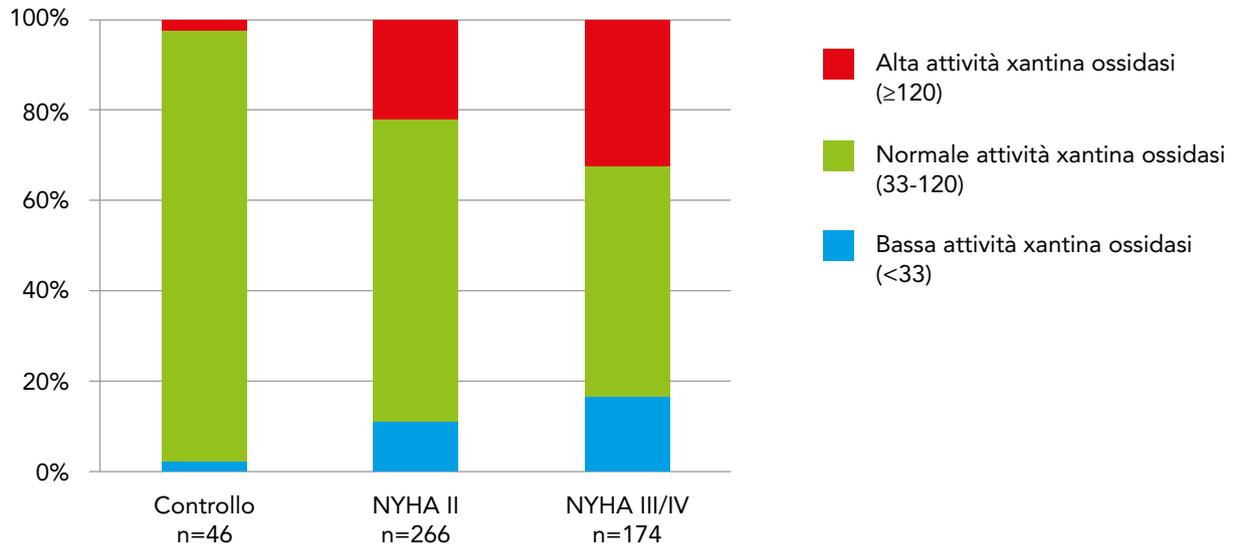


GG+GA	159	146	130	80	43	31
AA	1891	1758	1156	974	557	378

modificata da ref. 23

Figura 5

Associazione tra attività della xantina ossidasi e classe funzionale NYHA in pazienti con scompenso cardiaco

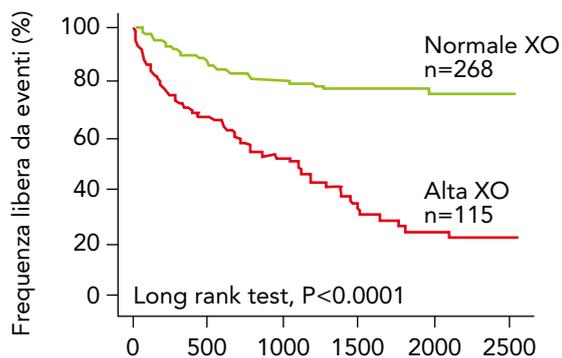


modificata da ref. 25

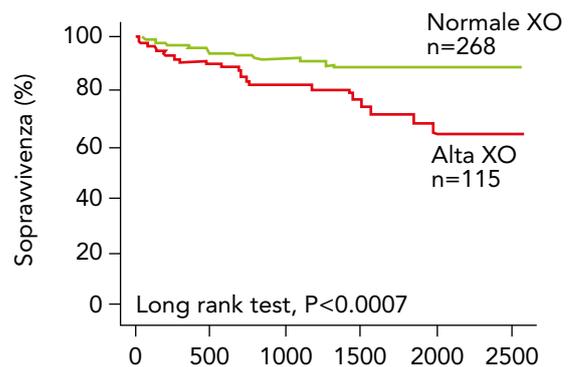
Figura 6

Associazione tra attività della xantina ossidasi e outcome clinici in pazienti con scompenso cardiaco

Eventi cardiaci totali



Mortalità cardiaca



N. a rischio

Normale XO	0/268	38/202	51/124	55/69	56/49
Bassa XO	0/115	37/70	52/41	64/19	69/11

N. a rischio

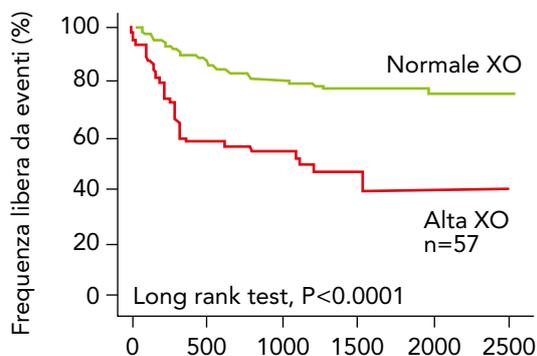
Normale XO	0/268	17/224	21/140	25/83	25/58
Bassa XO	0/115	12/83	18/54	21/31	25/19

modificata da ref. 25

Figura7

Associazione tra attività della xantina ossidasi e outcome clinici in pazienti con scompenso cardiaco

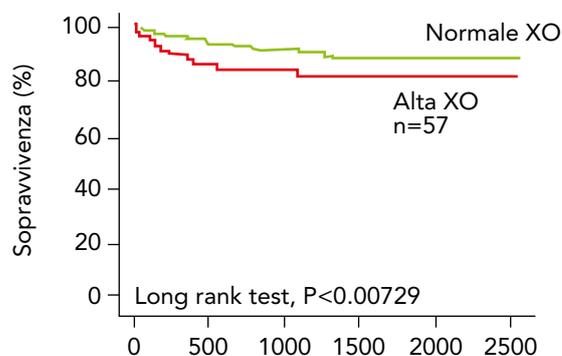
Eventi cardiaci totali



N. a rischio

Normale XO	0/268	38/202	51/124	55/69	56/49
Bassa XO	0/57	24/32	26/26	29/14	31/9

Mortalità cardiaca



N. a rischio

Normale XO	0/268	17/224	21/140	25/83	25/58
Bassa XO	0/57	8/46	9/33	10/22	10/13

modificata da ref. 25

Figura 8

urico avrebbe, comunque, tutte le potenzialità per favorire lo sviluppo della patologia aterosclerotica.

A conferma di questa ipotesi, la predittività dei livelli circolanti di acido urico nei confronti degli eventi cardiovascolari è soprattutto evidente nelle donne in età fertile (28) nelle quali livelli di acido urico anche solo ai limiti alti della norma esprimono verosimilmente una aumentata attività della XO.

Conclusioni

Il ruolo dell'acido urico e dei suoi livelli plasmatici e dei suoi depositi articolari e tissutali come fattori di rischio cardiovascolare è oggi oggetto di attivo dibattito con un numero crescente di studi che ne suggeriscono un ruolo importante nelle patologie cardio-nefro-metaboliche. Questa "relazione pericolosa" tra acido urico e malattie extra-articolari, peraltro, sembra che cominci a delinearsi già per valori di uricemia al di sotto della soglia di 6 mg/dL che le raccomandazioni internazionali suggeriscono come target terapeutico per i pazienti con iperuricemia cronica con depositi di urato. Inoltre, esiste la possibilità che ciò che si vede, i livelli di acido urico, siano solo la parte emersa di un più ampio me-

canismo di danno vascolare che potrebbe risiedere nella produzione esagerata o nella mancata clearance di alcuni prodotti intermedi della sintesi dello stesso con attività pro-ossidante la cui capacità di nuocere sarebbe proporzionale allo stato ossidativo di base del soggetto o alla efficienza del sistema anti-ossidante. È possibile, quindi, che analoghi livelli di acido urico circolante possano svolgere una diversa azione nociva in ragione della labilità del substrato vascolare nei confronti degli stessi o del meccanismo biochimico che ha contribuito a generarli. A questo riguardo, la XO si viene sempre più configurando come un protagonista nella patogenesi del danno vascolare soprattutto in quelle condizioni in cui la sua attività viene esageratamente aumentata per effetto di uno stimolo ipossico/ischemico o infiammatorio cronico, quale quello rappresentato dalla flogosi vascolare aterogena. La sua inibizione si verrebbe, quindi, a configurare come un potenziale target per una strategia di prevenzione cardiovascolare. L'elevata efficacia di febuxostat nell'inibire la generazione di specie reattive dell'ossigeno, oltre che di acido urico, da parte della XO, anche quando l'enzima sia complessato ai GAG di superficie, e l'indipendenza di questo effetto

inibitorio dal turnover enzimatico lascia supporre che questo inibitore potente e selettivo della XO possa garantire una efficace protezione vascolare dal danno mediata dall'aumentata attività di questo enzima.

Bibliografia

1. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555(3): 589-606
2. Amaya Y, Yamazaki K, Sato M, et al. Proteolytic conversion of xanthine dehydrogenase from the NAD-dependent type to the O₂-dependent type. Amino acid sequence of rat liver xanthine dehydrogenase and identification of the cleavage sites of the enzyme protein during irreversible conversion by trypsin. *J Biol Chem*. 1990; 265:14170-14175.
3. Waud WR, Rajagopalan KV. The mechanism of conversion of rat liver xanthine dehydrogenase from an NAD⁺-dependent form (type D) to an O₂-dependent form (type O). *Arch Biochem Biophys*. 1976; 172:365-379.
4. Enroth C, Eger BT, Okamoto K, et al. Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: Structure-based mechanism of conversion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:10723-10728.
5. Harris CM, Massey V. The reaction of reduced xanthine dehydrogenase with molecular oxygen. Reaction kinetics and measurement of superoxide radical. *J Biol Chem*. 1997; 272:8370-8379.
6. Harris CM, Massey V. The reaction of reduced xanthine dehydrogenase with molecular oxygen. Reaction kinetics and measurement of superoxide radical. *J Biol Chem*. 1997; 272:8370-8379.
7. Kelley EE. Dispelling dogma and misconceptions regarding the most pharmacologically targetable source of reactive species in inflammatory disease, xanthine oxidoreductase. *Arch Toxicol*. 2015 Aug;89(8):1193-207
8. Battelli MG, Bolognesi A, Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(9):1502-17.
9. Schröder K, Vecchione C, Jung O, et al. Xanthine oxidase inhibitor tungsten prevents the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice fed a Western-type diet. *Free Radic Biol Med*. 2006;41(9):1353-60
10. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep*. 2014 Apr 1;4:4554. doi:10.1038/srep04554.
11. Higgins P, Dawson J, Lees KR, McArthur K, Quinn TJ, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012 Aug;30(4):217-26
12. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2014-205269
13. Hare JM, Mangal B, Brown J. Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure Results of the OPT-CHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-2309.
14. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015;131(20):1763-71.
15. Malik UZ, Hundley NJ, Romero G, et al. Febuxostat inhibition of endothelial-bound XO: implications for targeting vascular ROS production. *Free Radic Biol Med*. 2011 Jul 1;51(1):179-84.
16. Sabán-Ruiz J, Alonso-Pacho A, Fabregate-Fuente M, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013;12(1):94-9
17. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int*. 2014;34(1):101-9
18. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210.
19. Katsiki N, Borghi C. The future of febuxostat after the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities (CARES) trial: who CARES? *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Oct 4:1-4. doi: 10.1080/14656566.2018.1532503
20. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1144-1153.
21. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol: a population-based cohort study. *Circulation*. 2018 Jun 13. Epub ahead of print.
22. Kijoma S, ESC Congress 2018].FREED: Lowering Uric Acid With Febuxostat Showed Clinical Benefit For Hyperuricaemia Patients. Website: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/08/22/14/15/tues-515am-freed-esc-2018>
23. Kimura K, Hosoya T, Uchida S et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 72(6): 798-810.
24. Scheepers LE, Wei FF, Stolarz-Skrzypek K, et al. Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. *J Hypertens*. 2016 Nov;34(11):2147-54.
25. Nakatsu Y, Seno Y, Kushiyaama A, et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Jul 1;309(1):G42-51
26. Otaki Y, Watanabe T, Kinoshita D, et al. Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with severity and clinical outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:151-157.
27. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J*. 1973 Feb 24;1(5851):449-51.
28. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2000 May 10;283(18):2404-10.